

УДК: 615.28:615.035.1:615.035.3

**СУЛЬФАНІЛАМІДИ ТА ТРИМЕТОПРИМ (АТС-КОД J01E
SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM): АНАЛІЗ РИНКУ ТА
СПОЖИВАННЯ В УКРАЇНІ У 2013-2018 РОКАХ**

Яковлева Л. В. , Баглай Т. О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

АНОТАЦІЯ

Препарати J01E Сульфаніламіди та Триметоприм давно відомі на світовому та українському фармацевтичному ринку. На сьогоднішній день активно ведеться розробка нових сульфанідамідних препаратів, а також, розширюється спектр їх застосування.

Метою дослідження стало вивчення структури ринку та споживання препаратів групи Сульфаніламіду та Триметоприму у 2013-2018 роках.

Методи і матеріали. Для аналізу асортименту антимікробних препаратів групи Сульфаніламідів та Триметоприму на фармацевтичному ринку України та у світі користувались ресурсами Центру співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів та Державним реєстром лікарських засобів України. Для розрахунку їх споживання використовували уніфіковану АТС/DDD-методологію, що рекомендована ВООЗ.

Результати досліджень. За даними центру співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів на світовому фармацевтичному ринку представлено 33 МНН препаратів групи Сульфаніламідів та Триметоприму, а на фармацевтичному ринку України – всього 4 МНН. Кількість торгових назв аналізованих препаратів у досліджуваній період знизилася з 32 ТН у 2013 році до 28 ТН у 2018 році. Більшість ТН на ринку вітчизняного виробництва. Різне зниження споживання відбулося у 2013-2015 роках, а з 2015 року зниження відбувається повільно, малозначимими темпами.

Висновок. З 33 МНН препаратів групи Сульфаніламідів та Триметоприму на фармацевтичному ринку України представлено всього 4 МНН, які у 2018 році були представлені 28 ТН. Споживання досліджуваних препаратів за аналізований період з 2013 по 2018 року знизився на 0,21111 DDDs/1000 жителів/день.

Ключові слова: фармацевтичний ринок; сульфаніламіди; триметоприм; споживання; АТС/DDD-методологія; фармакоекономічні дослідження.

Вступ. У 1935 році Герхард Домагк (Gerhard Domagk) ідентифікував сульфаніламід як активний компонент барвника Prontosil rubrum, що призвело до синтезу клінічно корисних аналогів. Через чотири роки, у 1939 році, він отримав Нобелівську премію за виявлення антибактеріальної дії пронтозилу [4]. Вже тоді,

у 1939 році були повідомлення в літературі про успішне використання пронтозилу в педіатрії для лікування бешихи (рожі) [5].

У 1943 році був докладно описаний механізм дії сульфанідамідних препаратів, який базується на конкурентному антагонізмі з параамінобензойною кислотою [6]. У 1949 році Джек Лінн докладно описав побічну дію сульфанідамідів [7].

Триметоприм – це одна із серії сполук, вперше повністю описаних Ротом, Фалько, Хітчінгсом та Бушбі (Roth, Falko, Hitchings, Bushby) у 1962 році [1]. Ці препарати мають як антималярійну (найвища у Піриметаміну), так і антибактеріальну активність (Триметоприм).

Ще у 1968 році виявлено, що триметоприм та сульфаніламідни мають сильну синергічну дію. Триметоприм, має значно нижчу спорідненість до ферментів ссавців і практично не втручається у метаболізм фолієвої кислоти, також була описана його ефективність проти септицемії, інфекцій сечовивідних шляхів, викликаних *Proteus*, гонореї та бронхіальних інфекцій [2].

Ще у 1970 році дослідили, що комбінація сульфаметоксазолу та триметоприму була ефективною щодо 61 із 72 штамів мікроорганізмів; виняток становили три штами *E. coli*, чотири *K. aerogenes* і чотирьох *Shigellae*, які були стійкими до сульфаметоксазолу [3].

