

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра фармакології та фармакотерапії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«АНАЛІЗ ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ТА БЕЗПЕКИ ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс17(5,5з)-016
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анаїт ШАХБАЗЯН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакотерапії, к.фарм.н., доцент
Андрій ТАРАН

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичного менеджменту та маркетингу, д.фарм.н.,
професор Оксана ТКАЧОВА

Харків - 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженням асортименту, аналізу мінімізації витрат, доказовій базі клінічної ефективності протигрибкових лікарських засобів, моніторингу побічних реакцій протигрибкових препаратів, на які надійшли карти-повідомлення про побічну реакцію у закладах охорони здоров'я у м. Харків та Харківській області за 2017-2021 рр. У роботі проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкового засобу клотримазолу, розрахунки витрат на курс лікування флуконазолом хворих на кандидози та проведено аналіз побічних реакцій на протигрибкові препарати. Робота викладена на 58 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатку. Робота ілюстрована 2 рисунком і 10 таблицями, містить 45 джерел літератури.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, протигрибкові засоби, побічна дія, метод «мінімізації витрат», доказова база клінічної ефективності.

ANNOTATION

Qualification of the work is related to the previous assortment, analysis, minimization of vitrate, evidence base of clinical efficacy of antifungal drugs, monitoring of side reactions of antifungal drugs, to which adverse reaction notification cards were received in health care institutions in the city of Kharkiv and the Kharkiv region for 2017-2021. candidiasis and an analysis of adverse reactions to antifungal drugs was performed. The paper analyzes the evidence base of the clinical effectiveness and safety of the antifungal agent clotrimazole, calculates the costs of fluconazole treatment for patients with candidiasis, and analyzes adverse reactions to antifungal drugs. The work is presented on 58 pages of printed text and consists of an introduction, four chapters, general conclusions, a list of used sources, and an appendix.

Key words: pharmaceutical market, antifungal agents, side effects, "cost minimization" method, evidence base of clinical effectiveness.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІКОЗИ.....	9
1.1. Етіологія, класифікація та патогенез мікотичних захворювань....	9
1.2. Кандидоз: симптоми та діагностика грибової інфекції.....	13
1.3. Стисла характеристика протигрибкових засобів	17
1.4. Проблемні питання фармакотерапії протигрибковими засобами: фокус на побічну дію	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ВАРТОСТІ КУРСУ ЛІКУ- ВАННЯ ТА ДОКАЗІВ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИГРИБ- КОВИХ ЗАСОБІВ.....	27
3.1. Аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів на фармацевтичному ринку України	27
3.2. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкового засобу клотримазолу	30
3.3. Розрахунок витрат на курс лікування кандидозів флуконазолом за допомогою методу «мінімізації витрат».....	
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ.....	36
4.1. Аналіз кількості повідомлень побічних реакцій на протигрибкові препарати. Моніторинг побічних реакцій протигрибкових лікарських засобів.....	46
ВИСНОВКИ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;
- ЛЗ – лікарські засоби;
- МНН – міжнародна непатентована назва;
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;
- ПР – побічні реакції;
- СО – систематичні огляди;
- СРСР – Союз радянських соціалістичних республік;
- США – Сполучені штати Америки;
- ТН – торгове найменування;
- ЦНС – центральна нервова система;
- ШКТ – шлунко-кишковий тракт.

ВСТУП

Актуальність теми. Грибкові захворювання шкіри (мікози) – група інфекційних хвороб, в етіології яких важливу роль має грибкова флора. За статистикою більше, ніж 30 % дорослого населення України мають грибкові ураження шкіри. Однак в окремих соціальних групах (спортсмени, військовослужбовці, люди похилого віку з різними коморбідними станами) мікози можуть виявлятися з частотою до 50 %. За останні десять років відмічається зростання захворюваності на грибкові інфекції в 2,3 рази. Виділяють низку факторів, які сприяють підвищенню частоти мікозів: широке та безконтрольне споживання антибактеріальних засобів широкого спектру дії, зниження імунітету, погіршення екологічної ситуації, недотримання санітарно-гігієнічних норм, міграція великих груп населення. Отже в нашій країні спостерігається невтішна статистика щодо захворювань на мікози шкіри. Тому актуальним є дослідження ринку протигрибкових засобів [1, 2].

У світі також останніми роками відзначається зростання грибкових захворювань шкіри. За даними ВООЗ, на мікози страждає від 1/5 до 1/3 населення Землі. Близько 37,8% мікозів зумовлені дріжджоподібними грибами (Роду *Candida*), що здатні спричинювати багато видів кандидозів: шкіри, слизових оболонок та системних (вісцеральних) кандидозів. За останні 20 років частота інфекційно-запальних захворювань кандидозної етіології зросла в 15 разів. Особливо зростає поширеність мікозів стоп і оніхомікозу, на які страждає кожний другий, що пояснюється насамперед погіршенням екології, а в деяких державах і соціально-економічним станом. Офіційна статистика мікозів є вершиною айсберга, тому що більша частина населення з епідермофітією та оніхомікозом стоп не вважає себе хворою і не звертається за медичною допомогою до лікувально-профілактичних закладів [3, 4].

Слід зазначити, що чинниками, які обумовлюють поширення грибкової інфекції є погіршення санітарнопросвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, зокрема басейнів, саун, косметологічних кабінетів, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути джерелом інфекції, а також певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально неблагополучних прошарків населення. Медичними чинниками є загальне погіршення показників імунітету населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ інфекція) [5, 6]. Тому обґрунтуванням доцільності їх вживання є результати даного дослідження.

Мета дослідження: проаналізувати асортимент, побічні ефекти та доказову базу клінічної ефективності засобів з антимікотичною та фунгіцидною дією, а також розрахувати вартість місячного курсу лікування протигрибкових засобів з вибором найменш витратного препарату.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз асортименту протигрибкових ЛЗ для системного застосування на українському фармацевтичному ринку за 2022 рік.
2. В базах даних доказової медицини за результатами систематичних оглядів проаналізувати доказову базу клінічної ефективності препарату з фунгіцидним ефектом - клотримазол.
3. Розрахувати вартість курсу лікування мікотичних захворювань за методом «мінімізації витрат» з вибором найменш витратного препарату.
4. Провести аналіз побічних реакцій протигрибкових препаратів у м. Харків та Харківській області за період 2017-2021 рр.

Об'єкти дослідження. Асортиментний перелік протигрибкових засобів у 2022 році, їх кількість, ціни, виробники, побічна дія за результатами проведення моніторингу побічних реакцій протигрибкових препаратів з карт-повідомлень.

Предмет дослідження. Протигрибкові лікарські засоби для лікування для лікування кандидозів та побічні реакції за результатами моніторингового аналізу карт-повідомлень на протигрибкові препарати.

Методи дослідження: методи контент аналізу, системного підходу та системного аналізу, методи маркетингового аналізу фармакоекономічний метод «мінімізації витрат», метод пасивного фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами, що отримані в нашій роботі, є публікація у відкритому доступі для медичних та фармацевтичних фахівців, які можуть використовувати отримані результати в своїй роботі.

Наукова новизна одержаних результатів. Протигрибкові препарати добре вивчені лікарські засоби, але наявність їх на фармацевтичному ринку Україна, ціни та рівень доступності для населення України є динамічними показниками. У зв'язку з цим, необхідно систематично досліджувати та аналізувати асортимент протигрибкових засобів на ринку та вибирати ЛЗ з найменшою вартістю за курс лікування серед генеричних препаратів. Результати даної магістерської роботи мають новизну, оскільки характеризують протигрибкові засоби на фармацевтичному ринку України за сучасний період: 2022 рік. Таких даних ми не знайшли в періодичній науковій літературі. Вперше проаналізовано випадки побічних реакцій протигрибкових препаратів, які надійшли з карт-повідомлень у м. Харків та Харківській області за період 2017-2021 рр.

Апробація результатів дослідження і публікації. За результатами кваліфікаційної роботи опубліковані 1 тези доповідей.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 58 сторінках комп'ютерного тексту, містить 10 таблиць, 2 рисунка. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, додатку. Перелік джерел літератури містить 45 найменування, з них 15 – іноземних джерел.

РОЗДІЛ I

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІКОЗИ

1.1. Етіологія, класифікація та патогенез мікотичних захворювань

На сьогоднішній день мікотичні захворювання шкіри являють собою одну з найбільш актуальних проблем як дерматовенерології, так і медицини в цілому. Так, у структурі дерматологічної патології грибкові інфекції посідають одне з основних місць – за даними різних авторів, вони складають від 37 до 42% всіх уражень шкіри та нігтів [1, 2].

Широке розповсюдження мікотичної інфекції шкіри останнім часом обумовлене багатьма факторами. До них можна віднести, перш за все, стрімкий темп життя суспільства, з яким пов'язані урбанізація, зміни стилю життя, поведінки та звичок людей, зростання міграції населення, погіршення соціально-економічних умов життя та екологічної ситуації, особливо в містах з розвинутою промисловістю, розвиток невідповідності між можливостями біологічної природи людини та умовами життя [2, 3, 4].

Серед відомих сучасній науці близько 1,5 млн. видів грибів, небезпечними для людини є більше 500 видів [2, 4]. В нашому регіоні до потенційно небезпечних відносяться декілька десятків видів дерматоміцетів, дріжджових і пліснявих грибів. За даними вітчизняних вчених, на сьогоднішній день найбільш розповсюдженими мікотичними інфекціями є дерматофітії, що обумовлені червоним трихофітоном (*Trichophyton rubrum*), інтердигітальним трихофітоном (*Trichophyton interdigitale*) та паховим епідермофітоном (*Epidermophyton floccosum*). В 2-5% випадків захворювання може бути обумовлене дріжджоподібними грибами, а в 3-4% – пліснявими [7, 8]. Досить часто спостерігаються мікст-грибкові інфекції шкіри, що є наслідком поєднаної дії різних патогенів: дерматоміцетів і дріжджоподібних грибів; дерматоміцетів і пліснявих грибів;

дріжджоподібних і пліснявих грибів; дерматоміцетів, дріжджоподібних і пліснявих грибів [9].

Для мікотичної інфекції шкіри характерними є певні вікові особливості, схильність до рецидивів, стійкий хронічний перебіг і резистентність до терапії. Патологічні зміни зовнішності знижують дієздатність хворих, чинять негативний вплив на психоемоційний стан, сприяють розвитку депресії та соціальної дезадаптації [10, 11]. Тривалий перебіг мікозів призводить до загально токсичної дії та сенсибілізації організму до продуктів життєдіяльності грибів і, як наслідок, до полівалентної алергії, медикаментозної непереносимості, бактеріальних і вірусних ускладнень, погіршення перебігу хронічних соматичних захворювань [12, 13].

Епідеміологічні умови поширення грибкових захворювань дуже різноманітні і до цього часу повністю не вивчені. Частота цих захворювань насамперед пояснюється численністю та різноманітністю грибів у природі та внаслідок цього великими можливостями їх занесення на людину, а також значною біологічною мінливістю грибів, зокрема їх здатністю збільшувати свою патогенність і вірулентність під впливом різних факторів зовнішнього середовища. Джерелами зараження при грибкових захворюваннях можуть бути хвора людина або тварина, а також, у деяких випадках, ґрунт [14, 15]. Іноді причиною поширення інфекції є здорова особа – безсимптомний носій патогенних грибів на шкірі. В природних умовах у процесі своєї еволюції патогенні дерматофіти адаптувалися до життя в різних середовищах: у землі (геофільні), в тканинах людини (антропофільні) і тварини (зоофільні).

Розглянемо етіологічні чинники на прикладі найбільш розповсюдженої кандидозної інфекції. Етіологічним фактором розвитку кандидозної грибкової інфекції є гриби роду *Candida* spp., найчастіше *Candida albicans*, а також *C. glabrata* (раніше *Torulopsis glabrata*), *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. Dubliniensis* [16, 17].

Резервуаром та шляхами передачі кандидозної грибкової інфекції є *C. Albicans*, яка широко поширена в природі: знаходиться у ґрунті, медичних стаціонарних закладах, на тваринах, предметах (у побуті) і в харчових продуктах. *Candida spp.* – це поширені сапрофіти, які колонізують людський організм і наявні на шкірі, у ШКТ, жіночих статевих органах. Переважна більшість інфікувань *Candida* є ендogenousного походження, але можлива також трансмісія від людини до людини.

Факторами ризику кандидозної грибкової інфекції є: зниження кількості нейтрофілів (в основному стани імуносупресії) або порушення їх функції (сповільнення дегрануляції (наприклад, сульфаніламидами) чи фагоцитозу (наприклад, тетрациклінами, аміноглікозидами)) збільшує ризик виникнення системної інфекції. Фактори ризику системного кандидозу: антибактеріальна терапія, хіміотерапія, механічна вентиляція легень, імуносупресивна терапія (в т. ч. кортикотерапія), новоутвори (особливо системи крові), нейтропенія, операції на органах черевної та грудної порожнини, тривале використання судинного і сечового катетера, парентеральне живлення, масивні опіки, новонародженні і діти з малою вагою при народженні, інфіковані ВІЛ з низькою кількістю CD4+ лімфоцитів, в/в вживання наркотиків, цироз печінки [18, 19].

