

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра клинической фармакологии и клинической фармации**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

по теме: **«КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(5,0д)і-03
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Аюб КНАР

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры клинической фармакологии и клинической
фармации, д. фарм. н., профессор Оксана ТКАЧЕВА

Рецензент: профессор заведения высшего образования
кафедры клинической фармакологии ИПКСФ НФаУ,
д. мед. н., профессор Наталия БЕЗДЕТКО

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена клинико-экономическим особенностям применения гепатопротекторов для лечения больных с токсическим гепатитом. Проанализированы гепатотропные препараты на фармацевтическом рынке Украины, их наличие в медико-технологических документах, изучена доказательная база клинической эффективности и проведен анализ «минимизации затрат» урсодезоксихолевой кислоты.

Работа изложена на 44 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованных источников, приложения. Работа иллюстрирована 1 рисунком и 6 таблицами, содержит 55 источников литературы.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, токсический гепатит, гепатотропные средства, медико-технологические документы, фармакоэкономический анализ, анализ доказательной базы клинической эффективности

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the clinical and economic features of the use of hepatoprotectors for the treatment of patients with toxic hepatitis. Analyzed hepatotropic drugs in the pharmaceutical market of Ukraine, their presence in medical and technological documents, studied the evidence base of clinical efficacy and analyzed the "cost minimization" of ursodeoxycholic acid.

The work is presented on 44 pages of printed text and consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references, an appendix. The work is illustrated with 1 figure and 6 tables, contains 55 literature sources.

Key words: chronic liver diseases, toxic hepatitis, hepatotropic drugs, medical and technological documents, pharmacoeconomic analysis, analysis of the evidence base of clinical efficacy

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (обзор литературы).....	9
1.1. Этиопатогенез и распространенность токсических гепатитов	9
1.2. Клиническая картина токсичных поражений печени	15
1.3. Клинические особенности применения гепатотропных средств для лечения токсических поражений печени.....	19
Выводы к разделу 1.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ	28
3.1. Обзор фармацевтического рынка Украины гепатотропных лекарственных препаратов для лечения токсических поражений печени за 2022 год	28
3.2. Результаты анализа «минимизация затрат» препаратов урсодезоксихолевой кислоты на фармацевтическом рынке Украины.....	32
3.3. Анализ доказательной базы клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени.....	35
3.4. Анализ наличия гепатотропных лекарственных препаратов в медико-технологических документах.....	39
Выводы к разделу 3.....	41
ВЫВОДЫ.....	43
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	45
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	51

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БДДМ – базы данных доказательной медицины

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ – гаммаглутамилтранс-пептидаза

ГФЛС – Государственный формуляр лекарственных средств

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛС – лекарственное средство

ЛПП – лекарственные поражения печени

МЗ – министерство здравоохранения

МНН – международное непатентованное название

МТД – медико-технологические документы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

США – Соединенные штаты Америки

ТН – торговое название

УЗ – учреждение здравоохранения

УЗИ – ультразвуковое исследование

УДХК – урсодезоксихолиевая кислота

ЦНС – центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Патология печени занимает ведущее место среди основных причин заболеваемости, снижения трудоспособности и смертности населения, как в Украине, так и в мире. По данным медицинской статистики количество зарегистрированных заболеваний печени ежегодно растет, что коррелирует со значительным увеличением употребления лекарства, которое является в большинстве ксенобиотиками для организма; нежелательными алиментарными привычками (увеличение лиц с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и др.), вирусными вызовами (пандемия вируса SARS-CoV-2, который не является таргетным для печени, но осложняет течение заболеваний печени), экологическими проблемами [1, 2].

Заболевания печени связаны с большим экономическим бременем госпитализаций, включая изменения тенденций в трансплантации печени и развитием социальных проблем. За последние два десятилетия количество заболеваний печени выросло в 5 раз и показывает устойчивую тенденцию к ежегодному увеличению [3, 4].

Токсический гепатит – это диффузный воспалительный процесс в печени, обусловленный влиянием промышленных ядов гепатотоксического действия, в дозах, превышающих предельно допустимые концентрации, характеризуется стеатозом, лимфолейкоцитарной инфильтрацией печеночных долек и диффузным фиброзом без нарушения архитектоники печени [5].

В последние годы проблема токсических поражений печени приобретает все большую актуальность еще и потому, что большинство лекарственных препаратов, широко используемых населением, отпускаются в аптечной сети без рецепта. В выборе медикаментов пациенты руководствуются не назначениями врача, а советами знакомых, рекламной информацией, агрессивно поступающей с телевизионных экранов. При этом

отсутствует адекватная информация о возможных побочных эффектах данных лекарственных средств [6].