На сьогоднішній день активно проводиться розробка нових сульфаніламідних препаратів [8, 9], а також з прогнозованими протипухлинними властивостями [10]. Також вони мають широкий спектр дії проти бактерій з родин стрептококів, стафілококів, пневмококів, менінгококів, гонококів, а також, *E. coli*, сальмонел, холерного вібріону.

За сучасною АТС-класифікацією група J01E Сульфаніламідни та Триметоприм відносяться до Антибактеріальних засобів системного застосування (J01) детальніша класифікація у табл. 1.

Таблиця 1

АТС-класифікація групи J01E Сульфаніламідни та Триметоприм [11]

№	АТС-код	МНН
I	J01EA Триметоприм та похідні	
1	J01EA01	trimethoprim
2	J01EA02	brodimoprim
3	J01EA03	iclaprim
II	J01EB Сульфаніламідни короткої дії	
4	J01EB01	sulfaisodimidine
5	J01EB02	sulfamethizole
6	J01EB03	sulfadimidine
7	J01EB04	sulfapyridine
8	J01EB05	sulfafurazole
9	J01EB06	sulfanilamide

10	J01EB07	sulfathiazole
11	J01EB08	sulfathiourea
12	J01EB20	combinations
III	J01EC Сульфаніламідни середньотривалої дії	
13	J01EC01	sulfamethoxazole
14	J01EC02	sulfadiazine
15	J01EC03	sulfamoxole
16	J01EC20	combinations
IV	J01ED Сульфаніламідни тривалої дії	
17	J01ED01	sulfadimethoxine
18	J01ED02	sulfalene
19	J01ED03	sulfametomidine
20	J01ED04	sulfametoxydiazine
21	J01ED05	sulfamethoxy pyridazine
22	J01ED06	sulfaperin
23	J01ED07	sulfamerazine
24	J01ED08	sulfaphenazole
25	J01ED09	sulfamazone
26	J01ED20	combinations
V	J01EE Комбінації сульфаніламідів і триметоприму, включаючи похідні	
27	J01EE01	sulfamethoxazole and trimethoprim
28	J01EE02	sulfadiazine and trimethoprim
29	J01EE03	sulfametrole and trimethoprim
30	J01EE04	sulfamoxole and trimethoprim
31	J01EE05	sulfadimidine and trimethoprim
32	J01EE06	sulfadiazine and tetroxoprim
33	J01EE07	sulfamerazine and trimethoprim
	Всього МНН	33

Мета: дослідити стан фармацевтичного ринку України в межах групи з АТС-кодом J01E Сульфаніламідни та Триметоприм, а також визначити об'єми споживання препаратів цієї групи.

Методи і матеріали. Для аналізу асортименту антимікробних засобів групи Сульфаніламідни та Триметоприм на фармацевтичному ринку України та у світі користувались ресурсами Центру співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів [11] та Державним реєстром лікарських засобів України [12].

Для розрахунку споживання ЛЗ групи J01E Сульфаніламідни та Триметоприм використовували уніфіковану АТС/DDD-методологію, що рекомендована ВООЗ [13]. Дані по споживанню отримували з аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» [14].

Результати досліджень. За даними центру співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів на світовому фармацевтичному ринку представлено 33 МНН препаратів групи J01E Сульфаніламід та Триметоприм, а на фармацевтичному ринку України – всього 4 МНН (табл. 2).

Всі представлені МНН давно відомі на ринку і широко використовуються. Сучасних препаратів на фармацевтичному ринку України не представлено. Наприклад, J01ED09 Сульфамазон – сульфаніламід тривалої дії з жарознижувальними властивостями. Він не затверджений FDA, але продається в Італії під торговою маркою Marespin для лікування гострих респіраторних захворювань.

Кількість торгових назв препаратів групи J01E Сульфаніламід та Триметоприм у досліджуваній період знизилася з 32 ТН у 2013 році до 28 ТН у 2018 році. Більшість ТН на ринку вітчизняного виробництва (табл. 2).