Всі перераховані вище чинники вказують на складнощі в лікуванні грибкових інфекцій шкіри, часту потребу в призначенні не лише антимікотичних засобів, але й препаратів інших груп, необхідність використання як системної, так і топічної терапії. Протигрибкові препарати системної дії мають високу ефективність, проте їх основним недоліком є токсичність, що призводить до певних обмежень у застосуванні: печінкова та ниркова недостатність, захворювання крові, онкологічна патологія, метаболічні хвороби, патологія судин кінцівок [4]. Але навіть за умов відсутності супутніх соматичних захворювань використання системних антимікотичних препаратів відносно часто супроводжується тяжкими побічними діями, такими як реактивні гепатити, порушення травлення,

алергічні реакції, гіпокаліємія, набряки [4, 10]. Це найбільш актуально в лікуванні хворих на мікози дітей, оскільки саме в цьому віці найбільш часто спостерігаються токсичні ефекти системних препаратів і більшість з них показані до використання лише з 12-14 року життя [17].

Отже, на сьогоднішній день найбільш ефективним способом боротьби з мікотичними захворюваннями шкіри, як і раніше, залишається їх рання діагностика та лікування на стадії обмеженого і відносно поверхневого процесу. До переваг зовнішньої терапії мікозів відноситься безпосередній вплив на вогнище ураження, мінімізація побічних реакцій, фінансово-економічний аспект.

На сьогодні відомо понад 500 видів грибів, здатних викликати захворювання у людини. Питання про збудників мікозів ускладнюється й тим, що низка хвороб клінічно дуже подібних до грибкових, насправді спричинені інфекційними агентами інших таксономічних груп (бактеріями та хромовиками), тому дістали назву псевдомікозів. До бактерій належать збудники еритразми (*Corynebacterium minutissimum*), актиномікозу (*Actinomyces* spp.), нокардіозів (*Nocardia* spp.) та інших; до царства хромовиків (*Chromista*), нещодавно відокремленого від царства грибів, – збудники пітіозу (*Pythium insidiosum*) та риноспоридіозу (*Rhinosporidium seeberi*). Інші грибкові захворювання викликають представники царства грибів (*Fungi*) трьох класів: 1) зигоміцети (збудники мукорозів, ентомофторозів); 2) аскоміцети (збудники кандидозів, хромобластомікозу, феогіфомікозів, зокрема і чорної п'єдри, фузаріозу, фавусу, трихофітії, мікроспорії, епідермофітії, гістоплазмозу, бластомікозу, параккокцидіомікозу (американського бластомікозу), кокцидіомікозу та ін.); 3) базидіоміцети (збудники криптококозу, білої п'єдри, маласезіозів, у тому числі різнокольорового лишая та ін.) [3, 4].

Така детальна класифікація важлива тому, що від систематичної належності того чи іншого збудника мікозу залежить вибір лікувальної тактики. Класичний приклад – еритразма, збудника якої тривалий час

вважали настільки близьким до гриба – збудника висівкоподібного лишая, що зараховували їх до одного роду *Microsporon*. Проте з'ясувалося, що збудник еритразми чутливий до антибактеріального засобу – антибіотика еритроміцину і зовсім нечутливий до протигрибкових препаратів, на які добре реагує збудник висівкоподібного лишая. Зарахування мікробіологами збудника еритразми до бактерій поклало край дискусії щодо етіології цього захворювання [2, 4].

Проблема мікозів зумовлена певним чином і тим, що досі немає загально визнаної класифікації цих хвороб. На території колишнього СРСР найпопулярнішою є класифікація М.Д. Шеклакова (1976): 1. Кератомікози (висівкоподібний лишай, вузлова трихоспорія, пахвовий трихомікоз та еритразма). 2. Дерматомікози (їхніх збудників називають зазвичай дерматофітами): а) епідермомікози (епідермофітія, руброфітія); б) трихомікози (трихофітія, мікроспорія, фавус). 3. Кандидоз. 4. Глибокі мікози [2, 4].

1.2. Кандидоз: симптоми та діагностика грибової інфекції

Кандидозом називають захворювання, що спричиняють дріжджоподібні гриби. Існує декілька представників роду *Candida*, які можуть викликати патологічні симптоми [16, 17, 18].

Прийнято вважати, що кандидоз може передаватись статевим шляхом. Але, необхідно зазначити, що існує багато умов, які можуть провокувати виникнення кандидозу. Вульвовагінальний кандидоз – це поширена інфекція, що вражає велику частину жінок по всьому світу. Необхідно зауважити, деякі пацієнтки страждають постійними рецидивними. Симптоми захворювання з'являються регулярно та їх дуже важко позбутись. Вагінальний кандидоз – це одна з найбільш частих інфекцій жіночих статевих шляхів. Кандидозом хворіють переважно жінки репродуктивного віку. Дані статистики показують, що принаймні 75% жінок лікувались хоча б один раз в житті від епізоду кандидозної інфекції. Більш ніж 85% від всіх випадків, кандидоз

викликається в першу чергу *C. albicans*. Пацієнтки, які страждають принаймні чотирма епізодами кандидозної інфекції протягом 1 року, мають рецидивуючу інфекцію. У такому клінічному випадку можна говорити про рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз [19].

Збудники кандидозу – це одноклітинні організми, які мають овальну або округлу форму. До розвитку кандидозу можуть призвести пошкодження слизової оболонки, порушення вуглеводного обміну (наприклад, при цукровому діабеті), гіповітаміноз, авітаміноз, нераціональне застосування антибіотиків, ендокринні захворювання, порушення харчування та інше. Кандидоз може вражати: вульву, піхву, матку, маткові придатки, ротову порожнину [18, 19, 20].

Спектр симптомів різноманітний у кожному клінічному випадку, інтенсивність вираженості симптомів залежить від багатьох факторів. Важливу роль грає стан загального здоров'я, наявність захворювань ендокринної системи та стан мікрофлори. Зазвичай жінки із вагінальним кандидозом скаржаться на свербіж зовнішніх статевих органів. У деяких випадках свербіж має значну інтенсивність і заважає виконувати повсякденні справи. Також пацієнтки спостерігають появу патологічних вагінальних виділень. Для кандидозу характерні рясні сирні виділення зі статевих шляхів. Свербіж провокує появу ерозій та патологічних дефектів.

При тривалому кандидозі може виникнути кандидемія (наявність дріжджових грибків в крові) без ураження внутрішніх органів, кандидемія з ураженням внутрішніх органів або кандидоз внутрішніх органів без кандидемії.

1. Кандидемія – наявність дріжджових грибків в крові.
2. Кандидоз серцево-судинної системи: ендокардит і міокардит, перикардит, інфікування судинного русла (як правило, пов'язане з катетерами або судинними протезами).
3. Кандидоз дихальної системи.
4. Кандидоз сечової системи.

5. Кандидозний артрит та остеомієліт.
6. Кандидоз ЦНС (центральної нервової системи).
7. Кандидоз інших органів: очеревини, печінки, селезінки, підшлункової залози, жовчевого міхура, щитовидної залози, очного яблука.
8. Дисемінований кандидоз: задіяні різні органи (мікроабсцеси), найчастіше нирки, мозок, серце, очі, рідше легені, ШКТ, шкіра та ендокринні залози.

Для діагностики кандидозної інфекції проводять ідентифікацію етіологічного фактора

1) безпосередньо препарат і культивуація – посіви крові у випадку дисемінованого кандидозу, як правило, негативні, що утруднює діагностику. У разі виділення *Candida spp.* з крові, необхідно повторно набрати кров через 24 год. При кандидемії або важкому системному кандидозі призначте визначення чутливості до азолів (визначення чутливості до ехінокандинів показане у пацієнтів, які раніше лікувались цими препаратами, а також при інфікуванні *C. glabrata* і *C. parapsilosis*). При кандидемії посіви крові повторюйте щодня, до отримання негативного результату.

2) серологічні дослідження – тести для виявлення антигену і антитіл до *Candida spp.* не є загальнодоступними, а їх результати необхідно інтерпретувати обережно, оскільки не можна абсолютно точно відрізнити важку дисеміновану інфекцію від забруднення;

3) гістологічне дослідження – найбільш точний метод для діагностики дисемінованого кандидозу;

4) молекулярне дослідження (ПЛР) – корисне при інфікуванні очей.

Кандидоз слизової оболонки порожнини рота та стравоходу характеризується ураженням слизової оболонки. Процес починається зі запалення слизової, потім з'являються нальоти білого кольору, які зливаються з утворенням великих плівок. Із розвитком орофарингіальний кандидоз та мікоз стравоходу поширюється на сусідні органи, що спричинює набряк, печію, больовий синдром [16, 17].

Локальні прояви кандидозу, наприклад на шкірі та слизових оболонках, езофагіт і кандидурія, як правило, не становлять загрозу життю і не прогресують до стадії гематогенної дисемінації. Проте присутність *Candida* в будь-якому органі чи тканині є фактором ризику розвитку системного кандидозу. Успіх антимікотичної (протигрибкової) терапії багато в чому визначається від правильного вибору препарату та адекватного використання лікарських форм у кожному конкретному випадку.

Головна мета у лікуванні кандидозу – це знищення збудника захворювання. Для її досягнення кваліфікований фахівець призначає схему лікування, виходячи зі стадії розвитку захворювання. Лікар може призначити прийом місцевих засобів терапії у вигляді мазей, вагінальних свічок і таблеток.

При вагінальному кандидозі лікувальні заходи повинні вживатися стосовно обох партнерів, навіть тоді, коли у одного з них відсутні клінічні симптоми захворювання.

Рекомендоване харчування під час лікування і для профілактики кандидозу. Продукти, які вживати бажано: овочі свіжі і тушковані, фрукти, особливо цитрусові; риба, птиця, м'ясо - відварні або парові; бобові культури; крупи рис, гречка, ячмінь, овес та ін.; кефір і натуральні йогурти, морквяний сік; різноманітні прянощі, часник, червоний перець.

З раціону варто виключити: алкогольні та слабоалкогольні напої; цукор і високоуглеводні продукти; молочні продукти, крім вершкового масла, "живого" йогурту, кефіру; соуси: майонез, гірчиця, кетчуп, оцет, соєвий соус.

Коли спостерігається дефіцит свіжих овочів і фруктів, рекомендується приймати препарати і добавки вітамінів, які створюють несприятливе середовище для розвитку грибка. Також, для відновлення здорової мікрофлори лікар прописує пробіотики (Вагілак, Вагінорм).

Фахівці пропонують використовувати пацієнтам різні типи ліків, які встановлюються в залежності від області ураження, наприклад:

- для лікування вагінальних інфекцій – спеціалізовані вагінальні креми і гелі, такі як міконазол;
- лікування молочниці в ротовій порожнині має на увазі використання протигрибкових препаратів у вигляді рідин для полоскання рота і таблеток;
- уражені ділянки стоп лікують за допомогою мазей, порошоків і спреїв;
- важкі інфекційні захворювання має на увазі введення препаратів внутрішньовенно [18-20].

1.3. Стисла характеристика протигрибкових засобів

Сучасним методом лікування кандидозу є застосування системних протигрибкових засобів, в низці випадків – поєднання системного і місцевого лікування. Перевагами системних протигрибкових засобів є їх розподіл в більшість органів і тканин і, як наслідок, вплив на збудника при будь-якій локалізації патологічного процесу.

Класифікація протигрибкових препаратів наведена на рис. 1.1.

Протигрибкові антибіотики	Протигрибкові препарати синтетичного походження			
	Азоли	Аліламіни, піримідини, нітрофеноли	Похідні ундециленової кислоти	Похідні інших хімічних груп
Препарати полісенового ряду та інші				
Амфотерицин В Амфоглюкамін Ністатин Леворин Натаміцин Гризеофульвін Мікогептин	Флуконазол Клотримазол Ітраконазол Кетоконазол Тенонітрозол Міконазол Тіокназол Еконазол Флутрімазол Ізоконазол Біфоназол	Тербінафін Нафтифін Флуцитозим Хлорнітрофенол	Ундецин Цинкудан Мікосептин Комбіновані препарати: Пімафуорт Кліон Д Мікозолон та ін.	Циклопіроксоамін Аморолфін Толциклат Толнафат

Рис. 1.1. Класифікація протигрибкових препаратів.

Антимікотики (протигрибкові препарати) – це великий клас різних хімічних сполук, що специфічно активні щодо патогенних грибів. Нижче наведено короткий огляд протигрибкових препаратів.

Полієни (ністатин, натаміцин, леворин, амфотерицин В) активні щодо грибів роду *Candida*, Натаміцин (Пімафуцин) – також щодо найпростіших, наприклад, трихомонад.

Азоли (флуконазол (Веро-флуконазол, Дифлюкан, Медофлюкон, Дифлазон, Мікомакс, Мікосист, Микофлюкан, Флюкостат, Фуцис), кетоконазол (Ороназол, Мікозорал, Нізорал, Фунгавис), ітраконазол (Ірунин, Ітразол, Кандитрал, Орунгал, Румікоз, Орунит). Активні щодо деяких видів лишаю, грибкових ураженнях шкіри, нігтів, волосистої частини голови, кандидозів слизових оболонок.

Аліламіни – Тербінафін (Тербінокс, Тербізил, Екзитерн, Брамізил, Ламізил) – синтетичні антимікотикі, основними показаннями до використання яких є дерматомікози – грибкові захворювання нігтів, шкіри, волосся, лишаї.