Тем не менее, острые токсические поражения печени способны вызвать примерно 1000 препаратов, более 200 из которых — потенциально гепатотоксичны. В европейских странах и США острые гепатотоксические реакции на фармацевтические средства являются основной причиной трансплантации печени [7]. Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям токсические поражения печени, вызванные применением лекарственных средств, в среднем составляют 4,2–5,3% от всех сообщенных побочных реакций.

Несмотря на значительное количество публикаций, касающихся заболеваний печени, в том числе гепатитов, анализ последних научных публикаций за 2021-2022 гг. показал, что результаты исследований ассортимента препаратов на рынке, минимизация затрат препаратов для лечения токсического гепатита, их наличия в медико-нормативных документах на сегодняшний день отсутствуют.

Учитывая вышеприведенное, проведение исследования лекарственных средств для лечения токсического гепатита является актуальным на сегодняшний день. Кроме того, данные по маркетинговому анализу рынка гепатотропных препаратов в Украине для лечения заболеваний печени представлены только за 2009-2013 гг. [8, 9, 10], за 2015-2018 гг. [11, 12] и за 2017-2020 гг. [13].

Цель исследования: клинико-экономический анализ гепатотропных препаратов и оценка их наличия в медико-технологических документах, анализ минимизации затрат и доказательной базы препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Задачи исследования:

- ✓ анализ ассортимента гепатотропных препаратов для лечения токсических гепатитов на фармацевтическом рынке Украины;

- ✓ анализ доказательной базы клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени;
- ✓ анализа «минимизация затрат» препаратов урсодезоксихолевой кислоты на фармацевтическом рынке Украины;
- ✓ анализ наличия гепатотропных препаратов в четырех различных медико-технологических документах.

Предмет исследования: патология печени, токсический гепатит.

Объекты исследования: лекарственные средства, используемые для фармакотерапии больных токсическим гепатитом групп А05А – Средства, применяемые при билиарной патологии, А05В – Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные средства, а также данные результатов клинических исследований урсодезоксихолевой кислоты.

Методы исследования – в работе были использованы методы маркетингового анализа, фармакоэкономический метод «минимизации затрат», метод системного анализа, аналитико-сравнительный метод.

Практическое значение полученных результатов. В проведенной работе более дополнены исследования ассортимента гепатотропных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины, проанализированы гепатотропные средства в медико-технологических документах, выявлены наиболее экономически выгодные препараты урсодезоксихолевой кислоты и проанализирована доказательная база ее клинической эффективности. Результаты исследований будут полезны для фармацевтов при рекомендации препаратов в аптеках и организаторов здравоохранения для принятия решения о выборе более экономически выгодных препаратов, формирования формулярных списков и перечней для обеспечения фармакотерпии пациентов с гепатитами.

Элементы научных исследований. В квалификационной работе изучены научные данные о применении гепатотропных препаратов для лечения токсических гепатитов. Дополнены данные по маркетинговому анализу гепатотропных препаратов, проведен анализ наличия гепатотропных

препаратов для лечения заболеваний печени в медико-технологических документах, а также анализ «минимизации затрат» и клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени, вызванных токсическим поражением в базах данных доказательной медицины.

Апробация результатов исследования и публикации. По материалам исследования опубликованы тезисы докладов в Международной научно-практической интернет-конференции «Розвиток науки та техніки в умовах воєнного стану», 3 мая 2023 г., Житомир, Украина.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа изложена на 44 страницах компьютерного текста, содержит 6 таблиц и 1 рисунок. Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованных источников, дополнения. Перечень источников литературы содержит 55 наименований, из них – 37 кириллицей, 18 – латиницей.

ГЛАВА 1

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (обзор литературы)

1.1. Этиопатогенез и распространенность токсических гепатитов

Согласно национальной статистике Великобритании, заболевания печени занимают 5-е место по распространенности среди причин смерти. Болезни печени признаны второй ведущей причиной смертности среди всех заболеваний органов пищеварения в США, также сегодня эксперты утверждают, что более 30% взрослого населения Земли страдает теми или иными заболеваниями печени [14, 15].

На Азиатско-Тихоокеанский регион приходится около 65% смертей от болезней печени в мире. Летальные случаи регистрируются при тяжелом течении гепатоцеллюлярной карциномы в 73%, при циррозе печени соответственно в 54%, при вирусных гепатитах – около 20% [16].

Что касается Украины, официальная медицинская статистика не отражает реальной картины заболеваемости из-за чрезвычайно низкой ответственности большинства населения, обращающегося за медицинской помощью в запущенных, тяжелых ситуациях, когда патология печени со стеатоза переходят к стадии гепатита, или цирроза, или гепатоцеллюлярной карциномы [17]. Единственным действенным направлением помощи таким пациентам есть трансплантация печени, но эта процедура дорогостояща и недоступна для большинства больных. Поэтому недооценивание распространения болезней печени в Украине, как и во всем мире, является значительной социо-медицинской проблемой.

