

carried out. Prognosis of pharmacological activity allowed to plan screening of the synthesized compounds as potential CNS agents.

**Key words:** 3-mercapto-1,2,4-triazole, synthesis, activity prediction.

**Сведения об авторах:** *Н.Б. Саидов* – кандидат фармацевтических наук, доцент, декан медико-фармацевтического факультета Таджикского национального университета.

Телефон: (99237)221-43-08 e-mail: narzullo@mail.ru

*В.А. Георгиянц* - доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии Национального фармацевтического университета. Телефон: 38050-0841-871, e-mail: vgeor@ukr.net

## НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ВНЕШНЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

*А.А. Котвицкая, В.В. Карло*

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков**

Псориаз занимает одно из лидирующих мест среди хронических дерматозов. Удельный вес псориаза в общей структуре кожных заболеваний составляет от 7 до 10%, а среди госпитальных больных дерматологического профиля – до 20-25% [1].

Стремительное развитие рынка лекарственных средств (ЛС), появление новых способов и схем фармакотерапии (ФТ), с одной стороны, а также рост заболеваемости псориазом, с другой, определяют необходимость рационального выбора ЛС, как для системной, так и для местной терапии.

Одно из ведущих мест в комплексном лечении больных псориазом принадлежит внешней терапии, которая назначается всем пациентам с целью уменьшения воспалительных явлений, зуда, шелушения и инфильтрации кожи [2, 3].

Учитывая неблагоприятные социально-экономические последствия, как для государства, так и для пациента, проблема псориаза определяет необходимость обоснования новых подходов к организации медикаментозной терапии (особенно внешней) больных не только эффективной клинически, но и доступной экономически, что обусловлено дефицитом финансирования, как системы здравоохранения в целом, так и ограниченностью средств непосредственно у пациента.

**Цель работы.** Определение и разработка подходов к усовершенствованию фармацевтического обеспечения больных псориазом, базирующихся на научном обосновании системы выбора при формировании перечней отдельных групп ЛС, рекомендованных для внешней терапии указанной категории больных, путем проведения клинико-экономического анализа и экономического обоснования с учетом таких показателей, как конкурентоспособность и адекватность платежеспособности.

**Материалы и методы.** С целью изучения медицинских назначений ЛС нами был проведен ретроспективный анализ медицинских карт (МК) стационарных больных в количестве 767, которые проходили лечение в Харьковском областном кожно-венерологическом диспансере (ХОКВД) №1 в 2011-2013 гг. Нами использованы статистические, графические и аналитические методы исследований, проведены частотный, клинико-экономический и сравнительный анализ. Анализ научно-доказательной информации (результаты мета-анализа, рандомизированных исследований, систематических обзоров с высокой степенью доказательности) проводился как с использованием международных онлайн-баз (*G-I-N.Net*, *AccessdataFDA*, *Medscape*, другие), так и отечественных научных публикаций.

**Результаты и их обсуждение.** В результате анализа МК стационарных больных установлено, что средняя продолжительность пребывания на стационарном лечении составила 15 койко-дней, общее количество лекарственных назначений составляло 5491, средний показатель назначений на курс лечения одного больного псориазом составил 7 назначений ЛС, а показатель фактического потребления ЛС на один больного – 400,84 грн.

Определено, что в схемах ФТ назначались препараты 12 фармакотерапевтических групп (ФТГ). В соответствии с действующей анатомо-терапевтической химической (АТХ) классификации был составлен рейтинг ФТГ по частоте назначения ЛС в терапии псориаза: А – "Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм" (2386 назначений или 43,45% от общего количества назначений); В – "Средства, влияющие на

систему крови и гемопоэз" (1137 назначений ЛП – 20,71%); D – "Дерматологические средства" (598 назначений ЛП – 10,89%); R – "Средства, которые действуют на респираторную систему" (663 назначений – 12,07%). Другие 4 ФТГ – С, Н, L, M характеризовались частотой назначений в пределах 0,84-4,37%, а ФТГ G, J, N и V назначались с частотой 0,02-0,53%.