Противірикові засоби інших груп: Гризеофульвін – один із перших природних антимікотиків, він має вузький спектр активності, тому його застосовує лише у випадках дерматомікозів, спричинених грибами дерматоіцетами. Цей антибіотик ефективний щодо грибів роду *Erydermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Achorionum*. Показання до застосування: мікози волосся, шкіри, нігтів, мікроспорія волосистої частини, трихофітія, мікроспорія гладкої шкіри, епідермофітія гладкої шкіри, оніхомікози, дерматомікоз бороди і вусів, пахова епідермофітія.

Наведемо характеристику деяких антимікотиків.

Гризеофульвін (грифульвін) – полієновий антибіотик, який отримують із культур гриба *Penicillium nigricans (griseofulvum)*. Гризеофульвін має фунгістатичну дію щодо дерматофітів, трихофітонів, епідермофітів, ахоріонів, мікроспорумів тощо. Не діє на гриби роду *Candida*, збудників глибоких мікозів (гістоплазмозу, бластомікозу, хромомікозу), а також аспергіли, актиноміцети, різні бактерії і віруси. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу білка й утворення клітинної мембрани в чутливих грибів.

Показання: мікоз шкіри (волосся, нігті), наприклад, фавус, мікроспорія волосистої частини голови і шкіри, епідермофітія, трихофітія шкіри, ураження нігтів. Препарат викликає головний біль, запаморочення, нудоту, диспепсію, порушення сну, орієнтації, відчуття страху, висип, фотодерматит, еозинофілію, лейкопенію, розлад порфіринового обміну та протипоканий при лейкопенії, захворюваннях крові, злюякісних пухлинах, порфіриновій хворобі, органічних захворюваннях нирок та печінки, вагітності. Препарат не призначають немовлятам, амбулаторно – водіям машин, літаків, особам, які зайняті на висотних роботах. Під час лікування Гризеофульвіном призначають полівітаміни, особливо кислоту аскорбінову, вітаміни групи В.

Клотримазол (канестен) – похідна сполука імідазолу. Препарат легко проникає у вигляді розчину в слизові оболонки та шкіру. У кров практично не абсорбується. Препарат у малих дозах має фунгістатичну, у великих – фунгіцидну активність. Механізм дії подібний до інших похідних імідазолу.

Показання: мікози шкіри та слизових оболонок, статевих органів, ділянки промежини; діє також на коків, трихомонад, лейшманій, деяких інших найпростіших. Препарат протипоказаний при індивідуальній непереносимості. Препарат може викликати місцеве подразнення (рідко).

Кетоконазол (нізорал) – фунгіцидний препарат широкого спектра дії. Препарат легко абсорбується з травного каналу, тривалий час циркулює в організмі. Особливо високі концентрації в печінці, надниркових залозах, легенях. Менше проникає в плевру, цереброспінальну рідину. Виводиться переважно через нирки. Препарат діє на дріжджоподібні й плісняві гриби, більшість збудників дерматомікозу та інші види грибів, а також деякі грампозитивні бактерії. Механізм дії кетоконазолу – гальмування біосинтезу ергостеролів, тригліцеридів та фосфоліпідів, що порушує утворення клітинної мембрани грибів, а отже, їх життєдіяльність. Побічна дія: диспепсичні явища, сонливість, головний біль, алергічні реакції. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість, гепатит, вагітність, період лактації; захворювання печінки.

Міконазол (Дактирин) діє на дерматоміцети, дріжджі та інші патогенні гриби, має також бактерицидну дію на деякі грампозитивні бактерії. Призначають зовнішньо, всередину, внутрішньовенно.

Флуконазол (Дифлюкан) – один із найефективніших протимікозних засобів, що призначають за різних мікозів. Уводять усередину і внутрішньовенно.

Тербінафін (Ламізил) має широкий спектр протимікозної активності. Препарат призначають зовнішньо і всередину. Системні препарати не рекомендують використовувати лише у разі вагітності та лактації. До препаратів вибору для лікування кандидозу пред'являють такі вимоги [2, 8], препарат вибору повинен мати виразну протигрибкову активність (контроль над максимальною кількістю патогенних грибів); діяти тривалий час; мати мінімальну частоту формування резистентності у збудників; гарну сумісність із препаратами інших фармакологічних груп; не пригнічувати нормальну фізіологічну мікрофлору піхви; бути зручним у застосуванні та мати відносно короткий курс лікування, що дає змогу хворим легко дотримуватися визначену лікарем схему, а також бути не тільки ефективним, але й максимально безпечним та економічно доступним.

Всім цим вимогам, зокрема у разі проведення різних схем лікування і профілактики кандидозу, відповідає системний антимікотик флуконазол, що належить до групи азолів. Для системного застосування з групи азолів призначають флуконазол, вориконазол, позаконазол та ітраконазол. У цей час флуконазол є препаратом вибору для лікування грибкових захворювань. Він має високу біодоступність, що досягає 94% [20, 21, 22].

На сьогодні флуконазол є лідером за обсягами споживання серед протигрибкових засобів системного використання [23, 24]. Флуконазол представлений на фармацевтичному ринку в найбільшій кількості торгових найменувань (ТН) (від 85 ТН у 2017 р. до 79 ТН у 2019 р.). Препарати флуконазолу мають широкий діапазон цін за упаковку (від 13,75 до 1 407,29 грн.) [24, 25, 27].

Флуконазол найбільш активний відносно більшості збудників кандидозу, лише близько 3–5% штамів *C. albicans* резистентні до флуконазолу або мають проміжну чутливість. Після перорального прийому флуконазолу понад 90% препарату потрапляє в системний кровотік. Він відмінно проникає в слину, мокротиння, сечу та інші тканинні рідини. Виводиться флуконазол переважно з сечею в незміненому вигляді.

Період напіввиведення за нормальної функції нирок – 27-34 год. Порушення біосинтезу мембрани під дією флуконазолу зумовлює фунгістатичний ефект препарату, а в більш високих концентраціях – фунгіцидний ефект. Флуконазол має високу специфічність відносно залежних від цитохрому P450 ферментів грибів. Він характеризується виключно сприятливим профілем безпеки, що дає змогу збільшити дози препарату і тривалість лікування за хронічного рецидивуючого вагінального кандидозу.

1.4. Проблемні питання фармакотерапії протигрибковими засобами: фокус на побічну дію

Дуже часто для лікування грибкових інфекцій застосовують протигрибкові препарати групи азоли – клотримазол, кетоконазол, флуконазол.

Серед побічних ефектів у Клотримазола були зафіксовані місцеві реакції у вигляді еритеми, набряку, десквамації, а також алергійні реакції (кропивниця). При інтравагінальному введенні можливі свербіж, печіння, виділення з піхви, головний біль, інтеркурентний цистит, відчуття печіння у статевому члені, біль під час статевого акту [41, 42, 43, 44, 45].

При застосуванні Оксиконазолу (міфунгар) переважно відмічалися місцеві реакції: алергійний дерматит, дисгідротична екзема) [41, 42, 43, 44, 45].

Застосування Кетоконазолу може спричинити фотофобію, сонливість, гінекомастію, зниження лібідо, олігоспермію, алергійні реакції та випадіння волосся.

Серед побічних ефектів Флуконазолу може бути кишкова диспепсія, алопеція, лейкопенія та тромбоцитопенія [41, 42, 43, 44, 45]. На тлі лікування Флуконазолом можливе виникнення стійких штамів цього гриба. *Candida krusei* також стійкі до Флуконазолу; препарат посилює колонізацію *Candida krusei* з 17 до 40% і призводить до фунгемії.

Інший популярний засіб нізорал (кетоконазол) має притаманні йому побічні ефекти: алопеція, зниження лібідо та імпотенція у чоловіків, аменорея у жінок. У 10% пацієнтів спостерігається підвищення печінкових трансаміназ, що потребує постійного контролю за рівнем печінкових ферментів у разі тривалого прийому цього препарату.

Орунгал (ітраконазол), уперше синтезований в 1980 році спеціалістами бельгійської компанії «Янссен Сілаг». Були зафіксовані поодинокі випадки гепатиту на тлі постійного прийому орунгалу.

При прийомі Тербінафіну можливі кропивниця, резистентна до фармакотерапії, гранулоцитопенія, токсичний епідермальний некроліз і навіть летальний кінець. Клініцисти не рекомендують призначати препарати тербінафіну при захворюваннях печінки та нирок, оскільки за тривалої терапії є великий ризик виникнення токсичного гепатиту [41, 42, 43, 44, 45].

Усі симптоми ураження печінки регресували самостійно за кілька тижнів. Захворювання печінки є абсолютним протипоказанням до призначення грізеофульвіну, ламізилу, нізоралу [10, 41, 42, 45].

У табл. 1.1 наведено зведені дані щодо побічних ефектів найбільш застосовуваних системних антимікотиків.

Побічні реакції системних антимікотиків

Побічні реакції	Амфогеричин	Грізеофульвін	Ністагін	Кетоконазол	Ітраконазол	Флуконазол	Міконазол	Флуцитозин	Тербінафін
Лихоманка	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Диспепсичні розлади	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гепатотоксичність	+	+	+	+	±	+	-	+	+
Головний біль	+	-	+	+	+	-	-	-	-
Розлади слуху і зору	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Нейротоксичність	+	+	-	+	-	-	-	-	-
Нефротоксичність	+	-	-	+	-	+	-	+	+
Цистит	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Порушення функції статевих органів	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Гематотоксичність: анемія	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Гематотоксичність: лейкопенія, агранулоцитоз	-	+	-	-	-	+	-	+	+
Тромбоцитопенія	+	-	-	-	-	+	-	+	-
Місцеві алергійні реакції	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Висновки до розділу 1

1. Зважаючи на наведені вище дані, найдоцільнішими з точки зору ефективності та мінімальності побічних ефектів є протигрибкові препарати груп азолів та аліламінів.
2. Безперечно, під час вибору препарату, його дозування та схеми прийому слід зважати на біологічний вид збудника (чи, частіше, склад асоціації збудників), клінічну форму захворювання та конкретну локалізацію

уражень, ступінь їхньої тяжкості, вік пацієнта, наявність супутніх захворювань та терапію, яку проводять у зв'язку з ними. В нинішніх соціально економічних умовах дуже важливо враховувати економічну доступність лікарських засобів, яка повинна адекватно корелювати з клінічною та мікробіологічною ефективністю.

3. У зв'язку з цим потрібний як подальший пошук нових протигрибкових засобів з огляду на недоліки й побічні ефекти існуючих препаратів, так і дослідження останніх з метою вироблення досконаліших схем їхнього застосування для зменшення небажаного впливу на організм пацієнта та максимально швидкого досягнення терапевтичного результату.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як об'єкти дослідження були обрані лікарські засоби (ЛЗ), що використовують для фармакотерапії грибкових захворювань, які представлені на фармацевтичному ринку України.

Для проведення дослідження були використані наступні методи:

- √ методи маркетингового аналізу;
- √ аналіз Інтернет-сайтів;
- √ контент-аналіз публікацій у наукових і практично-орієнтованих медичних і фармацевтичних виданнях;
- √ фармакоеконічний метод «мінімізація витрат»;
- √ метод спонтанних повідомлень з карт-повідомлень про побічну реакцію лікарського засобу при його медичному застосуванні з даних, що були надані лікарями, фельдшерами, акушерами, фармацевтами, медичними сестрами (далі – працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою) всіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності.

Основними інформаційними джерелами, що допомогли провести аналіз асортименту протигрибкових препаратів на фармацевтичному ринку України, стали:

- Державний реєстр лікарських засобів (ЛЗ) України [28]
- Компендіум Online.
- Ціни на статини у 2022 році, що аналізували за даними сайту Tabletki.ua по всій Україні станом на 30.11.2022 [29].
- Карти-повідомлення про побічні реакції протигрибкових препаратів.

Другим етапом в ході дослідження було проведено аналіз доказової бази ефективності та безпеки протигрибкового препарату – клотримазол, представленого на фармацевтичному ринку. Для аналізу клінічної

ефективності та безпеки використовували відомі бази даних доказової медицини: Trip Database, Cochrane Database, PubMed.

Наступним етапом нашого дослідження став аналіз «мінімізації» витрат. Було обрано найвживаніший протигрибковий засіб на фармацевтичному ринку України – флуконазол.

Аналіз мінімізації витрат (cost minimization analysis, CMA) лікарських засобів здійснено на підставі роздрібної вартості лікарських засобів станом на листопад 2022 р..

Методом мінімізації витрат порівнюють вартість витрат на фармакотерапію захворювання (прямих та непрямих) препаратами з однаковою клінічною ефективністю [11]. Цей метод дозволяє вибрати більш економічно доцільну фармакотерапію серед лікарських засобів різних ТН однієї МНН, зокрема, серед препаратів генериків.

Розрахунок вартості курсу лікування флуконазолом для системного використання був проведений для фармакотерапії хворих на:

- 1) вагінальний кандидоз;
- 2) дерматомікози, атрофічний кандидоз слизових оболонок, орофарингеальний кандидоз;
- 3) кандидоз стравоходу, кандидурія. У дослідженні були оцінені тільки прямі витрати на фармакотерапію хворих препаратами флуконазолу, наявними на вітчизняному ринку у серпні 2022 року.