Лекарственные поражения печени являются одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено в первую очередь лавинообразным ростом числа новых лекарственных препаратов, внедряемых в клиническую практику, широким и часто бесконтрольным использованием

биологически активных добавок (БАДов) и средств нетрадиционной медицины [18].

Печень является основным барьером на пути фактически всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека. Большинство лекарственных средств (ЛС) хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и поступает в печень, где биотрансформируется в основном под действием различных изоферментов цитохрома P450.

Именно в гепатоцитах — печеночных клетках происходят биохимические реакции (окисление, восстановление, метилирование, конденсация), в результате которых обезвреживаются токсины. После детоксикации уже обезвреженные вещества выводятся почками из организма.

Дополнительные этапы метаболизма предполагают связывание с глюкуронидом или сульфатом. Образующиеся гидрофильные метаболиты переносятся транспортными белками, находящимися на мембранах гепатоцитов, в плазму или желчь и выводятся через почки или желудочно-кишечный тракт. Изменения активности печеночных ферментов (наследственный полиморфизм генов, заболевания печени, индукция или ингибирование под действием других лекарств) могут приводить к повышению или снижению концентрации ЛС в плазме и, соответственно, к появлению нежелательных реакций или ухудшению эффективности [19].

В свою очередь многие ЛС могут оказывать токсическое действие на печень. Около 1000 ЛС как хорошо изученных, так и новых могут вызывать гепатотоксические реакции [20].

Следует учитывать, что один препарат способен вызывать разные типы гепатотоксичности. Классическим примером дозозависимой гепатотропной токсичности является действие парацетамола. Под влиянием изоферментов цитохрома P450 он превращается в N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI), который связывается с глутатионом. В терапевтических дозах парацетамол не оказывает токсического действия на печень, однако при приеме высоких доз препарата (более 15 г) запасы глутатиона в печени могут истощаться. В этом

случае NAPQI более чем на 70–90 % связывается с макромолекулами гепатоцитов, вызывая их некроз и апоптоз. Гепатотоксичность парацетамола возрастает при одновременном приеме алкоголя и лекарственных препаратов, метаболизирующихся с помощью ферментов системы цитохрома P450 (например, фенитоина, рифампицина и др.). Определенная дозозависимость гепатотоксичности свойственна и некоторым другим лекарственным веществам, в т. ч. амиодарону (стеатогепатит), циклофосфамиду (некроз гепатоцитов), циклоспорину (холестааз), метотрексату (некроз гепатоцитов, фиброгенез), ниацину (ишемический некроз), оральным контрацептивам (аденомы печени) [20].

Большинство ЛС в терапевтических дозах сравнительно редко вызывают поражение печени. Лекарственные вещества являются сравнительно небольшими молекулами и обычно не вызывают иммунного ответа. Однако они могут связываться с ферментами, а образующиеся комплексы мигрируют на поверхность гепатоцита и индуцируют образование антител или цитотоксические Т-клеточные реакции [21]. Вторичный цитокиновый ответ вызывает воспаление и дополнительную гепатотоксичность, опосредованную нейтрофилами, которые выделяют протеазы и реактивные кислородные радикалы [19, 21]. Иммуноопосредованное повреждение печени сопровождается апоптозом, который приводит к гибели клеток под действием внутриклеточных каспаз [9]. Некоторые лекарственные вещества связываются с протеинами, транспортирующими соли желчных кислот. В результате нарушается ток желчи и развивается холестааз. При накоплении токсичных желчных кислот возможно вторичное повреждение гепатоцитов, в частности, за счет апоптоза.

Лекарственное поражение печени возможно при любом приеме ЛС у каждого пациента, однако выделяют ряд факторов, которые ассоциируются с повышенной частотой лекарственной гепатотоксичности. Эти факторы риска лекарственной гепатотоксичности схематически представлены на рис 1.1 [21].



Рис. 1.1. Факторы риска лекарственной гепатотоксичности.

Причиной развития острых лекарственных поражений печени (ЛПП) могут быть > 1200 ЛС, ≈ 200 из которых – потенциально гепатотоксичные препараты. По данным фармакоэпидемиологических исследований, ЛПП наиболее часто развиваются на фоне применения НПВС, антимикробных препаратов и лекарств, воздействующих на центральную нервную систему (ЦНС), что обусловлено не только их потенциальной гепатотоксичностью, но и широким применением [6].

Лекарственные гепатиты осложняют проводимую фармакотерапию в 1–28% случаев и в 12–25% случаев способствуют развитию цирроза печени и печеночной недостаточности [6].

Как известно, печень вовлечена в патогенез многих патологических состояний, поскольку ее поражение обуславливает серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикационной способности, противовирусной и антимикробной защиты [7].