Торгові назви іноземного виробництва взагалі були відсутні на фармацевтичному ринку України у 2013 та 2015 роках.

Таблиця 2

Результати дослідження асортименту ЛЗ групи J01E Сульфаніламід та Триметоприм на фармацевтичному ринку України протягом 2013-2018 рр.

№	АТС МНН	Наявність на ринку ТН											
		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
		В	І	В	І	В	І	В	І	В	І	В	І
1	J01EB03 Сульфадимідин	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
2	J01EB06 Сульфаніламід	10	0	9	0	8	0	9	0	8	0	8	0
3	J01ED01 Сульфадиметоксин	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0
4	J01EE01 Сульфаметоксазол і триметоприм	15	0	14	2	14	0	13	1	9	2	11	2
Всього:		32	0	30	2	29	0	29	1	24	2	26	2
Всього у %:		100	0	93,7 5	6,25	100	0	96,6 7	3,33	92,3 1	7,69	92,8 6	7,14

Цінова категорія препаратів групи Сульфаніламідів та Триметоприму у 2018 році варіювалась від 2,46 грн за упаковку СТРЕПТОЦИДа, табл. 300 мг № 10 вітчизняного виробництва (Борщагівський ХФЗ) до 275,23 грн за упаковку імпортного БІСЕПТОЛу 480, Варшавський ФЗ Польф (Польща), конц. д/п інф. р-ну 480 мг/5 мл амп. 5 мл, №10. Що свідчить про високу доступність препаратів досліджуваної групи (табл. 3).

Протягом всього досліджуваного періоду найдешевшими були препарати J01EB06 Сульфаніламід, а найдорожчими – J01EE01 Сульфаметоксазолу з триметопримом.

Таблиця 3

**Результати дослідження цін на препарати групи J01E Сульфаніламід та
Триметоприм на фармацевтичному ринку України**

№	АТС МНН	Ціна, грн											
		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
		min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1	J01EB03 Сульфадимідин	4,41		5,14		6,99		7,90		9,25		12,06	
2	J01EB06 Сульфаніламід	1,05	1,72	0,84	2,14	2,30	3,89	2,72	5,41	2,78	5,54	2,46	5,70
3	J01ED01 Сульфадиметоксин	3,49	5,10	4,44	6,22	6,08	10,49	7,78	12,30	8,56	12,04	11,17	15,54
4	J01EE01 Сульфаметоксазол і триметоприм	2,74	107,53	8,45	126,81	7,18	140,29	7,40	230,41	12,50	279,34	12,43	275,23

Споживання препаратів групи Сульфаніламідів та Триметоприму у досліджуваний період з 2013 по 2018 року знизився на 0,21111 DDDs/1000 жителів/ день (табл. 4). Різке зниження споживання відбулося у 2013-2015 роках, а з 2015 року зниження відбувається повільно, малозначимими темпами.

У 2018 році найбільше споживалось препаратів з МНН J01EE01 Сульфаметоксазол і триметоприм: у 124 рази більше ніж J01EB03 Сульфадимідину; у 1,16 разу більше ніж J01EB06 Сульфаніламід і у 1,59 разу більше ніж J01ED01 Сульфадиметоксину.

Таблиця 4

**Результати дослідження об'ємів споживання препаратів групи
Сульфаніламідів та Триметоприму в Україні протягом 2013-2018 рр.**

№	АТС МНН	Споживання, DDDs/1000 жителів/ день					
		2013	2014	2015	2016	2017	2018
1	J01EB03 Сульфадимідин	0,00400	0,00310	0,00327	0,00293	0,00298	0,00243
2	J01EB06 Сульфаніламід	0,26343	0,26520	0,25255	0,23317	0,25371	0,25932
3	J01ED01 Сульфадиметоксин	0,22724	0,23204	0,24198	0,24290	0,20819	0,18928
4	J01EE01 Сульфаметоксазол і триметоприм	0,46788	0,42678	0,29036	0,30221	0,29162	0,30041
Всього:		0,96255	0,92712	0,78816	0,78121	0,7565	0,75144

Висновки:

1. З 33 МНН препаратів групи J01E Сульфаніламід та Триметоприм, що є у світі, на фармацевтичному ринку України представлено всього 4 МНН. Представлені препарати давно відомі на світовому та українському фармацевтичному ринках.