Результаты частотного анализа лекарственных назначений свидетельствуют о том, что больные получали преимущественно симптоматическую терапию, что объясняется отсутствием единого общепринятого подхода к этиологии и патогенезу псориаза.

Несмотря на то, что препараты для внешней терапии составляют всего 10,89% от общего числа назначений, по результатам комплексного клинико-экономического анализа установлено, что на них приходится значительные затраты (38,77% от общей стоимости лекарств) и практически полностью (38,14%) – на эффективные и одновременно высокостойкие топические глюкокортикостероиды (ТГКС).

Доказано, что псориаз относится к стероидчувствительным дерматозам, течение которых может существенно зависеть от применения кортикостероидов, именно поэтому на всех стадиях заболевания показаны местные кортикостероидные средства – ТГКС. На сегодняшний день, накоплен значительный опыт терапии этого заболевания с помощью ТГКС разных поколений (от первого до шестого) и классов активности (от слабых I класса, до очень сильных IV класса по Европейской классификации). Также сформированы требования к современному ТГКС: высокая активность на уровне клеток эпидермиса и дермы, минимальная атрофогенность, минимальная биодоступность, удобная форма применения, наличие доказательной научно-обоснованной базы. К сожалению, ни один из известных ТГКС не отвечает этим требованиям, а лишь более или менее приближен к ним по своим показателям [4-7].

Основываясь на Европейской классификации ТГКС, нами проведен анализ стероидов, рекомендованных для местной терапии псориаза основными регулирующими документами в Украине (табл. 1).

**Таблица 1. Топические кортикостероиды, рекомендованные для внешней фармакотерапии псориаза**

Класс ТГКС	Международные непатентованные названия (INN)	«Препараты выбора» в регулирующих перечнях			
		Протокол предоставления медицинской помощи больным псориазом (Приказ МЗУ № 312 от 08.05.2009)	Государственный формуляр ЛС (Приказ МЗУ № 252 от 08.04.2014)	Временные государственные социальные нормативы по специальности «Общая практика - семейная медицина» (Приказ МЗУ № 191 от 05.05.2003)	Псориаз: адаптированное клиническое руководство, основанное на доказательствах (рабочая версия №4 pre-final)
<b>Очень сильные (IV)</b>	• Клобетазола пропионат	-	+	-	+
<b>Сильные (III)</b>	• Флютиказона пропионат	-	+	-	+
	• Бетаметазона валерат	+	+	-	+
	• Мометазона фураат	-	+	-	+
	• Метилпреднизолона ацепонат	-	+	-	+
	• Предникарбат	-	-	-	+
	• Гидрокортизона-17 бутират	-	+	-	-
<b>Умеренно сильные (II)</b>	• Флуоцинолона ацетонид	-	+	-	-
	• Триамцинолона ацетонид	+	+	-	-
	• Флуметазона пивалат	-	-	+	-
<b>Слабые (I)</b>	• Преднизолон	+	-	-	-
	• Гидрокортизон	-	+	-	-
<b>Общее количество:</b>		3	9	1	6

Необходимо отметить, что ТГКС назначались врачами ХОШВД №1 с учетом основных регулирующих документов: *бетаметазон* (III класс) рекомендуется 3 нормативно-регулирующими перечнями, *клобетазол* (IV класс) и *мометазон* (III класс) – 2, а *гидрокортизона бутират* (III класс), *флуоцинолон* (II класс), *флуметазон* (II класс) и *преднизолон* (I класс) присутствуют в одной из перечней [3, 5, 7, 8].