Токсический гепатит – острое или хроническое заболевание, при котором поражаются клетки печени (гепатоциты). Причиной патологии является воздействие токсичного для печени вещества однократно в высокой концентрации или в небольших дозах в течение длительного времени [7].

Источниками токсического поражения печени могут выступать [20]:

- Наркотики;
- Радиация;
- Лекарства: антибиотики, психотропные, противогрибковые, гормональные, нестероидные препараты, цитостатики;
- Производственные яды;
- Гепатотоксические химические вещества;
- Испорченные или некачественные продукты питания;
- Ядовитые грибы;
- Соли тяжелых металлов.

Основные типичные синдромы заболеваний печени включают:

- 1) синдром цитолиза;
- 2) синдром холестаза;
- 3) мезенхиально-воспалительный синдром.

Синдром цитолиза возникает вследствие нарушения структурной целостности клеток печени, протекает с выраженным нарушением проницаемости клеточных мембран. Наличие, выраженность и этиологические особенности определяют стратегию лечения хронических гепатитов. Таким образом, основными звеньями патогенеза печени, в том числе токсических гепатитов являются оксидативный стресс, воспаление, синдром цитолиза, нарушение функции активности печени, синтез желчи, нарушение микроциркуляции, деструкция гепатоцитов [22, 23, 24].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени, очень сложны и разные, зависят от этиологии заболевания (вирусная, аутоиммунная, токсичная, др.). Однако они сопровождаются воспалительной реакцией, цитолизом, оксидативным стрессом, развитием и прогрессированием фиброза.

Основные патогенетические механизмы заболеваний печени представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Патогенетические механизмы при заболеваниях печени [22]

Основные клинические синдромы	Патогенетический механизм	Диагностические признаки
Синдром цитолиза	Разрушение гепатоцитов (некрозы и дистрофия)	В анализах крови повышается уровень: АлАТ, АсАТ, ЛДГ, железа, ферритина, билирубина (в основном прямой фракции)
Синдром холестаза	<i>Внеклеточный</i> – нарушение оттока желчи в виде застоя в желчных протоках. <i>Внутриклеточный</i> – ультраструктурные изменения гепатоцита, накопление компонентов желчи в гепатоците.	Зуд кожи, ксантомы. В анализах крови: растет уровень щелочной фосфатазы (ЛФ), гаммаглутамилтранс-пептидазы (ГГТ), холестерина, билирубина (прямой фракции), желчных кислот в крови, уробилина в моче, стеркобилина в кале
Мезенхиально-воспалительный синдром	Внутрипеченочные и системные изменения показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций	Лихорадка, артралгии, лимфаденопатия. В анализах крови: увеличивается количество СОЭ, С-реактивного белка, уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, титра аутоантител

1.2. Клиническая картина токсичных поражений печени

Зависимо от стадии, формы и течения такой патологии, как токсический гепатит, симптомы могут отличаться. В первую очередь токсический гепатит разделяют на острый и хронический. Кроме этого, различают и несколько форм гепатита в зависимости от причин, а именно:

- Алкогольный гепатит
- Лекарственный, или медикаментозный гепатит
- Гепатит, вызванный отравлением различными химическими веществами

Острый токсический гепатит — это гепатит, при котором воспалительный процесс длится до 6 месяцев. В большинстве случаев острый токсический гепатит протекает с ярко выраженными симптомами. Лишь на начальных стадиях они могут отсутствовать быть слабо выраженными [18].

Позволят заподозрить возникновение острого токсического гепатита симптомы следующего характера:

- Общая слабость, недомогание, быстрая утомляемость
- Пожелтение кожи и склер
- Боль, ломота в мышцах и суставах
- Снижение аппетита, тошнота, боль, или дискомфорт в правом подреберье
- Лихорадка
- Потемнение мочи и обесцвечивание кала

Хронический токсический гепатит длится более 6 месяцев и характеризуется менее выраженной клинической картиной. При хронической форме ремиссии могут чередоваться с обострением симптомов [18].

Часто хронический токсический гепатит протекает бессимптомно на протяжении многих лет и выявляется либо случайно во время обследований по поводу других заболеваний, либо при переходе в цирроз.

Позволяют заподозрить хронический токсический гепатит симптомы такие, как [19]:

- повышенная утомляемость, недомогание;
- горечь во рту;
- дискомфорт в правом подреберье, усиливающийся после приема пищи;
- сниженный аппетит, периодическая тошнота;
- вздутие живота, запоры;
- кожный зуд.

К факторам риска, увеличивающим вероятность возникновения токсического гепатита, относят [14]:

- неблагоприятную экологическую ситуацию;
- частые стрессы;
- нерациональное питание;
- длительный бесконтрольный прием лекарственных препаратов;
- злоупотребление алкогольными напитками;
- сопутствующие заболевания гепатобилиарной системы (связанные с нарушением вывода желчи из организма).