Розрахунок витрат на фармакотерапію флуконазолом проводився за схемою лікування, що наведена в інструкції до медичного застосування з урахуванням ціни за упаковку ЛЗ, добової дози ЛЗ з визначенням вартості однієї одиниці лікарської форми (таблетки, капсули), одного дня лікування та курсу лікування [30, 31].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ВАРТОСТІ КУРСУ ЛІКУВАННЯ ТА

ДОКАЗІВ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ

3.1. Аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів для системного застосування на фармацевтичному ринку України

Першим етапом дослідження став аналіз асортименту ЛЗ групи J02A «Протигрибкові засоби для системного застосування» та G01A F «Похідні імідазолу» на фармацевтичному ринку України у 2022 році. Результати аналізу наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів на фармацевтичному ринку України за 2022 рік

№ п/п	МНН препарату	Кількість ТН	Виробники: вітч./іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн., min-max
1.	J02A A01 Амфотерицин В	3	0/3	105,00-650,00
2.	J02A C01 Флуконазол	92	42/50	17,50-1407,29
3.	J02A C02 Ітраконазол	11	3/8	135,90-920,00
4.	J02A C03 Вориконазол	22	1/21	7345,00-21489,00
5.	J02A X05 Мікафунгін	9	0/9	11790,00-11809,20
6.	J02A X10 Інші препарати	2	0/2	394,75-648,00
7	G01A F02 Клотримазол	41	9/32	26,52-380,00
Усього препаратів на ринку		180	55/125	17,50-21489,00

При аналізі фармацевтичного ринку України ЛЗ з фармакотерапевтичної групи "Протигрибкові лікарські засоби для

системного застосування" та «Похідні імідазолу» за 2022 рік було встановлено 7 МНН ЛЗ у різних формах випуску переважно засобами іноземного виробництва. У 2022 році на ринку було зареєстровано – 180 ТН, з яких 55 – вітчизняних, а 125 – іноземних виробників. Отже, торгові найменування протигрибкових препаратів були представлені переважно закордонними виробниками (69%).

Іноземні виробники були представлені з таких країн: Швейцарія, Індія, Франція, Німеччина, Ізраїль, Великобританія, Словенія, США, Кіпр, Угорщина, Литва, Канада, Туреччина, Бельгія, Нідерланди, Італія (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Країни-учасники фармацевтичного ринку України, що пропонують протигрибкові лікарські засоби для системного застосування у 2022 р.

№ з/п	Назва країн виробників	Кількість ТН ЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку України	
		у натуральних одиницях	у %
1	Україна	55	46,03
2	Великобританія	11	8,73
3	США	10	7,94
4	Індія	12	7,14
5	Туреччина	6	4,76
6	Угорщина	5	3,97
7	Швейцарія	5	3,97
8	Словенія	5	3,97
9	Литва	3	2,38
10	Бельгія	3	2,38
11	Ізраїль	3	2,38
12	Франція	2	1,59
13	Кіпр	2	1,59
14	Німеччина	1	0,79
15	Канада	1	0,79
16	Нідерланди	1	0,79
17	Італія	1	0,79

Діапазон цін на препарати у 2022 році коливався від 17,50 грн до 21489,00 грн. за упаковку. Ціни на протигрибкові засоби вітчизняного

виробництва були значно нижчі, ніж на ЛЗ іноземного виробництва, що з економічної точки зору є важливим для вибору пацієнтам препарату з урахуванням їх економічних можливостей.

В найбільшій кількості торгових найменувань (ТН) на фармацевтичному ринку були представлені більш доступні за ціною препарати флуконазолу (92 ТН) та клотримазолу (41 ТН). В меншій кількості ТН були представлені препарати амботерицину – 3 ТН та інші препарати – 2 ТН. Досить дорогими протигрибковими препаратами були засоби вориконазолу та мікофунгіну, які використовують при важких формах системних кандидозів.

На ринку протигрибкові лікарські засоби для системного застосування були представлені в широкому спектрі лікарських форм: капсули, таблетки, краплі оральні, краплі для перорального та місцевого застосування, порошок для приготування розчину для інфузій, суспензія для приготування розчину для інфузій, розчин для інфузій, розчин для ін'єкцій, суспензія оральна, розчин оральний. В найбільшій кількості на ринку препарати були представлені у вигляді капсул і таблеток (рис. 3.1).

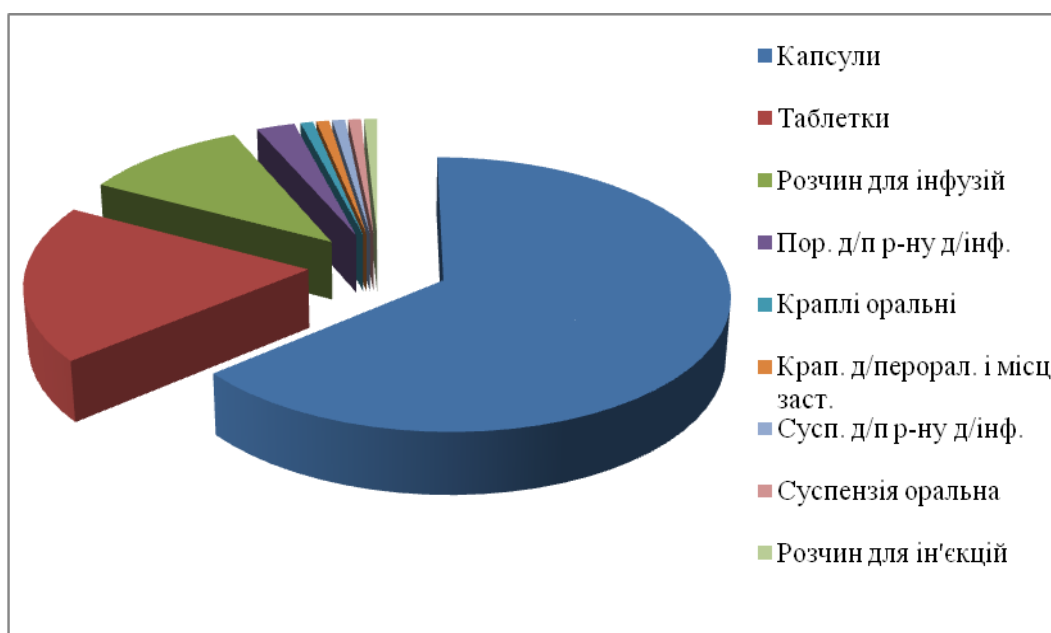


Рис. 3.1. Лікарські форми протигрибкових лікарських засобів для системного застосування на фармацевтичному ринку України у 2022 році

3.2. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкового засобу клотримазолу

На сьогоднішній день накопичений великий досвід застосування протигрибкових препаратів для лікування мікозів різної етіології. В нашій роботі була проаналізована доказова база клінічної ефективності та безпеки за даними опублікованих систематичних оглядів при клінічному застосуванні клотримазолу у порівнянні з іншими сучасними протигрибковими лікарськими засобами. Для проведення аналізу використовували відомі бази даних доказової медицини, такі як Trip Database, Cochrane Database і PubMed.

Ефективність і безпека клотримазолу в порівнянні з плацебо та іншими протигрибковими препаратами була вивчена у значному числі клінічних досліджень, проведених протягом 2007-2022 років та наведених у вигляді 9 систематичних оглядів (СО) в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Результати аналізу доказової бази клінічної ефективності та безпеки клотримазолу для використання хворих грибкові інфекції за даними систематичних оглядів 2007- 2022 рр.

№ з/п	Назва дослідження, рік публікації	Отримані результати клінічних досліджень, представлені в систематичних оглядах
PubMed і Cochrane Database		
1	A comparison of Locacorten-Vioform and clotrimazole in otomycosis: A systematic review and one-way meta-analysis. 2015 p. [32]	Мета СО: порівняння ефективності та ототоксичності Locacorten-Vioform (Paladin Labs Inc., Монреаль, Квебек, Канада) і клотримазолу при лікуванні пацієнтів з отомікозом

Результати СО: з 226 розглянутих статей 14 були збережені. Показник ефективності клотримазолу становив 85%, тоді як Locacorten-Vioform (Paladin Labs Inc.) становив 73%. Було проведено лише три дослідження з оцінкою Locacorten-Vioform (Paladin Labs Inc.); тому порівняльна оцінка була неможливою. Було проведено односторонній мета-аналіз, що включав 13 досліджень клотримазолу. Хоча обидва є безпечними та ефективними, недостатньо доказів, що підтверджують підвищену ефективність клотримазолу або локакортен-віоформ (Paladin Labs Inc.) для лікування отомікоза. Потрібні якісні порівняльні дослідження

2	Topical azole treatments for otomycosis 2021 р. [33]	Мета СО: оцінити користь і шкоду місцевого лікування отомікозу азолами.
---	---	--

Результати СО: було включено чотири дослідження з 559 учасниками з Іспанії, Мексики та Індії. Три дослідження включали дітей і дорослих; один включав лише дорослих. Дослідження оцінювали два порівняння: один тип місцевого азолу проти іншого та той самий азол, але введений у різних формах (крем проти розчину). Три дослідження вивчали клотримазол проти інших типів азолів. Очікувані абсолютні ефекти становлять 668 на 1000 для клотримазолу проти 835 на 1000 для інших азолів. Докази щодо впливу клотримазолу на клінічне зникнення отомікоза, на значні побічні явища чи інші (несерйозні) побічні явища є дуже невизначеними порівняно з іншими місцевими азолами (еберконазол, флуконазол, міконазол). Різниця між клотримазолом та іншими азолами з точки зору мікологічного розчинення може бути незначною або взагалі не відрізнятися. Може бути важко узагальнити ці результати, оскільки діапазон етнічного походження учасників досліджень обмежений.

3	Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea	Мета СО: оцінити вплив місцевого протигрибкового лікування tinea cruris і tinea corporis.
---	--	--

	corporis. 2014 р. [34]	
<p>Результати СО: З 364 ідентифікованих записів 129 досліджень із 18 086 учасниками відповідали критеріям включення. У половині досліджень було оцінено високий ризик упередженості, а в решті – неясний ризик. Було проведено широкий спектр різних порівнянь у 129 дослідженнях, загалом 92, причому більшість втручань становили азоли. У двох дослідженнях показники мікологічного вилікування були на користь клотримазол 1% порівняно з плацебо. Азоли були дещо менш ефективними в досягненні клінічного одужання порівняно з комбінованими кремами з азолу та стероїдів одразу наприкінці лікування. Усі розглянуті методи лікування виявилися ефективними, але більшість порівнянь оцінювалися в окремих дослідженнях. Немає жодних доказів різниці в показниках лікування між tinea cruris і tinea corporis. Побічні ефекти були мінімальними - в основному роздратування і печіння; результати були загалом неточними між активними втручаннями та плацебо, а також між різними класами лікування. але не було різниці в частоті мікологічного лікування.</p>		
4	Comparison of topical antifungal agents for oral candidiasis treatment: a systematic review and meta-analysis. 2022 р. [35]	Мета СО: порівняти ефективність і безпеку місцевих протигрибкових препаратів при кандидозі порожнини рота у дорослих і дітей.
<p>Результати СО: Для імунокомпетентних пацієнтів флуконазол переважав клотримазол з точки зору частоти клінічної відповіді. Для пацієнтів з імуносупресією клотримазол та ітраконазол показали схожу клінічну відповідь і частоту мікологічного лікування, але частота рецидивів при застосуванні ітраконазолу була нижчою, ніж при застосуванні клотримазолу.</p>		
5	Antibiotic prophylaxis	Мета СО: Оцінити безпеку та ефективність

	for corneal abrasion, 2022 p. [36]	місцевої антибіотикопротифілактики після абразивного пошкодження рогівки. <i>Основні цілі роботи:</i> 1) дослідити частоту інфікування антибіотиками порівняно з плацебо або альтернативними антибіотиками у людей з ураженням рогівки; 2) для дослідження часу до клінічного одужання, що визначається як повне загоєння (повторна епітелізація) епітелію, за допомогою антибіотиків порівняно з плацебо або альтернативними антибіотиками у людей із пошкодженням рогівки.
<p>Результати СО: У цьому дослідженні вивчався ефект триденного курсу очної мазі з комбінацією хлорамфенікол-клотримазол або хлорамфенікол-плацебо (усі три рази на день). На 3-й день 169 (100%) учасників групи хлорамфенікол-клотримазол і 203 (99%) із 205 учасників групи хлорамфенікол-плацебо одужали без будь-яких ускладнень, визначених як повна епітелізація рогівки без ознак інфекції. Чотири учасники, призначені до групи хлорамфенікол-плацебо, зазнали легких побічних ефектів: у двох учасників (1%) був легкий хемоз і подразнення,</p>		
6	Antifungal agents in preventing oral candidiasis in clinical oncology: A network meta-analysis. 2020 p. [37]	Мета СО: у цьому огляді досліджено порівняльну ефективність і безпеку протигрибкових препаратів у профілактиці кандидозу порожнини рота у пацієнтів, які лікуються від раку.
<p>Результати СО: Порівняно з плацебо клотримазол був визнаний найкращим засобом для запобігання захворюваності на кандидоз ротової. Досліджуваний препарат є найефективнішим у профілактиці кандидозу порожнини рота, тоді як флуконазол має найбільш сприятливий профіль ризику та користі у пацієнтів, які проходять лікування раку.</p>		