Как известно, применение ТГКС, особенно продолжительное, сопровождается типичными побочными эффектами, как местного (атрофия кожи, фолликулиты, контактные дерматиты, эритема), так и системного характера (влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) и угнетение функции коры надпочечных желез, повышение внутриглазного давления, глаукома, синдром Кушинга, инсулинорезистентность, стероид-индуцированный диабет)[4-6].

С целью установления целесообразности применения рекомендованных ГКС, следующим этапом нашей работы стало **исследование профиля безопасности разных классов ТГКС** путем анализа научно-доказательной информации (результаты мета-анализа, рандомизированных исследований, систематических обзоров с высокой степенью доказательности) [5-7, 9-11].

Известно, что для оценки показателей качество/эффективность и риск/безопасность ТГКС Немецким дерматологическим обществом (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) предложен относительный терапевтический индекс (ОТИ). Использование ОТИ при сопоставлении эффективности и параметров безопасности ТГКС также рекомендовано рабочей группой по разработке клинического руководства "Псориаз: адаптированное клиническое руководство, основанное на доказательствах" в Украине. Экспертами указано, что ТГКС со значениями ОТИ 1,5 и выше являются препаратами выбора[5-6].

Полученные в результате анализа данные дают основания утверждать, что наилучшее соотношение эффективности и безопасности характерно для **флютиказона, мометазона, метилпреднизолона и предникарбата** ОТИ которых равен 2,0, т.е. преимущества от применения этих ТГКС вдвое превышают возможный риск. Следует отметить, что **клобетазола пропионат** (представитель «очень сильных» ТГКС IV класса) также имеет относительно высокое значение ОТИ – 1,5. Другие ТГКС имеют или более низкий ОТИ (гидрокортизон – 1,0, триамцинолон – 1,06, бетаметазон – 1,2, гидрокортизона-17 бутират – 1,4) или меньший уровень доказательности в аспекте эффективности при псориазе[5-6, 9-11].

Таким образом, можно сделать вывод, что в Украине, к сожалению, наиболее часто используются устаревшие схемы лечения псориаза с применением ЛС I-III поколений ТГКС (гидрокортизона-17 бутират, триамцинолон, бетаметазон, преднизолон), применение которых необоснованно ни с медико-фармацевтической (ЛС характеризуются низким уровнем безопасности и доказательности), ни с экономической точки зрения. В то же время ЛС последних поколений демонстрируют лучший профиль безопасности и эффективности.

Следующим этапом нашей работы стало **формирование рекомендованного перечня ТГКС** для применения больными псориазом в Украине.

Учитывая оптимальное соотношение эффективности и безопасности, нами отобрано 5 ЛС по МНН (флютиказон, мометазон, метилпреднизолон, предникарбат и клобетазол). Формирование рекомендованного перечня ТГКС по торговым названиям осуществлялось с учетом коэффициентов конкурентоспособности (К) и коэффициентов адекватности платежеспособности (Ca.s.).

Показатель конкурентоспособности рассчитывается для определения состояния и стабильности спроса на ЛС (характеризует уровень привлекательности и полезности безрецептурных ЛС для потребителей, и уровень доверия к рецептурным ЛС врачей) [12].

Расчет конкурентоспособности (К) проводился по объемам продаж ЛС (учитывалось количество упаковок) в период 2011-2013 гг. по формуле:

$$K = \frac{V}{\sum V \div q'} \quad (1)$$

где:  $V$  – объем реализации ЛС, конкурентоспособность которого рассчитывается;

$\sum V$  – сумма объемов реализации препаратов-конкурентов;

$q$  – количество препаратов-конкурентов.

Одним из относительных показателей экономической доступности является коэффициент адекватности платежеспособности (Ca.s.), который был определен в ходе исследования для ТГКС по состоянию на май 2014 г. по формуле [12]:

$$Ca.s. = \frac{\bar{P}_r}{W_{a.w.}} \times 100\%, \quad (2)$$

где:  $\bar{P}_r$  – средняя розничная цена препарата за определенный период (месяц, год);

$W_{a.w.}$  – средняя заработная плата за определенный период (месяц, год).