Диагностика токсического гепатита включает в себя инструментальные и лабораторные методы, которые применяются и при выявлении других острых и хронических поражений печени. Во время первой врачебной консультации проводится физикальный осмотр и сбор анамнеза. В большинстве случаев это позволяет получить ориентировочное представление о причинах, спровоцировавших развитие токсического гепатита [14].

Лабораторные методы диагностики поражений печени [14]:

- биохимический анализ крови – определение уровня прямого, непрямого и общего билирубина, щелочной фосфатазы, АлТ и АсТ и γ -ГТП;
- коагулограмма – назначается для оценки состояния системы гемостаза;
- общие анализы крови и мочи;
- анализы, исключающие наличие других форм гепатитов.

Инструментальные диагностические методики:

- УЗИ органов брюшной полости;
- сцинтиграфия печени;
- МРТ;
- лапароскопическое исследование с прицельной пункционной биопсией печени.

Механизм повреждения печени развивается последовательно: 75% крови идет в печень и поступает непосредственно из желудочно-кишечного тракта, а затем в селезенку через портальные вены, которые приносят лекарства и ксенобиотики в почти неразбавленном виде. Многие химические вещества повреждают митохондрии, внутриклеточные органоиды, производящие энергию. Их дисфункция приводит к выбросу избыточного количества окислителей, которые, в свою очередь, повреждают печеночные клетки. Активация некоторых ферментов в системе цитохрома Р-450, такие как СYP2E1 также приводят к окислительному стрессу [24]. Повреждение гепатоцитов и клеток желчных протоков приводит к накоплению желчных кислот внутри печени. Это способствует дальнейшему повреждению печени [22]. Непаренхиматозные клетки, такие как клетки Купфера, звездчатые клетки, которые накапливают жиры, и лейкоциты (например нейтрофилы и моноциты), также играют роль в механизме повреждения органа.

Токсические поражения печени описаны при лечении препаратами практически всех фармакологических классов. У людей с расстройством, вызванным употреблением алкоголя включают последовательно возникает: стеатоз печени (жирная печень; в > 90%), алкогольный гепатит (от 10 до 35%); цирроз (от 10 до 20%) [25, 26].

Острые токсические поражения печени вызывают следующие потенциально гепатотоксические препараты: амиодарон, лабеталол, метилдопа, статины, антикоагулянты из группы производных кумарина, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота, туберкулостатические препараты, сульфаниламиды, нитрофурантоин, флуконазол, кетоконазол, антиретровирусные и

противоопухолевые препараты, метотрексат, флуоксетин, орлистат, галотан, соли золота [20, 21].

Хронические токсические поражения печени могут вызывать метилдопа, месалазин, нитрофурантоин, аминазин, амиодарон, анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн и фибраты, если лечение данными препаратами продолжается на фоне острых гепатотоксических нарушений [20, 21].

К редким, но серьезным осложнениям лекарственной терапии относится печеночная недостаточность, внезапно развивающаяся у практически здоровых лиц и требующая в большинстве случаев срочной трансплантации органа. Она описана при применении более 40 лекарственных средств, включая такие широко применяемые препараты, как парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин [21].

Клинико-морфологические проявления токсических поражений печени весьма многообразны. В настоящее время выделяют 3 основные группы токсических поражений печени: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Мишенью токсического воздействия могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналцы (холестаза) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки).

Токсические поражения печени могут включать повреждения паренхимы в виде функциональных нарушений (индукции микросомальных ферментов, гипербилирубинемии), приводящие, в итоге, к некрозу или апоптозу.

К другим гепатотоксическим последствиям приема лекарственных препаратов относятся формирование стеатоза в виде острых жировых изменений и стеатогепатита; холестаза; гранулематозные изменения; изменения сосудистой системы печени (расширение синусоидных капилляров, пурпурный гепатит, нецирротическая портальная гипертензия, обструкция венозного оттока из печени), а также опухоли печени (гемангиома, аденома, гепатоцеллюлярная карцинома и др.) [18, 19, 20].

1.3. Клинические особенности применения гепатотропных средств при лечении токсических поражений печени

Лечение токсического поражения печени должно быть комплексным и экономически обоснованным. На всех этапах медицинской помощи необходимо устранить действие этиологического агента (отказаться от дальнейшего употребления алкоголя, прекратить прием препаратов, вызвавших патологические изменения в печени). На ранних этапах в сочетании с полноценной диетой этого достаточно для полного обратного развития процесса и восстановления печени [27].

Общие принципы лечения токсических гепатитов включают: детоксикацию, заместительную терапию, назначение гепатопротекторов. Основными методами детоксикации организма являются плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемо- и энтеросорбция, переливание плазмозамещающих растворов, форсированный диурез (применяются по показаниям в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности) [14].