7	Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. 2007 p. [38]	Мета СО: Оцінити ефективність втручань для лікування кандидозу ротової порожнини у хворих на рак пацієнтів, які отримують хіміотерапію або променеву терапію або обидва.
Результати СО: Дев'ять випробувань за участю 658 пацієнтів відповідали критеріям включення та включені до цього огляду. Лише два препарати, кожен у ході окремих випробувань, виявилися ефективними для ліквідації кандидозу порожнини рота. Лікарський засіб, що всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, кетоконазол, був більш ефективним, ніж плацебо, у викоріненні кандидозу порожнини рота, а клотримазол у вищій дозі 50 мг був більш ефективний, ніж нижча доза 10 мг, для ліквідації кандидозу порожнини рота, якщо оцінювати його.		
8	Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis 2015 p. [39]	Мета СО: оцінити вплив протигрибкових засобів на себорейний дерматит обличчя та шкіри голови у підлітків і дорослих. Другою метою є оцінка ефективності тих самих заходів у лікуванні себорейного дерматиту у пацієнтів з ВІЛ/СНІД.
Результати СО: було включено 51 дослідження з 9052 учасниками. З них 45 досліджень оцінювали результати лікування через п'ять тижнів або менше після початку лікування, а шість досліджень оцінювали результати протягом більш тривалого періоду часу. Серед включених досліджень було 12 випробувань кетоконазолу (N = 3253), 11 випробувань циклопіроксу (N = 3029), два випробування літію (N = 141).), два дослідження біфоназолу (N = 136) і одне дослідження клотримазолу (N = 126), які порівнювали ефективність цих методів лікування з плацебо або носієм. Ефективність інших протигрибкових препаратів клотримазолу та міконазолу була порівнянна з ефективністю стероїдів за короткостроковою оцінкою в окремих дослідженнях. Вплив лікування на окремі симптоми був менш		

чітким і непослідовним, можливо, через труднощі, що виникли під час вимірювання цих симптомів. Доказів було недостатньо, щоб зробити висновок, що доза або спосіб пологів вплинув на результат лікування. Лише одне дослідження повідомило про дотримання режиму лікування.

Tripdatabase

9	Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. 2001 p. [40]	Мета СО: оцінити вплив різних методів лікування вагінального кандидозу під час вагітності.
---	---	---

Результати СО: Було включено десять випробувань. Згідно з п'ятьма дослідженнями препарати імідазолу були більш ефективними, ніж ністатин, при лікуванні вагінального кандидозу під час вагітності. випробування клотримазолу було ефективнішим, ніж плацебо. Імідазоли для місцевого застосування виявляється більш ефективним, ніж ністатин, для лікування симптоматичного вагінального кандидозу під час вагітності. Під час вагітності може знадобитися лікування протягом семи днів, а не більш короткі курси, які частіше застосовуються у невагітних жінок.

Таким чином, в результаті проведеного аналізу 9-ти систематичних оглядів, який включав як узагальнені аналізи, так і метааналітичні дослідження, показано, що клотримазол має більш виразну ефективність у порівнянні з іншими протигрибковими препаратами. Виявлені в систематичних оглядах відмінності в ефективності при лікуванні клотримазолом хоча і невеликі, але вони клінічно значущі, особливо у пацієнтів із кандидозами.

В цілому даний огляд показав, що клотримазол є ефективним та безпечним у різних клінічних умовах. Ці систематичні огляди клінічної ефективності та безпеки клотримазолу можуть допомогти клініцистам в оцінці переваг клотримазолу перед іншими протигрибковими препаратами при лікуванні кандидозів.

Підсумовуючи проведений аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки клотримазолу, можемо дійти висновку, що застосування сучасного, протигрибкового засобу, клотримазолу, є клінічно обґрунтованим і підтвердженим багатьма клінічними дослідженнями по всьому світу.

3.3. Розрахунок витрат на курс лікування кандидозів флуконазолом за допомогою методу «мінімізації витрат»

Розрахунок витрат на фармакотерапію кандидозів генеричними препаратами флуконазолу проводили за схемою лікування, що наведена в інструкції до медичного застосування з урахуванням ціни за упаковку ЛЗ, добової дози ЛЗ з визначенням вартості однієї одиниці лікарської форми (таблетки, капсули), одного дня лікування та курсу лікування [30-31].

Наприклад, розрахунок вартості курсу лікування флуконазолом кандидозу слизових оболонок стравоходу, кандидурії, що тривав 21 день, препаратом ДИФЛАЗОН®, KRKA d.d. Novo Mesto (Словаччина), капс. 100 мг, №28, проводили за такою схемою:

1. Розрахунок вартості 1 капсули препарату

Розрахунок: 1185,93 грн. / 28 капсул в упаковці = 42,35 грн.

2. Розрахунок кількості капсул на добу:

В перший день лікування добова доза препарату – 200 мг, в 1 капсулі міститься 100 мг, тому кількість капсул на добу – 2, в інші 20 днів – добова доза складає 100 мг – 1 капсула до добу.

3. Розрахунок вартості одного дня лікування:

Вартість одного дня лікування = вартість 1 капсули × добову кількість капсул.

Розрахунок 1 дня лікування: 42,35 грн × 2 = 84,70 грн.

Розрахунок 2-21 днів лікування: 42,35 грн × 1 = 42,35 грн.

Для всіх інших ЛЗ розрахунки витрат на 1 день лікування проводились аналогічно, а добову дозу препарату обирали за інструкцією до медичного застосування.

4. Розрахунок вартості курсу лікування:

Вартість курсу лікування = вартість 1-го дня лікування + (вартість 2-го дня × 20 днів)

Розрахунок: 84,70 грн + (42,35 × 20 днів) = 931,70 грн.

Отримані результати розрахунків вартості курсу лікування флуконазолом при різних формах кандидозів наведені в таблицях 3.4-3.6.

Таблиця 3.4

Розрахунок витрат на курс лікування вагінального кандидозу препаратами флуконазолу (150 мг однократно)

№ з/п	Торгова назва ЛЗ, виробник (країна)	Форма випуску ЛЗ	Ціна за упаковку, грн	Вартість курсу лікування, грн
1	ДИФЛАЗОН®, KRKA d.d. Novo Mesto (Словаччина)	капс. 150 мг, №1	143,90	143,90
<p>1. Розрахунок вартості 1 таблетки препарату <i>Розрахунок:</i> 143,90 грн./1 таблеток в упаковці =143,90 грн.</p> <p>2. Розрахунок кількості таблеток на добу: Добова доза препарату – 150 мг, в 1 капсулі міститься 150 мг, тому кількість капсул на добу – 1.</p> <p>3. Розрахунок вартості одного дня лікування: Вартість одного дня лікування = вартість 1 капсули × добову кількість капсул. <i>Розрахунок:</i> 143,90 грн ×1=143,90 грн.</p> <p>Для всіх інших ЛЗ розрахунки витрат на 1 день лікування проводились аналогічно, а добову дозу препарату обирали за інструкцією до медичного</p>				

застосування.

4. Розрахунок вартості курсу лікування

Вартість курсу лікування = вартість 1 дня лікування × 1 день

Розрахунок: 143,90 грн × 1 = 143,90 грн.

Множимо на 1 так як 150 мг ОДНОКРАТНО.

2	ДИФЛЮЗОЛ®, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	капс. 150 мг, №1	33,85	33,85
3	ДИФЛЮЗОЛ®, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	капс. 150 мг, №2	58,42	29,21 грн
4	МЕДОФЛЮКОН, Medochemie (Кіпр)	капс. 150 мг, №1	136,70	136,70
5	ФЛУЗАМЕД, К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія	капс. тверд. 150 мг, №1	66,78	66,78
6	ФЛУКОНАЗОЛ, Астрафарм (Україна)	капс. 150 мг, №1	28,00	28,00
7	ФЛУКОНАЗОЛ, ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна	табл. п/о 150 мг, №2	46,00	23,00
8	ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ, Дарниця (Україна)	капс. 150 мг, №1	23,30	23,30
9	ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ, Дарниця (Україна)	капс. 150 мг, №2	39,40	19,70
10	ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ, Дарниця (Україна)	капс. 150 мг, №3	58,50	19,50
11	ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна)	капс. 150 мг, №1	21,00	21,00
12	ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна)	капс. 150 мг, №2	38,00	19,00
13	ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна)	капс. 150 мг, №4	72,00	18,00

14	ФЛУНОЛ®, Nobel (Туреччина)	капс. 150 мг, №1	95,91	95,91
15	ФЛУНОЛ®, Nobel (Туреччина)	капс. 150 мг, №2	176,56	88,28
16	ФЛЮЗАК, ФДС Лімітед, Індія	табл. 150 мг, №1	35,00	35,00
17	ФУЦИС®, Кусум Фарм (Україна)	табл. 150 мг, №1	30,23	30,23
18	ФУЦИС®, Кусум Фарм (Україна)	табл. 150 мг, №2	39,86	19,93
19	ФУЦИС®, Кусум Фарм (Україна)	табл. 150 мг, №4	72,85	18,21

Добова доза препаратів 150 мг. Курс лікування 1 день. Препарати приймаються 1 раз одноразово.

Усього досліджувалось 19 ТН препаратів Флуконазолу. Серед них:

- 13 ТН вітчизняного виробництва (Україна).
- 6 ТН іноземного виробництва (Словаччина, Кіпр, Румунія, Туреччина, Індія).
- 14 препаратів представлені у вигляді капсул.
- 5 препаратів у вигляді таблеток.

Найбільші прями витрати були на курс лікування вагінального кандидозу препаратом ДИФЛАЗОН®, KRKA d.d. Novo Mesto (Словаччина) капс. 150 мг, №1 із сумою 143,90 грн.

Мінімальні витрати були на препарат ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна) табл. 150 мг, №4 із сумою 18,00 грн.

При виборі найменш витратного препарату флуконазолу, виробництва Червона зірка, порівняно з найбільш витратним препаратом в нашому випадку пацієнт може заощадити 125,90 грн.

Далі ми провели розрахунок вартості курсу лікування флуконазолом хворих на дерматомікози, атрофічний кандидоз слизових оболонок, орофарингеальний кандидоз. Згідно з інструкцією курс лікування хворих на перелічені захворювання складає 14 днів по такій схемі: 1-й день навантажувальна доза – 100 мг, а останні 13 днів щодня по 50 мг флуконазолу. Результати розрахунків наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Витрати на курс лікування флуконазолом хворих на дерматомікози, атрофічний кандидоз слизових оболонок, орофарингеальний кандидоз (50 мг протягом 14 днів, у 1-й день навантажувальна доза складає 100 мг)

№ з/п	Торгова назва ЛЗ, виробник (країна)	Форма випуску ЛЗ	Ціна за упаковку, грн	Вартість курсу лікування, грн
1	ДИФЛАЗОН®, KRKA d.d. Novo Mesto (Словаччина)	капс. 50 мг, №7	217,02	434,00
<p>1. Розрахунок вартості 1 капсули препарату Розрахунок: 217,02 / 7 капсул в упаковці =31,00 грн</p> <p>2. Розрахунок кількості капсул на добу: Добова доза препарату – в перший день 100 мг, а надалі 50 мг, в 1 капсулі міститься 50 мг, тому кількість капсул на добу в перший день 2 капсули, а в інші 13 днів по 1-й капсулі на добу.</p> <p>3. Розрахунок вартості одного дня лікування: Вартість одного дня лікування = вартість 1 капсули × добову кількість капсул. Розрахунок: 31,00 грн ×2=62,00 грн, а для наступних 13 днів – по 31,00 грн</p> <p>4. Розрахунок вартості курсу лікування Вартість курсу лікування = вартість 1-го дня лікування + (вартість 2-го дня × 13 днів) Розрахунок: 62,00 + (31,00 грн × 13) = 465,00 грн.</p>				

2	ДИФЛЮЗОЛ®, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	капс. 50 мг, №7	39,90	85,50
3	ДИФЛЮКАН®, Фарева Амбуаз Зоне Індастріале, 29 роут дес Індастріс, 37530 Посе-сюр-Сіс, Франція	капс. 50 мг, №7	616,12	1320,00
4	МЕДОФЛЮКОН, Medochemie (Кіпр)	капс. 50 мг, №7	180,05	385,80
5	ФЛУКОНАЗОЛ, Астрафарм (Україна)	капс. 50 мг, №10	46,00	69,00
6	ФЛУКОНАЗОЛ, ПрАТ "Технолог" Україна	табл. п/о 50 мг, №10	60,00	90,00
7	ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ, Дарниця (Україна)	капс. 50 мг, №10	38,60	57,90
8	ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна)	капс. 50 мг, №10	27,00	40,50
9	ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна)	капс. 50 мг, №7	19,00	40,68
10	ФУЦИС® ДТ, Кусум Фарм (Україна)	табл. дисперг. 50 мг, №4	36,10	135,38
11	ФУЦИС®, Кусум Фарм (Україна)	табл. 50 мг, №10	31,38	47,10

Серед 11 ТН ЛЗ флуконазолу в дозі 50 мг більшість препаратів на ринку також була представлена в капсулах (7 ТН ЛЗ – капсули, 4 ТН - таблетки). Препарати в даній дозі були представлені здебільшого вітчизняного виробництва – 8 ТН (72,72%). Незначна кількість препаратів іноземного виробництва була представлена із Словаччини, Франції, Кіпру.