По результатам проведенных расчетов были определены наиболее конкурентоспособные ( $K > 1$ ) и наиболее экономически доступные ЛС (минимальные значения Ca.s., но не  $> 15$ ) и сформирован рекомендованный перечень ТГКС для лечения больных псориазом в Украине по торговым названиям с учетом разных лекарственных форм (табл. 2) [13].

**Таблица 2. Рекомендованный перечень ТГКС для лечения больных псориазом в Украине**

№ з/п	Торговое название	Лекарственная форма	Производитель	$K_1$	$K_2$	$K_3$	$K_{cp.}$	Ca.s. (Украина)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>D07AC13 Мометазона фураат</b>								
1.	Молескин	мазь 0,1% 15г	ПАО "Фармак", Украина	-	0,06	2,76	1,41	1,53
2.	Молескин	крем 0,1% 15г		-	-	1,42	1,42	1,57
3.	Елоком®	лосьон 0,1% 30 мл	Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия	1,19	1,65	1,25	1,36	5,60
<b>D07AC14 Метилпреднизолона ацепонат</b>								
4.	Метизолон	крем, 1 мг/г 15г	ООО "ФК Здоровье", Украина	-	-	-	-	1,23
5.	Стерокорт®	крем, 1 мг/г 15г	ПАО "Фитофарм", Украина	1,46	1,81	1,76	1,68	1,46
6.	Адвантан®	мазь 0,1 % 15г	Интендис Мануфактуринг С.п.А., Италия	1,36	1,37	1,36	1,36	3,44
<b>D07AC17 Флютиказона пропионат</b>								
7.	Кутивейт™	мазь 0,005% 15г	ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша	1,32	1,09	0,98	1,13	1,99
8.	Кутивейт™	крем 0,005% 15 г		0,76	0,91	1,02	0,90	2,00
<b>D07AC18 Предникарбат</b>								
9.	Преднитоп	мазь 0,25% 10г	мибе ГмбХ Арцнайmittel, Германия	1,89	1,51	1,67	1,69	1,46
10.	Преднитоп	крем 0,25% 10г		2,12	2,17	3,28	2,52	1,52
<b>D07AD01 Клобетазола пропионат</b>								
11.	Клобескин	крем 0,05% 25г	ООО "ФК Здоровье", Украина	-	-	-	-	0,94
12.	Дермовей™	крем 0,5 мг/г 25 г	ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша	3,93	3,80	4,16	3,96	1,79
13.	Дермовей™	мазь 0,5 мг/г 25 г		12,84	11,09	13,28	12,40	1,81

Таким образом, перечень ТГКС, рекомендованный нами для лечения больных псориазом, насчитывает 13 торговых наименований ЛС (из которых 5 (38,46%) – отечественного производства), содержит препараты с доказанной эффективностью и высокой степенью безопасности (ТГКС со значениями ОТИ 1,5 и выше), включает физически и экономически доступные препараты.

**Выводы.** Разработаны научно-методические подходы к усовершенствованию фармацевтического обеспечения больных псориазом, которые предусматривают:

- анализ научно-доказательной информации относительно профиля эффективности и безопасности ЛС, используемых для внешней терапии больных псориазом;

- расчет коэффициентов конкурентоспособности и адекватности платежеспособности;

- формирование перечня ЛС, рекомендованных для внешней терапии псориаза (на примере группы ТГКС, как наиболее затратной в ФТ псориаза), содержащего препараты с