2. Кількість торгових назв у досліджуваній період знизилася з 32 ТН у 2013 році до 28 ТН у 2018 році. Більшість ТН на ринку вітчизняного виробництва 92,86% у 2018 році.

3. У 2018 році ціни на препарати досліджуваної групи варіювались від 2,46 грн до 275,23 грн за упаковку, що показує високу доступність лікування препаратами групи J01E Сульфаніламід та Триметоприм.

4. Споживання досліджуваних препаратів за аналізований період з 2013 по 2018 рік знизився на 0,21111 DDDs/1000 жителів/ день. За весь досліджуваний період найбільше споживалось препаратів МНН J01EE01 Сульфаметоксазол і триметоприм.

Література:

1. Roth, B., Falco, E. A., Hitchings, G. H., & Bushby, S. R. (1962). 5-BENZYL-2,4-DIAMINOPYRIMIDINES AS ANTIBACTERIAL AGENTS. I. SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY IN VITRO. *Journal of medicinal and pharmaceutical chemistry*, 91, 1103–1123. <https://doi.org/10.1021/jm01241a004>.

2. Darrell, J. H., Garrod, L. P., & Waterworth, P. M. (1968). Trimethoprim: laboratory and clinical studies. *Journal of clinical pathology*, 21(2), 202–209. <https://doi.org/10.1136/jcp.21.2.202>.

3. Simmons N. A. (1970). Colistin, sulphamethoxazole, and trimethoprim in synergy against Gram-negative bacteria. *Journal of clinical pathology*, 23(9), 757–764. <https://doi.org/10.1136/jcp.23.9.757>.

4. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1939. Gerhard Domagk. (2020). Nobel Media AB 2020. Retrieved March 1, 2020, URL : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1939/summary/>

5. Roy S. C. (1939). Erysipelas in a Child Aged 6 Days Treated Successfully with Prontosil Rubrum (Bayer). *The Indian medical gazette*, 74(5), 288.

6. Henry R. J. (1943). THE MODE OF ACTION OF SULFONAMIDES. *Bacteriological reviews*, 7(4), 175–262.

7. LYNN J. M. (1949). Sulfonamide toxicity. *California medicine*, 70(1), 48–56.

8. Murineddu, G., Deligia, F., Ragusa, G., García-Toscano, L., Gómez-Cañas, M., Asproni, B., Satta, V., Cichero, E., Pazos, R., Fossa, P., Loriga, G., Fernández-Ruiz, J., & Pinna, G. A. (2018). Novel sulfenamides and sulfonamides based on pyridazinone and pyridazine scaffolds as CB1 receptor ligand antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(1), 295–307. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.11.051>.

9. Al-Blewi, F. F., Almeahadi, M. A., Aouad, M. R., Bardaweel, S. K., Sahu, P. K., Messali, M., Rezki, N., & El Ashry, E. (2018). Design, synthesis, ADME prediction and pharmacological evaluation of novel benzimidazole-1,2,3-triazole-sulfonamide hybrids as antimicrobial and antiproliferative agents. *Chemistry Central journal*, 12(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0479-1>

10. Liu, X., Zhang, Y., Huang, W., Tan, W., & Zhang, A. (2018). Design, synthesis and pharmacological evaluation of new acyl sulfonamides as potent and selective Bcl-2 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(2), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.12.001>.

11. Центр співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL : https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата звернення: 12.02.2020).