Найбільші прямі витрати на курс лікування дерматомікозів, атрофічного кандидозу слизових оболонок, орофарингеального кандидозу склали 1320,00 грн, а мінімальні прямі витрати склали лише 40,50 грн. В даному випадку найменш витратним препаратом теж став ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна) капс. 50 мг, №10, що випускається вітчизняною компанією Червона зірка (Україна). При виборі цього найменш витратного

препарату порівняно з найбільш витратним пацієнти можуть заощадити 1279,50 грн.

Наступним став розрахунок на курс лікування флуконазолом хворих на кандидоз слизових оболонок стравоходу і кандидурію. Розрахунок проводили за схемою, що наведені в інструкції до застосування флуконазолу та складає 21 день. У 1-й день навантажувальна доза флуконазолу складає 200 мг, а надалі щодня по 100 мг протягом 20 днів. Результати розрахунків наведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Витрати на курс лікування флуконазолом хворих на кандидоз слизових оболонок стравоходу та кандидурію

(100 мг протягом 21 дня, у 1-й день навантажувальна доза складає 200 мг)

№ з/п	Торгова назва ЛЗ, виробник (країна)	Форма випуску ЛЗ	Ціна за упаковку, грн	Вартість курсу лікування, грн
1	ДИФЛАЗОН®, KRKA d.d. Novo Mesto (Словаччина)	капс. 100 мг, №28	1185,93	931,70
2	ДИФЛЮЗОЛ®, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	капс. 100 мг, №7	59,80	187,85
3	ДИФЛЮКАН®, Фарева Амбуаз Зоне Індастріале, Франція	капс. 100 мг №10	1195,54	2630,10
4	ФЛУКОНАЗОЛ, Астрафарм (Україна)	капс. 100 мг, №10	71,00	149,10
5	ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ, Дарниця (Україна)	капс. 100 мг, №10	63,40	133,14
6	ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна)	капс. 100 мг, №10	45,00	99,00
7	ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона	капс. 100 мг,	33,00	103,69

	зірка (Україна)	№7		
8	ФУЦИС®, Кусум Фарм (Україна)	табл. 100 мг, №10	49,98	1094,80

Серед 8 ТН ЛЗ флуконазолу в дозі 100 мг більшість препаратів на ринку також була представлена в капсулах (7 ТН ЛЗ – капсули, 1 ТН - таблетки). Препарати в даній дозі були представлені здебільшого ТН вітчизняного виробництва – 6 ТН (75%). Незначна кількість препаратів іноземного виробництва була представлена із Словаччини, Франції.

Найбільші прямі витрати на курс лікування дерматомікозів, атрофічного кандидозу слизових оболонок стравоходу, кандидурії, склали 2630,10 грн на препарат ДИФЛЮКАН®, виробництва компанії Фарева Амбуаз Зоне Індастріале, Франція, капс. 100 мг №10, а мінімальні прямі витрати склали 99,00 грн. В даному випадку найменш витратним препаратом теж став ФЛУКОНАЗОЛ-КР, Червона зірка (Україна) капс. 100 мг, №10, що випускається вітчизняною компанією Червона зірка (Україна). При виборі для лікування даного препарату можна заощадити 2531,10 грн.

Отже, на підставі отриманих результатів за допомогою фармакоеконічного методу «мінімізація витрат» були відібрані найменш витратні препарати на курс лікування флуконазолом при трьох різних схемах лікування.

В умовах складної соціально-економічної ситуації в Україні використання менш витратних представників протигрибкових ЛЗ для системного застосування є економічно доцільним, що дозволяє зберегти кошти як держави, так і пацієнта в залежності від того, хто оплачує лікування.

Результати даного дослідження дозволять лікарю обрати препарати флуконазолу в різних лікарських формах для пацієнтів з низькою платоспроможністю. Але вартість курсу лікування залежить не тільки від вартості упаковки препарату, що постійно змінюється, а й від тяжкості

перебігу захворювання, індивідуальних особливостей кожного пацієнта (вік, маса тіла, наявність супутніх захворювань, побічні ефекти), що також необхідно враховувати при розрахунку курсу лікування та виборі певного лікарського засобу хворому для фармакотерапії різних грибкових захворювань.

Висновки до розділу 3

1. Проведений аналіз асортименту протигрибкових засобів за 2022 рік показав, що на фармацевтичному ринку України серед підгруп J02A «Протигрибкові засоби для системного застосування» та G01A F «Похідні імідазолу» зареєстровано 180 торгових найменувань препаратів на основі 7 МНН. На ринку значно переважали препарати іноземного виробництва. В найбільшій кількості торгових найменувань на ринку були представлені флуконазол (92 ТН). На другому місці – клотримазол (41 ТН).
2. ЛЗ групи J02A «Протигрибкові засоби для системного застосування» та «Похідні імідазолу» у 2022 рік році були представлені в Україні в достатньому асортименті препаратів, але деякі МНН препаратів були дуже високовартісними і мали вузький діапазон цін за упаковку для вибору ЛЗ (вориконазол, мікафунгін) і лише препарати флуконазолу і клотримазолу були представлені на ринку в більшому асортименті та широкому діапазоні цін за упаковку.
3. За даними 9-ти систематичних оглядів встановлено, що препарат клотримазол характеризується виразною ефективністю і безпекою при лікуванні кандидозів. Результати аналізу систематичних оглядів клінічної ефективності та безпеки клотримазолу можуть допомогти клініцистам в оцінці переваг клотримазолу перед іншими протигрибковими препаратами при лікуванні кандидозів.
4. Проведений аналіз за допомогою фармакоекономічного методу «мінімізація витрат» дозволяє зробити висновок, що найменш витратними протигрибковими ЛЗ на курс лікування є препарати вітчизняних

виробників. Результати даного дослідження дозволять лікарю та/або провізору обирати хворим/відвідувачам аптеки препарати флуконазолу в різних лікарських формах для пацієнтів з низькою платоспроможністю.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ

4.1. Аналіз кількості повідомлень побічних реакцій на протигрибкові препарати. Моніторинг побічних реакцій протигрибкових лікарських засобів

Наступний етап наших досліджень був присвячений аналізу кількості повідомлень побічних реакцій протигрибкових лікарських засобів із загальної кількості карт-повідомлень, що надійшли у 2017-2021 рр. 9512 зі 145 закладів охорони здоров'я м. Харків та Харківської області.

Отримані результати показали, що протягом 2017-2021 рр. із закладів охорони здоров'я Харківської області та м. Харкова надійшло 50 карт-повідомлень із випадками побічних реакцій на протигрибкові препарати, з них у 2017 році надійшло 9 карт-повідомлень, у 2018 році надійшло 10 карт-повідомлень, у 2019 році – 8 карт-повідомлень, у 2020 році – 12 карт-повідомлень, у 2021 році – 11 карт-повідомлень (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Аналіз побічних реакцій протигрибкових лікарських засобів протягом 2017-2021 рр., що надійшли зі закладів охорони здоров'я Харкова та Харківської області

Протигрибкові препарати, форма випуску, фірма-виробник	Кількість карт-повідомлень				
	2017 р.	2018 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.
Флуконазол, табл. 150 мг («Технолог», Україна)	4	3	2	3	3
Клотримазол, табл. вагінальні 100 мг (ПАО НПЦ «Борщівський ХФЗ», Україна)	1	1	1	2	2

Ністатин, табл. вкриті оболонкою 5000000Д (ПАО НПЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна)	2	3	2	4	3
Ламікон, табл. 0,25 мг («Фармак», Україна)	1	2	1	2	2
Кетоконазол-Фармекс, пеларії 400 мг (ООО «Фармекс», Україна)	1	1	2	1	1
Всього	9	10	8	12	11

При проведенні аналізу карт-повідомлень було зафіксовано, що серед протигрибкових препаратів побічні реакції були зареєстровані для таких препаратів як флуконазол, клотримазол, нізорал, ламікон, ністатин (табл. 4.1).

Наступним етапом наших досліджень було проведення моніторингу побічних реакцій протигрибкових лікарських засобів за період 2017-2021 рр. (табл. 4.2).

Зафіксовані побічні реакції протигрибкових препаратів відносяться до несерйозних та найчастіше виявились у вигляді алергічних реакцій – сухість шкіри, подразнення, висип, гіперемія, відчуття печіння на шкірі, кропив'янка; з боку ШКТ – біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, підвищення активності печінкових трансаміназ; з боку ЦНС – запаморочення, слабкість, головний біль, міалгії, парестезії. Також може бути підвищення температури і озноб.

Серйозних побічних реакцій, що мали летальні наслідки, зареєстровано не було.

Таблиця 4.2

**Моніторинг частоти побічних реакцій протигрибкових препаратів
протягом 2017-2021 рр. у закладах охорони здоров'я Харкова та
Харківської області**

Побічні реакції	Кількість зареєстрованих побічних реакцій				
	2017 р.	2018 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.
Біль у шлунку	1	1	1	1	1
Нудота	1	1	1	1	1
Діарея	-	1	1	1	-
Блювання	-	1	-	1	1
Підвищення активності печінкових трансаміназ	1	-	1	1	-
Запаморочення	-	-	1	-	-
Слабкість	1	1	-	1	1
Головний біль	-	1	-	-	1
Міалгія	1	-	-	1	2
Парестезії	1	1	-	-	-
Підвищення температури тіла, озноб	-	-	1	1	1
<i>Алергічні реакції: сухість шкіри, подразнення, висип, гіперемія, відчуття печіння на шкірі, кропив'янка</i>	3	3	2	4	3
<i>Загальна кількість повідомлень про ПР</i>	9	10	8	12	11

Отже, моніторинг побічних реакцій протигрибкових препаратів за п'ять років показав, що найбільша кількість повідомлень про ПР була зафіксована з боку ШКТ у вигляді болю у шлунку, нудоти, діареї, блювання – 32%. Побічні реакції були зафіксовані і з боку ЦНС у вигляді головного болю, запаморочення, слабкості – 14%. Також при застосуванні протигрибкових препаратів були виявлені побічні ефекти у вигляді алергічних реакцій таких як сухість та подразнення шкіри, висип, гіперемія шкіри, відчуття печіння на шкірі, кропив'янка – 30%.

При проведенні моніторингу побічних реакцій протигрибкових препаратів були виявлені міалгія, парестезія – 12%, а також підвищення температури тіла, озноб – 6%. Дані побічні реакції не потребували додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідизації хворих.

Таблиця 4.3

**Розподіл кількості побічних реакцій на протигрибкові препарати
за період 2017-2021 рр.**

Побічні реакції	Кількість зареєстрованих ПР за 5 років				
	Флуконазол	Клотримазол	Ламікон	Ністатин	Кетоконазол
Біль у шлунку	2	-	1	2	-
Нудота	2	-	1	2	-
Діарея	1	-	-	2	-
Блювання	1	-	-	2	-
Підвищення активності печінкових трансаміназ	1	-	-	2	-
Запаморочення	1	-	-	-	-
Слабкість	1	1	1	1	-
Головний біль	1	-	-	1	-
Міалгія	1	-	2	1	-
Парестезії	-	-	2	-	-

Підвищення температури тіла, озноб	-	-	2	1	-
Алергічні реакції: сухість шкіри, подразнення, висип, гіперемія, відчуття печіння на шкірі, кропив'янка	1	3	5	1	5
Загальна кількість ПР	<i>12</i>	<i>4</i>	<i>14</i>	<i>15</i>	<i>5</i>

В ході проведення моніторингу побічних реакцій на протигрибкові препарати було зафіксовано, що максимальна кількість була зареєстрована у препаратів ністатин (15 випадків), ламікон (14 випадків) і флуконазол (12 випадків) (табл. 4.3). Отже препарат ністатин є лідером за кількістю побічних реакцій.

Ністатин відноситься до групи «Протимікробні засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях» (код АТС А 07А А 02). Його призначають хворим для лікування захворювань, викликаних грибками роду *Candida* (*Candida albicans* тощо); кандидозу слизових оболонок порожнини рота, шкіри і травного тракту.

Побічні реакції на препарат ністатин, яки були зафіксовані при аналізі карт-повідомлень ПР на протигрибкові препарати, співпадають з даними літератури: з боку травної системи можливі присмак гіркоти у роті, диспептичні прояви, нудота, блювання, діарея, біль у животі; алергічні реакції підвищення температури тіла, озноб, свербіж, шкірний висип, у тому числі кропив'янка, міалгія. Для попередження виникнення побічних реакцій на протигрибкові препарати необхідно попереджати хворих, що їм слід негайно звертатися до лікаря та терапію протигрибковими препаратами необхідно припинити.

Висновки до розділу 4

1. Отримані результати показали, що протягом 2017-2021 рр. із закладів охорони здоров'я Харківської області та м. Харкова надійшло 50 карт-повідомлень із випадками побічних реакцій на протигрибкові препарати.
2. Аналіз карт-повідомлень з випадками побічних реакцій за 5 років показав, що переважна кількість ПР у вигляді діареї, нудоти, блювання, алергічних реакцій, а також з боку ЦНС – запаморочення, слабкість, головний біль, парестезії, міалгія, підвищення температури тіла, озноб розвивалася при застосуванні ністатина. Дані побічні реакції не потребували додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідизації хворих.
3. Для попередження виникнення побічних реакцій на протигрибкові препарати рекомендовано хворим звертатися до лікаря і припинити лікування.