При хроническом токсическом гепатите фармакологическое воздействие направлено на восстановление нарушенных обменных процессов в печени, обогащение гликогеном и обратное развитие жировой дистрофии. В легких случаях заболевания лекарственную терапию можно не проводить (само устранение этиологического фактора уже является методом этиопатогенетического лечения). Необходимо исключить тяжелый физический труд, интенсивную инсоляцию. Большое значение имеет пищевой рацион. Обычно из него исключают употребление спиртных напитков, копченостей, острых приправ и рекомендуют диетическое питание. Диету назначают для нормализации метаболизма в печени за счет сбалансированного поступления в организм белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Диета должна содержать адекватное количество белка из расчета 1 г на 1 кг массы тела; употребление жира ограничивается до 80–90 г,

рекомендуются полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения, содержащие линолевую и линоленовую кислоты; ограничиваются продукты с содержанием углеводов (до 300–400 г) и потребление поваренной соли. Пища должна быть богата витаминами группы В, С, Р [14, 18].

В качестве медикаментозной терапии на всех этапах и при всех формах токсического поражения печени применяются гепатопротекторные препараты. Гепатопротекторы стабилизируют гомеостаз печеночной паренхимы, активизируют внутриклеточный обмен веществ и работу фермент-ных систем печени, подавляют перекисное окисление липидов и разрушение клеточных мембран, связывают свободные радикалы, стимулируют синтез белка и регенеративно-репаративные процессы [28].

Единой классификации гепатопротекторов не существует. С.В. Оковита и соавт. (2010) [29] предлагают следующую классификацию:

1. Препараты растительного происхождения:
 - а) препараты, содержащие флавоноиды расторопши;
 - б) препараты, содержащие флавоноиды других растений.
2. Препараты животного происхождения.
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.
4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием:
 - а) препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием;
 - б) препараты с преимущественным косвенным детоксицирующим действием:
 - уменьшают образование эндогенных токсических веществ;
 - активируют образование эндогенных детоксикантов;
 - ускоряют метаболизм токсических веществ.

5. Препараты разных групп.

Предполагаемый механизм действия эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) [30]. Клеточные мембраны гепатоцитов, как и других клеток организма,

имеют типичное строение и в среднем на 2/3 состоят из фосфолипидов. Кроме структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировании клетки, стимулируют активность различных ферментных систем. Различные патогенные факторы, особенно этанол, а также гепатотоксичные вещества вызывают повреждение цитоплазматической и митохондриальной мембран гепатоцитов, что закономерно ведет к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клетки. Предполагаемым механизмом воздействия ЭФЛ является экзогенное восполнение дефицита фосфолипидов клеточной стенки, стабилизация мембран гепатоцитов и уменьшение цитолиза. Кроме того, предусматривается антиоксидантный эффект за счет участия фосфолипидов в реакциях перекисного окисления липидов [30]. В Европейском Союзе и США эссенциальные фосфолипиды в настоящее время не применяют в клинической практике.

Применение «эссенциальных» фосфолипидов, являющихся высокоочищенным экстрактом бобов сои и основным компонентом клеточных мембран, восстанавливает целостность последних. Это приводит к нормализации функции мембран и повышению их текучести, активации мембранных ферментов и увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов, уменьшению активности цитохрома P450 2E1 и обратному развитию жировой дистрофии [31, 32].

Из растительных гепатопротекторов чаще всего используют препараты расторопши пятнистой, содержащей силимарин. Силимарин представляет собой смесь флавоноидов — силибинина, силидианина и силикрстина, получаемых из плодов расторопши пятнистой (*Silybium marianum* L). Более 2000 лет в народной медицине использовали целебные качества расторопши пятнистой, и только в XX веке ученые раскрыли ее тайны, исследовав биохимический состав. Сегодня расторопша — одно из самых изученных растений, активные компоненты которого обладают гепатопротекторным

свойством. Так, силимарин проявляет эффекты, препятствующие разрушению гепатоцитов [33, 34].

Механизм действия силимарина сегодня хорошо изучен и обусловлен такими эффектами, как антиоксидантный, мембраностабилизирующий, антигепатотоксический. Силимарин обладает способностью подавлять оксидативный стресс — он взаимодействует со свободными радикалами в печени, трансформируя их в менее токсичные соединения. В мембранах гепатоцитов осуществляются основные процессы биологической трансформации, поэтому стабилизация клеточных мембран, которая достигается благодаря биохимическому взаимодействию с силимарином, определяет нормализацию функции печени [34].

Антигепатотоксическое действие силимарина обусловлено его способностью конкурентно связываться с рецепторами к соответствующим токсинам в мембранах гепатоцитов. Известны также иммуномодулирующий, противовоспалительный, регенераторный эффекты силимарина.