доказанной эффективностью и высокой степенью безопасности, включающего физически и экономически доступные препараты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kotvitska, A. A. Modern problems of morbidity, clinical and epidemiological features of the psoriasis course in patients of the Kharkiv region [Electronic resource] / A.A. Kotvitska, V.V. Carlo // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 56-61. – Mode of access: <http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2014/06/56-61.pdf>.
2. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний [Текст] / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. Пер. с англ.; 2-е изд. – М., 2009. – 300 с.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання: Наказ МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090508\\_312.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090508_312.html). – Міністерство охорони здоров'я України.
4. Белоусова, Т.А. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности [Текст] / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 6. – С. 93-100.
5. Псоріаз: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: робоча версія №4 pre-final [Електронний ресурс]. – Режим доступу: URL: [http://www.moz-derm.org.ua/wp-content/uploads/2013/02/Version\\_4\\_Psoriasis\\_UA\\_pre-final.pdf](http://www.moz-derm.org.ua/wp-content/uploads/2013/02/Version_4_Psoriasis_UA_pre-final.pdf).
6. Порівняльний аналіз профілю безпеки топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини [Текст] / В.І. Степаненко, О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон та інші // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 3 (38). – С. 53-63.
7. Про затвердження шостого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності : Наказ МОЗ України від 08.04.2014 р. № 252 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140408\\_0252.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140408_0252.html). – Міністерство охорони здоров'я України.
8. Котвицкая, А.А. Визначення стану соціально-правового регулювання фармацевтичного забезпечення хворих на псоріаз [Текст] / А.А. Котвицкая, В.В. Карло // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – № 2 (34). – С. 51-57.
9. James, M. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0.1 %, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis [Text] / M. James // Cutis. – 1996. – Vol. 67. – P. 2-9.
10. Lebowohl, M.G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005 % on patients with psoriasis of the face and intertriginous areas [Text] // M.G. Lebowohl, M.H. Tan, S.L. Meador // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 44. – P. 77-82.
11. Wiedersberg, S. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids [Text] // S.Wiedersberg, C.S. Leopold, R.H. Guy // Eur. J. Pharm. and Biopharm. – 2008. – Vol. 68. – P. 453-466.
12. Мнушко, З.М. Менеджмент та маркетинг у фармації. Ч II. Маркетинг у фармації: підручник [для студентів ВНЗ] [Текст] / З.М. Мнушко, Н.М. Діхтярьова; за ред. З.М. Мнушко. – [2-ге вид.]. – Х.: НФаУ; Золоті сторінки, 2010. – 510 с.
13. Котвицкая, А.А. Маркетинговый анализ ассортимента украинского рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения псориаза [Текст] / А.А. Котвицкая, В.В. Карло // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 3. – С. 50-53.

#### НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ВНЕШНЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Разработаны подходы к усовершенствованию внешней терапии больных псориазом (на примере группы топических кортикостероидов, как наиболее затратной в фармакотерапии псориаза), позволяющие определять наиболее приоритетные ЛС для рекомендаций и назначений врачами, а также способствующие формированию перечней препаратов, затраты на которые возмещаются за счет бюджетных средств (страховыми фондами) на уровне государства, региона, учреждения здравоохранения.

**Ключевые слова:** псориаз, лекарственные средства, внешняя фармакотерапия.

#### THE SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO IMPROVEMENT OF EXTERNAL THERAPY OF PSORIASIS PATIENTS

The approaches to improvement of external therapy of psoriasis patients (on the example of topical corticosteroids' group, as the most expensive in psoriasis pharmacotherapy) have been developed. They allow determining the most priority medicines for recommendations and prescriptions of doctors and, also, they promote the formation of medicines' lists, the costs on which are reimbursed from the budgetary funds (insurance funds) at the level of a state, a region, health care institution.

**Key words:** psoriasis, medicines, external pharmacotherapy.

**Сведения об авторах:** *А.А. Котвицкая* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой социальной фармации, проректор по научно-педагогической работе Национального фармацевтического университета. Телефон: **8-0572-67-91-78**

*В.В. Карло* – аспирант кафедры социальной фармации Национального фармацевтического университета. Телефон: **8-0572-67-91-81**. E-mail: **socpharm@ukr.net**