ВИСНОВКИ

1. За проведеним аналізом асортименту протигрибкових препаратів встановлено, що на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року були присутні 180 торгових назв на основі 7 МНН. Торгові найменування протигрибкових препаратів були представлені переважно закордонними виробниками (69%). Діапазон цін за упаковку на ЛЗ був дуже широким (від 17,50 до 21489,00 грн.), що дає можливості для вибору препарату для пацієнтів з різними фінансовими можливостями.
2. Аналіз доказової бази клінічної ефективності протигрибкового препарату клотримазолу показав, що на основі 9-ти систематичних оглядів виявлено, що препарат добре переноситься хворими та має виразну клінічну ефективність при лікуванні хворих на кандидози. Застосування сучасного, прогрибкового засобу, клотримазолу, є клінічно обґрунтованим і підтвердженим багатьма клінічними дослідженнями.
3. Згідно з отриманими розрахунками для препаратів флуконазолу, наявних на фармацевтичному ринку у серпні 2022 року встановлено, що мінімальні прямі витрати на курс лікування вагінального кандидозу становлять 18,00 грн.; мінімальні прямі витрати на курс лікування дерматомікозів, атрофічного кандидозу слизових оболонок, орофарингеального кандидозу складають 40,50 грн, а на курс лікування кандидозу стравоходу і кандидурії – 99,00 грн. В умовах складної соціально-економічної ситуації в Україні при використанні найменш витратних протигрибкових препаратів можна заощадити значну кількість коштів як для держави, так і для пацієнта в залежності від того, хто буде оплачувати лікування.
4. При проведенні моніторингу було отримано, що протягом 2017-2021 рр. із закладів охорони здоров'я Харківської області та м. Харкова надійшло 9512 карт-повідомлень, серед яких 50 із випадками побічних реакцій на протигрибкові препарати.

5. Аналіз карт-повідомлень за 5 років показав, що переважна кількість ПР у вигляді діареї, нудоти, блювання, алергічних реакцій, з боку ЦНС – запаморочення, слабкість, головний біль, парестезії, міалгії розвивалася при застосуванні ністатина. Дані побічні реакції не потребували додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідизації хворих. Для попередження виникнення побічних реакцій рекомендовано хворим звертатися до лікаря і припинити терапію протигрибковими препаратами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Turkevych S.A., Rudnyk T.I., Volbyn S.V., Dashko M.O. Superficial candidosis course in patients with carbohydrate metabolism disorder and diabetes mellitus.- *Wiadomosci Lekarskie*. 2019 (Warsaw, Poland: 1). P. 68-71.
2. Мікози: навчальний посібник / Л.В. Куц, О.М. Гортинська. – Суми: Сумський державний університет, 2019. 83 с.
3. Короленко В. В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2010. № 3 (38). С.109.–116.
4. Вринчану Н. О. Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6. С. 3–11.
5. Bassetti M., Righi E., Montravers P., Cornely O. A. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. V. 73 (Suppl. 1). P. 14-25.
6. Айзятупов Р.Ф., Рыбалко Н.Ф., Полях Я.А. Клинические проявления и принципы лечение грибковых болезней кожи. *Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О.Торсуєва*. 2015. № 1-2 (34), С. 7-12.
7. Федотов В. П., Шпак А. М., Белозерская Ю. А. Эффективность наружного лечения дерматомикозов. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2004. №3-4 (7). С. 49-51.
8. Кутасевич Я. Ф., Маштакова И. А., Безрукова И. А. Новые возможности в лечении грибковых поражений кожи. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2008. № 3. С. 80-83.
9. Михайлец Н. В. Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2010. № 1 (36). С. 70-75.
10. Мамчур В.И., Федотов В.П., Мамчур Л.А., Дюдюн А.Д. Этиотропная фармакотерапия микозов. Днепропетровск: «Свидлер А. Л.», 2000. 92 с.

11. Резніченко Н. Ю. Вплив соціально-економічних та психологічних чинників на розвиток та перебіг вугрової хвороби у жінок юного віку. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2007. Т.12, № 3. С .5-64.
12. Туркевич СА, Рудник ТІ, Дашко МО. Досвід лікування поверхневого кандидозу у хворих на фоні порушення вуглеводного обміну та цукрового діабету. *Дерматовенерологія та Косметологія*, 2018, Випуск 2. С. 49-58.
13. Калюжна Л. Д., Бардова К. О., Брюзгина Т. С. Вивчення ліпідних показників сироватки крові та поверхні шкіри у хворих на себорейний дерматит. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2004. № 4. С. 22-24.
14. Кулага В. В., Романенко О. М., Афонин С. Л., Кулага С. М. Грибковые болезни и их осложнения. 2006. 519 с.
15. Моцаренко Ю. Н., Верба Е. А., Глоба А. И. Микозы стоп: профилактика и лечение в поисках эффективной парадигмы. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2004. № 1 (12). С. 46-47.
16. Осипчук Н. О. Топографічні особливості локалізації грибів роду *candida*, виділених з суббіотопів ротової порожнини практично здорових осіб. *Scientific Journal «ScienceRise:Biological Science»*. 2018, №6 (15). С. 14-19.
17. Николаенко М. В., Тимохина Т. Х. Новый подход к изучению биологической активности *Candida krusei*. Вестник Тюменского государственного университета. 2012. № 6. С. 164-170.
18. Хмельницкий О. К. О кандидозе слизистых оболочек. *Архив патологии*. 2010. Т. 62. С. 3–10.
19. Попова А. Л., Дворянский С. А., Яговкина Н. В. Современные аспекты лечения и профилактики вульвовагинального кандидоза (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2013. № 4. С. 31-36.
20. Молоков В. Д., Галченко В. М. Кандидоз полости рта: учебн. пособие. Иркутский государственный медицинский университет. 2009. С. 4-5.

21. Bassetti M, Righi E, Montravers P, Cornely O. A. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. Vol. 73 (suppl. 1). P. 14-25.
22. Van Daele R., Spriet I., Wauters J., Maertens J., Mercier T., Van Hecke S., Brüggemann R. Antifungal drugs: What brings the future? *Med Mycol.* 2019. Vol. 57 (suppl. 3). P. 328-343.
23. Serov V. N., Buralkina N. A., Borisenko M. Yu., Mamedova F. Sh. Clinical efficacy of fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Medical Council.* 2016. No. 2. S. 60-62.
24. Шептак Т. І., Ткачова О. В. Дослідження споживання протигрибкових засобів для системного застосування в Україні за 2016-2018 роки. Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні: мат. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25 січня 2020 р., м. Харків. Х. : Оригінал, 2020. С. 160.
25. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market. *Фармацевтичний журнал.* 2019. № 1. С. 9-19.
26. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Порівняльний аналіз ринку дерматологічних лікарських засобів в Україні за 2013 та 2018 рр. *Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. К., 2018. Вип. 29. С.194 - 204.*
27. Ткачова О. В., Яковлева Л. В., Шептак Т. І. Фармакоекономічний аналіз за методом мінімізації витрат препаратів флуконазолу, рекомендованих для застосування при кандидозах. *Фармац. журн.* 2020. N 3. С. 59-68
28. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
29. Tabletki.ua: пошук ліків. URL: <https://tabletki.ua/uk/>
30. Яковлева О. С. Фармакоекономіка у питаннях та відповідях: навч. посіб. для провізорів інтернів. Запоріжжя: ЗДМУ, 2015. 88 с.
31. Фармакоекономіка: навч. посіб. для студ. ВНЗ / Л. В. Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова, О.Я. Міщенко, І.В. Карбушева, О.В. Ткачова,

- Н.М. Беркало ; за ред. Л. В. Яковлевої. 2 вид. Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. 208 с.
32. Khrystyna Herasym, James P. Bonaparte, Shaun Kilty. A comparison of Locacorten-Vioform and clotrimazole in otomycosis: A systematic review and one-way meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016. 126 (6): 1411-9. doi: 10.1002/lary.25761.
 33. Topical azole treatments for otomycosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2021(5): CD009289. Published online 2021 May 25.
 34. Magdy El-Gohary, Esther J. van Zuuren, Zbys Fedorowicz, Hana Burgess, Liz Doney, Beth Stuart, Michael Moore, Paul Little. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 4;(8):CD009992.
 35. Yanxuan Xiao, Peiyang Yuan, Yutong Sun, Yiming Xu, Xiaoting Deng, Xianwen Wang, Rui Liu, Qianming Chen, Lu Jiang. Comparison of topical antifungal agents for oral candidiasis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022.133 (3): 282-291.
 36. Antibiotic prophylaxis for corneal abrasion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2021(3): CD014617.
 37. Yee Shen Loo, Tse Yee Wong, Sajesh K. Veettil, Pei Se Wong, Divya Gopinath, Siew Mooi Ching, Rohit Kunnath Menon. Antifungal agents in preventing oral candidiasis in clinical oncology: A network meta-analysis. *Oral Dis*. 2021 Oct;27(7):1631-1643. URL:
 38. Helen V. Worthington, Jan E. Clarkson, Tasneem Khalid, Stefan Meyer, Martin McCabe. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
 39. Young G. L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (4): CD000225.
 40. Enembe O. Okokon, Jos H. Verbeek, Jani H. Ruotsalainen, Olumuyiwa A. Ojo and Victor Nyange Bakhoya. Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 29; (4): CD008138.

41. Зимина Т.В. К вопросу о безопасности применения системных противогрибковых препаратов // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. - 2000.- No 2 (3).- С. 12-15.
42. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В. Дифференцированная терапия как современный метод лечения больных онихомикозом // Дерматологія та венерологія. - 2002 .- No 1.- С. 28-29.
43. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В. Микозы стоп и онихомикозы у лиц пожилого и старческого возраста // Дерматологія і венерологія. - 2003.- No 3. - С. 29-31.
44. Лебедюк М.Н., Фучижи И.С., Запольский М.Э., Бойко В.И. Клинико-эпидемиологические особенности микроспории волосистой части головы у детей. Экзифин как препарат выбора при лечении этой патологии // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2004.- No 1.- С. 43-45.
45. Лещенко В.М., Лещенко Г.М. Лечение онихомикозов ламизилом // Вестник дерматологии и венерологии. -1998.- No 2.- С. 61-64.

ДОДАТКИ



МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА
 КОНФЕРЕНЦІЯ
 INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL
 CONFERENCE

НАУКА, ОСВІТА, ТЕХНОЛОГІЇ І
 СУСПІЛЬСТВО: СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА
 РЕГІОНАЛЬНИЙ АСПЕКТ

SCIENCE, EDUCATION, TECHNOLOGY AND
 SOCIETY: GLOBAL TRENDS AND
 REGIONAL ASPECT

Збірник тез доповідей
 Book of abstracts

Частина 3
 Part 3

11 січня 2023 р.
 January 11, 2023

м. Рівне, Україна
 Rivne, Ukraine



Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
 «Наука, освіта, технології і суспільство: світові тенденції та регіональний аспект»

<i>Раманець О. В., Бєляєва О. І., Степанова О. А.</i> СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ	44
<i>Сімонович Д. О., Яцук І. С.</i> ВПЛИВ ОСОБИСТОГО БРЕНДУ НА РОЗВИТОК СОЦІАЛЬНОЇ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ	46
<i>Шахбазян А., Таран А.</i> АНАЛІЗ ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ КЛОТРИМАЗОЛ ЗА ДАНИМИ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ	47
<i>Цигуй М. О., Яцук І. С., Умдурян Л. М.</i> СТАН ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНДУСТРІЇ ПІД ЧАС ВІЙНИ	48
<i>Харун С. С., Белік Г. В., Шокіна К. Г.</i> АНАЛІЗ ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ АЛЬМАГЕЛЬ І ФОСФАЛГОГЕЛЬ ЗА ДАНИМИ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ	49
СЕКЦІЯ 15. ІСТОРИЧНІ НАУКИ SECTION 15. HISTORICAL SCIENCES	51
<i>Кузьмінський Н. П., Стадник О. О.</i> МОВНА ПОЛІТИКА ЦЕНТРАЛЬНОЇ РАДИ: ЗАКОНОДАВЧА БАЗА ТА ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ	51
СЕКЦІЯ 16. ГЕОГРАФІЧНІ НАУКИ SECTION 16. GEOGRAPHICAL SCIENCES	53
<i>Гукалова І. В.</i> ГЕОПРОСТОРОВЕ ПЛАНУВАННЯ В ЄВРОПЕЙСЬКИХ КРАЇНАХ: КРАЩІ ПРАКТИКИ	53
<i>Михайленко Т. І.</i> ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ОЗДОРОВОЇ МІСЦЕВОСТІ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ (НА ПРИКЛАДІ ТЕРИТОРІЇ СЕЛА ДЗВІНКОВОГО)	54
<i>Павлушенко О. Г., Качаровський Р. Є., Мельник Н. В., Єрко І. В., Антипов О. В.</i> БУДИНОК КУЛЬТУРИ МІКРОРАЙОНУ ВЕРЕСНЕВЕ ЯК ОБ'ЄКТ ТУРИЗМУ МІСТА ЛУЦЬКА	56
<i>Нетребчук І. М., Оксисюк А. М.</i> АНАЛІЗ ПОГОДИ НА МЕТЕОСТАНЦІЇ ЛЮБЕШІВ ВОЛИНСЬКОЇ ОБЛАСТІ ПІД ЧАС ПРОХОДЖЕННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ З КУРСУ «МЕТЕОРОЛОГІЯ І КЛІМАТОЛОГІЯ»	59

Шахбазян А.
здобувачка вищої освіти,
Національний фармацевтичний університет,
Таран А.
к. фарм. н., доцент,
доцент закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакоterapiї,
Національний фармацевтичний університет

АНАЛІЗ ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ КЛОТРИМАЗОЛ ЗА ДАНИМИ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ

В Україні, як і в усьому світі, останніми роками спостерігається помітне збільшення захворюваності населення на мікози. Цьому значною мірою сприяли соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Це погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі косметичних та оздоровчих послуг для населення, певні проблеми з лікуванням хворих на грибові захворювання із соціально неблагополучних прошарків населення, використання інвазивних методів діагностики, збільшення патологій, які часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція та ін.).