12. Державний реєстр лікарських засобів України. Департамент фармацевтичної діяльності, Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України URL : <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 12.02.2020).

13. Морозов А. М., Яковлева Л. В., Степаненко А. В. та ін. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD-методологія): Метод. Рекомендації. – К.: НФаУ, ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 32 с.

14. Система дослідження ринку лікарських засобів «Фармстандарт» компанії «Моріон» URL : <http://www.pharmstandart.com.ua> (дата звернення: 12.02.2020).

АННОТАЦІЯ

Препараты J01E Сульфаниламиды и Триметоприм давно известны на мировом и украинском фармацевтическом рынке. На сегодняшний день активно ведётся разработка новых сульфаниламидных препаратов, а также расширяется спектр их применения.

Целью исследования стало изучение структуры рынка и потребление препаратов группы Сульфаниламидов и Триметоприма в 2013-2018 годах.

Методы и материалы. Для анализа ассортимента антибиотиков группы Сульфаниламидов и Триметоприма на фармацевтическом рынке Украины и в мире пользовались ресурсами Центра сотрудничества ВОЗ по методологии статистического анализа лекарственных средств и Государственным реестром лекарственных средств Украины. Для расчёта их потребления использовали унифицированную АТС/DDD-методологию, рекомендованную ВОЗ.

Результаты исследований. По данным центра сотрудничества ВОЗ по методологии статистического анализа лекарственных средств на мировом фармацевтическом рынке представлено 33 МНН препаратов группы Сульфаниламидов и Триметоприма, а на фармацевтическом рынке Украины –

всего 4 МНН. Количество торговых названий анализируемых препаратов в исследуемый период снизилась с 32 ТН в 2013 году до 28 ТН в 2018 году. Большинство ТН на рынке отечественного производства. Резкое снижение потребления произошло в 2013-2015 годах, а с 2015 года снижение происходит медленно, малозначимыми темпами.

Выводы. Из 33 МНН препаратов группы Сульфаниламидов и Триметоприма на фармацевтическом рынке Украины представлены всего 4 МНН, которые в 2018 году были представлены 28 ТН. Потребление исследуемых препаратов за анализируемый период с 2013 по 2018 года снизилось на 0,21111 DDDs/1000 жителей/день.

Ключевые слова: фармацевтический рынок; сульфаниламиды; триметоприм; потребление; АТС/DDD-методология; фармакоэкономические исследования.

ANNOTATION

J01E Sulfanamides and Trimetoprim have long been known in the world and Ukrainian pharmaceutical markets. Today, the development of new sulfonamide drugs is actively underway, and the range of their application is expanding.

The purpose of the study was to study the market structure and consumption of Sulfanilamide and Trimetoprim in 2013-2018.

Methods and materials. To analyze the range of Sulfonamide and Trimethoprim antibiotics in the pharmaceutical market of Ukraine and around the world, they used the resources of the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and the State Registry of Medicines of Ukraine. To calculate their consumption, a WHO-recommended ATC / DDD methodology was used.

Research results. According to the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 33 MRLs of the Sulfonamide and Trimetoprim group were presented in the world pharmaceutical market, and only 4 MRLs in the pharmaceutical market of Ukraine. The number of trade names of the analyzed drugs in the studied period decreased from 32 TN in 2013 to 28 TN in 2018. Most TNs in the domestic production market were produced in Ukraine. The sharp decline in consumption occurred in 2013-2015, and since 2015 the decline has been slow, with insignificant rates.

Conclusions. Of the 33 INNs of the Sulfonamides and Trimetoprim group, only 4 INNs are represented in the pharmaceutical market of Ukraine, which in 2018 were represented by 28 TNs. Consumption of the investigational drugs for the analyzed period from 2013 to 2018 decreased by 0.21111 DDDs / 1000 inhabitants / day.

Keywords: pharmaceutical market; sulfonamides; trimethoprim; consumption; ATC / DDD methodology; pharmacoeconomic research.