Силибинин — один из основных активных компонентов силимарина. Это вещество стимулирует синтетические процессы в клетках печени, благодаря чему ускоряется регенерация ее клеток. Механизм защитного действия силибинина при алкогольных поражениях этого органа объясняется его способностью блокировать выработку ацетальдегида (токсичного промежуточного продукта, образующегося в процессе метаболизма этилового спирта), а также антиоксидантной активностью [35].

Оптимальным препаратом, содержащим силимарин, является Карсил®, поскольку благодаря высокому качеству сырья весь силимарин в нем представлен силибинином. Именно силибинин обладает наибольшим гепатопротекторным действием.

При токсических поражениях печени, сопровождающихся холестазами, целесообразно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), что приводит к уменьшению в энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот (тем самым предупреждается их токсическое воздействие на

мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков), а также снижает аутоиммунность процесса (препараты урсофальк, урсосан, урсолизин, урсохол). Препараты применяются в дозе 10–15 мг/кг до разрешения холестаза, в дальнейшем показано длительное лечение в поддерживающих дозах [36].

УДХК – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков [28].

Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротективные и холеретические эффекты вследствие вытеснения пула токсичных гидрофобных желчных кислот. Как было недавно установлено, цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется из-за предотвращения выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Кроме того, УДХК оказывает иммуномодулирующее действие и снижает продукцию провоспалительных цитокинов [28, 36].

УДХК снижает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, угнетению синтеза в печени и уменьшению секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов; снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот [37].

Согласно рекомендациям Европейского Общества по изучению печени (EASL) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) УДХК в дозе 10-20 мг/кг является препаратом выбора для терапии внутрипеченочного холестаза беременных. При этом такая терапия не только обеспечивает снижение кожного зуда и нормализацию биохимических показателей у роженицы, но и существенно улучшает прогноз для плода: снижается частота перинатальной смертности, преждевременных родов, асфиксии

новорожденных и других осложнений. УДХК является более эффективной чем дексаметазон и адеметионин при ВХБ, однако, последний возможно использовать для адьювантной терапии для более быстрого снижения кожного свербления [23].

Интересно изучение особенностей применения УДХК при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Стандартные дозы 13-15 мг/кг хотя и продемонстрировали эффективность в снижении трансаминаз, однако, это не было подтверждено гистологически [38]. УДХК в этих дозах согласно данным исследований целесообразно сочетать с продолжительным приемом других препаратов, действующих на патогенез НАСГ, такими как:

- Токоферол (витамин Е) 800 МЕ в сутки в качестве антиоксиданта;
- Метформин 20 мг/кг при синдроме инсулинорезистентности и при сахарном диабете 2 типа;
- Псилиум (Мукофальк) 10 г (3 пакета в сутки) при сахарном диабете 2 типа и нарушении толерантности к глюкозе, пациентам с избыточной массой тела, а также больным с синдромом избыточного бактериального роста как энтеросорбент.

Наряду с препаратами УДХК с хорошим клиническим эффектом может быть применен гептрал. Средняя доза гептрала в сутки составляет 1600 мг; так как эффект дозозависим, в некоторых тяжелых случаях допустимо назначение гептрала в суточной дозе 3200 мг [39].

При лечении токсических поражений печени патогенетически оправданным считается назначение препаратов аминокислот — основного структурного материала для синтеза белков клеточных мембран, рецепторов, ферментов, пептидных гормонов и других биологически активных соединений. Оптимально сбалансированным препаратом по аминокислотному составу и количественному соотношению компонентов является цитраргинин — комбинация натуральных компонентов аргинина и бетаина в виде раствора для внутреннего применения в ампулах по 10 мл. Аргинин — условно незаменимая аминокислота, которая участвует в процессе ядерного и

цитоплазменного биосинтеза; играет важную роль в поддержании азотистого баланса, выведении избыточного азота, регуляции иммунологических реакций; является структурным компонентом ряда ферментов и гормонов [39, 40].

Благодаря участию аргинина в нейтрализации аммиака повышается детоксикационная функция печени, уменьшается накопление лекарственных метаболитов в печени; благодаря участию аргинина в синтезе АТФ — накапливается энергия в тканях, усиливается регенерация в печени. Кроме того, аминокислота аргинин является основным субстратом или предшественником оксида азота — мощного эндогенного вазодилататора, поэтому аргинин оказывает антиоксидантное действие — уменьшается ПОЛ, улучшается микроциркуляция и увеличивается порталный кровоток, ускоряется выведение конечных токсинов [40].