Мета дослідження: проведення аналізу доказової бази ефективності та безпеки найбільш відомого на фармацевтичному ринку препарату із бактерцидною та протигрибовою дією – клотримазолу.

Матеріали та методи. Для аналізу доказової бази ефективності та безпеки, дослідження на витрати-ефективність клотримазолу використовувалися відомі бази даних доказової медицини: Trip Database, Cochrane Database PubMed.

Результати досліджень. Систематичні огляди охоплювали період дослідження 2007 – 2022 рр. і включали як і моно дослідження клотримазолу, так і дослідження-порівняння із іншими препаратами серед протигрибових ЛЗ. Спіраються на отримані дані 9-ти проаналізованих систематичних оглядів можна впевнено стверджувати, що клотримазол є ефективним та безпечним препаратом з вираженою протигрибовою дією. Завдяки своїй ефективності та безпечності, а також із урахуванням даних численних клінічних випробувань, клотримазол офіційно є препаратом першого вибору при лікуванні хворих на грибові інфекції.

47

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
«Наука, освіта, технології і суспільство: світові тенденції та регіональний аспект»

Висновок. Аналіз доказової бази клінічної ефективності протигрибового та бактерцидного препарату клотримазолу у відомих базах даних доказової медицини (Trip Database, Cochrane Database PubMed) показав, що на основі 9-ти систематичних оглядів виявлено, що препарат добре переносився хворими та мав виразну клінічну ефективність при лікуванні хворих на кандидоз. Застосування сучасного, протигрибового засобу клотримазолу, є клінічно обґрунтованим і підтверджено багатьма клінічними дослідженнями.

Список літератури

1. Turkevych S.A., Rudnyk T.I., Volbyn S.V., Dashko M.O. Superficial candidosis course in patients with carbohydrate metabolism disorder and diabetes mellitus. - *Wiadomości Lekarskie*. 2019 (Warsaw, Poland: 1). P. 68-71.
2. Мікози: навчальний посібник / Л.В. Куц, О.М. Гортинська. – Суми: Сумський державний університет, 2019. 83 с.
3. Короленко В. В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертраконазолу в їх лікуванні. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2010. № 3 (38). С.109–116.
4. Вринчану Н. О. Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6. С. 3–11.
5. Bassetti M., Righi E., Montravers P., Cornely O. A. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. V. 73 (Suppl. 1). P. 14–25. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx445>

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
«Наука, освіта, технології і суспільство: світові тенденції та регіональний аспект»

Висновок. Аналіз доказової бази клінічної ефективності протигрибового та бактерцидного препарату клотримазолу у відомих базах даних доказової медицини (Trip Database, Cochrane Database PubMed) показав, що на основі 9-ти систематичних оглядів виявлено, що препарат добре переносився хворими та мав виразну клінічну ефективність при лікуванні хворих на кандидоз. Застосування сучасного, протигрибового засобу клотримазолу, є клінічно обґрунтованим і підтверджено багатьма клінічними дослідженнями.

Список літератури

1. Turkevych S.A., Rudnyk T.I., Volbyn S.V., Dashko M.O. Superficial candidosis course in patients with carbohydrate metabolism disorder and diabetes mellitus. - *Wiadomości Lekarskie*. 2019 (Warsaw, Poland: 1). P. 68-71.
2. Мікози: навчальний посібник / Л.В. Куц, О.М. Гортинська. – Суми: Сумський державний університет, 2019. 83 с.
3. Короленко В. В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертраконазолу в їх лікуванні. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2010. № 3 (38). С.109–116.
4. Вринчану Н. О. Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6. С. 3–11.
5. Bassetti M., Righi E., Montravers P., Cornely O. A. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. V. 73 (Suppl. 1). P. 14–25. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx445>

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармакології та фармакотерапії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
фармакології та фармакотерапії

Сергій ШТРИГОЛЬ
«21» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анаїт ШАХБАЗЯН

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкових препаратів».
керівник кваліфікаційної роботи: Андрій ТАРАН, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: кваліфікаційна робота присвячена дослідженням асортименту, аналізу мінімізації витрат, доказовій базі клінічної ефективності протигрибкових лікарських засобів, моніторингу побічних реакцій протигрибкових препаратів, на які надійшли карти-повідомлення про побічну реакцію у закладах охорони здоров'я у м. Харків та Харківській області за 2017-2021 рр.
У роботі проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкового засобу клотримазолу, розрахунки витрат на курс лікування флуконазолом хворих на кандидози та проведено аналіз побічних реакцій на протигрибкові препарати.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з данної тематики; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності оцінки споживання та доступності на фармацевтичному ринку України та аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів; проведення моніторингу побічних реакцій протигрибкових препаратів з приводу частоти виявлення випадків побічних реакцій у хворих на грибові інфекції; аналіз наявності протигрибкових препаратів у медико-технологічних документах.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): в роботі представлено 10 таблиць, 2 рисунка.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	21.09.2022 р.	21.09.2022 р.
2	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.10.2022 р.	01.10.2022 р.
3	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.11.2022 р.	01.11. 2022 р.
4	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.12.2022 р.	01.12.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «21» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи.	Вересень 2022 р.	виконано
2	Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.	Вересень 2022 р.	виконано
3	Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет.	Жовтень 2022 р.	виконано
4	Аналіз кількості повідомлень побічних реакцій проти-грибкових препаратів. Моніторинг побічних реакцій протигрибкових препаратів.	Листопад 2022 р.	виконано
5	Аналіз асортименту протигрибкових препаратів на фармацевтичному ринку України. Аналіз наявності протигрибкових препаратів у медико-технологічних документах, що регламентують надання медичної допомоги хворим на грибкові інфекції. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкового засобу клотримазолу, розрахунки витрат на курс лікування флуконазолом хворих на кандидози.	Листопад 2022 р.	виконано
6	Аналіз, узагальнення та систематизація одержаних знань, навичок та інформації; оцінка наукової новизни та практичного значення роботи.	Грудень 2022 р.	виконано
7	Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.	Грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Анаїт ШАХБАЗЯН

Керівник кваліфікаційної роботи

Андрій ТАРАН

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 7
по Національному фармацевтичному університету
від 11 січня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Шахбазян Анаїт Анзорівна	Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкових препаратів	Analysis of the evidence base of clinical effectiveness and safety of anti-fungal drugs	доц. Таран А. В.	проф. Ткачова О. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу

щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№ 110742 від «26» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Шахбазян Анаїти Анзорівни, 6 курсу, Фс17(5.5з)-016 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкових препаратів/ Analysis of the evidence base of clinical effectiveness and safety of antifungal drugs», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіяції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

9%

21%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Анаїт ШАХБАЗЯН

на тему: «Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкових препаратів»

Актуальність теми. За статистикою більше, ніж 30 % дорослого населення України мають грибкові ураження шкіри. Однак в окремих соціальних групах мікози можуть виявлятися з частотою до 50 %. За останні десять років відмічається зростання захворюваності на грибкові інфекції в 2,3 рази. Виділяють низку факторів, які сприяють підвищенню частоти мікозів: широке та безконтрольне споживання антибактеріальних засобів широкого спектру дії, зниження імунітету, погіршення екологічної ситуації, недотримання санітарно-гігієнічних норм, міграція великих груп населення. Отже в нашій країні спостерігається невтішна статистика щодо захворювань на мікози шкіри. Тому актуальним є дослідження ринку протигрибкових засобів, проведення аналізу асортименту, побічних ефектів, доказової бази та клінічної ефективності протигрибкових лікарських засобів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Висновки та рекомендації, що сформульовані в кваліфікаційній роботі відповідають поставленим задачам дослідження. Отримані висновки мають практичну цінність для провізорів, фармацевтів та практикуючих лікарів для прийняття рішення щодо алгоритму надання інформаційно-консультативної допомоги хворим, а також дозволять забезпечити раціональну та адекватну фармакотерапію грибковим захворювань. Отримані результати можуть бути використані при складанні програм семінарів та тренінгів з підвищення кваліфікації представників практичної фармації та лікарями-практиками для прийняття рішення щодо оптимального вибору лікарських засобів або їх

комбінацій для лікування грибкових захворювань з існуючого в Україні асортименту протигрибкових препаратів. Отримані результати досліджень висвітлені автором в тезах міжнародної науково-практичної конференції.

Оцінка роботи. За актуальністю, структурою, методологічними підходами, науковим рівнем, об'ємом проведених досліджень кваліфікаційна робота Анаїт Шахбазян відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Андрій ТАРАН

«05» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Анаїт ШАХБАЗЯН

**на тему: «Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки
протигрибкових препаратів»**

Актуальність теми. За даними ВООЗ, на мікози страждає від 1/5 до 1/3 населення Землі. Близько 37,8% мікозів зумовлені дріжджоподібними грибами (Роду *Candida*), що здатні спричинювати багато видів кандидозів: шкіри, слизових оболонок та системних (вісцеральних) кандидозів. За останні 20 років частота інфекційно-запальних захворювань кандидозної етіології зростає в 15 разів. Особливо зростає поширеність мікозів стоп і оніхомікозу, на які страждає кожний другий, що пояснюється насамперед погіршенням екології, а в деяких державах і соціально-економічним станом. За офіційною статистикою встановлено, що більша частина населення з епідермофітією та оніхомікозом стоп не вважає себе хворою і не звертається за медичною допомогою до лікувально-профілактичних закладів.

Основними чинниками, які призводять до розвитку мікозів є загальне погіршення показників імунітету населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ інфекція). Тому обґрунтуванням доцільності їх вживання є результати даного дослідження.

Теоретичний рівень роботи. В представленій на рецензію кваліфікаційній роботі магістром опрацьовано великий обсяг наукових джерел з відповідної тематики. Вперше проведено моніторинг побічних реакцій протигрибкових препаратів за 2017-2022 рік, проведено маркетинговий аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів на фармацевтичному ринку України за

2022 рік, а також аналіз наявності протигрибкових препаратів у медико-технологічних документах, що регламентують надання медичної допомоги хворим, аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки клотримазола. Проведено розрахунки витрат на курс лікування флуконазолом хворих на кандидози.

Пропозиції автора з теми дослідження. Отримані результати можуть бути використані клініцистами, лікарями, фармацевтами для з'ясування особливостей фармацевтичного ринка та оптимізації індивідуального вибору препаратів для лікування грибкових захворювань з урахуванням побічних реакцій препаратів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Результати отриманих досліджень можуть бути використані практикуючими лікарями та організаторами охорони здоров'я для вибору більш економічно доступних та безпечних протигрибкових препаратів для оптимізації безпеки фармакотерапії грибкових захворювань.

Недоліки роботи. Варто відмітити, що окремі результати літературного огляду, представленого у першому розділі, потребують стилістичного доопрацювання. В цілому зазначені зауваження не зменшують наукової та практичної цінності кваліфікаційної роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Представлена робота Анаїт Шахбазян за актуальністю, глибиною та об'ємом проведених досліджень повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, та заслуговує позитивної оцінки і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____

проф. Оксана ТКАЧОВА

«16» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Витяг

з протоколу № 9

« 23 » грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри фармакології та фармакотерапії

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Рябова О.А., доц. Савохіна М.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Арусханян Р.С., Дещенко В.І., Мілька І.О., Близнюк Д.С., Беркут А.І., Поліщук С.А., Штурмай Л.В., Стібиш М.В., Лещенко Є.А., Шахбазян А.А., Демченко Н.О., Сєдоволоса Н.І., Василенко К.О., Антонюк-Луцишина Л.С., Ярова Л.І., Колодяжна В.О., Просяник В.В., Маленко (Камко) А.А., Харун С.С., Якутко Н.О., Баран А.О., Федорченко Д.М., Черкашина Т.М., Шпак Т.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти Шахбазян Анаїт Анзорівну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкових препаратів».

УХВАЛИЛИ:

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Шахбазян Анаїт Анзорівна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології
та фармакотерапії, проф. _____

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології
та фармакотерапії, ас. _____

Кононенко А.В.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Анаїт ШАХБАЗЯН до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкових препаратів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анаїт ШАХБАЗЯН в повному обсязі виконала поставлені в роботі завдання, провела збір первинних даних, розрахунки, аналіз та узагальнення результатів. За актуальністю, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота Анаїт ШАХБАЗЯН відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Андрій ТАРАН

«з 05» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анаїт ШАХБАЗЯН допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач(ка) кафедри
фармакології та фармакотерапії

_____ Сергій ШТРИГОЛЬ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/