Выводы к разделу 1

Таким образом, фармакотерапия пациентов с токсическим поражением печени является сложной клинической задачей. Выбор препарата должен осуществляться в зависимости от ведущего клинического симптомокомплекса, от степени тяжести патологического процесса, с учетом психоэмоционального статуса больного. Так, при токсических гепатитах и нарушении целостности клеточной мембраны препаратом выбора могут быть эссенциальные фосфолипиды, цитраргинин; при синдроме холестаза — гептрал, УДХК; при токсическом, в том числе лекарственном повреждении — карсил, хофитол. Вышеперечисленные препараты создают основу медикаментозной терапии токсических поражений печени в период обострения, а при наступлении ремиссии — обеспечивают ее стабильность.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ассортимента гепатотропных лекарственных средств проводили по данным программного комплекса «Аптека» компании «Морион, который позволяет анализировать ассортимент препаратов на рынке, производителей ЛС, средние розничные цены [43].

Для поиска доказательной базы и анализа клинической эффективности и безопасности урсодезоксихолевой кислоты применяли известные базы данных доказательной медицины: Cochrane Library и PubMed. Эти базы данных содержат систематизированную первичную и вторичную информацию о клинической эффективности, безопасности различных медицинских технологий или ЛС. Использование специальных фильтров обеспечивает включение в базы данных исследований высокого методического качества.

Следующим методом исследования стал фармакоэкономический анализ «минимизация затрат» – cost minimization analysis (CMA), предназначенный для выбора препарата или метода лечения с минимальными затратами. CMA предусматривает сравнение стоимости методов лечения при условии их одинаковой клинической (терапевтической) эффективности [44].

Целью анализа «минимизация затрат» является определение более дешевого ЛС на курс лечения среди генерических препаратов с одним действующим веществом, что позволяет сэкономить средства при условии, что сравниваемые препараты имеют одинаковую клиническую эффективность [44].

Расчеты по методу «минимизации затрат» производятся по формуле:

$$CMA = (DC1+IC1) - (DC2+IC2), \text{ формула 2.1}$$

где CMA – показатель разницы в затратах между двумя методами лечения; DC1 – прямые затраты при применении первого метода лечения; IC1 – косвенные затраты при применении первого метода лечения; DC2 и IC2 –

соответственно прямые и косвенные затраты при применении второго метода лечения [44].

Преимуществами анализа минимизации затрат является простота расчетов и отсутствие необходимости использовать в расчетах показатели клинической эффективности. Недостатками анализа минимизации затрат являются пренебрежение результатами/эффективностью лечения, что таким образом позволяет применять этот вид фармакоэкономического анализа только при сравнении затрат на ЛС или схемы фармакотерапии с доказанной одинаковой эффективностью. Чаще анализ минимизации затрат используется для фармакоэкономической оценки генериков [44].

Расчет затрат на ЛС при лечении токсического гепатита проводили для тех ТН, которые были представлены на фармацевтическом рынке Украины в 2022 году. За продолжительность курса лечения урсодезоксихолевой кислоты принимали 1 месяц (30 дней). В расчетах использовали минимальную суточную дозу изучаемых ЛС – 500 мг. Для определения стоимости курса лечения проводили расчет стоимости на 1 день лечения и затем на курс лечения. Выбирали самый дешевый и самый дорогой препарат, находили разницу между затратами на них с целью экономии денежных средств.

Для анализа наличия гепатотропных препаратов в нормативных медико-технологических документах (МТД) был проведен «формальный» VEN-анализ, который позволяет разделить ЛС на жизненно необходимые – группа V (включены в МТД) и второстепенные ЛС – группа N (отсутствуют в МТД). Формальный VEN анализ проводили по наличию ЛС в: Государственном формуляре ЛС Украины (14 выпуск, 2022 год) [52], Национальный перечень основных ЛС Украины (2017) [53], Клинический протокол оказания медицинской помощи больным с хроническими гепатитами [54], Британский национальный формуляр (2021-2022) [55].

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

3.1. Обзор фармацевтического рынка Украины гепатотропных лекарственных препаратов для лечения токсических поражений печени за 2022 год

По АТС-классификации гепатотропные лекарственные средства, относятся к классу А – средства, действующие на пищеварительную систему и метаболизм, которые на фармацевтическом рынке представлены в виде двух групп: А05А и А05В [41].

А05А – Средства, применяемые при билиарной патологии

А05В – Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные средства

По данным Государственного реестра ЛС [42] на фармацевтическом рынке Украины представлено 8 МНН ЛС гепатотропного действия, относящихся к классу А – средства, действующие на пищеварительную систему и метаболизм. В 2022 году на рынке Украины на основе 6 МНН было представлено 136 торговых наименований (ТН) препаратов. В наибольшем количестве в течение исследуемого периода представлены ТН по следующим МНН. Различные препараты, включая комбинации (АТС-код А05АХ10) – 40 ТН; Различные препараты (АТС-код А05ВА50) 32 ТН; Кислота урсодезоксихолевая (АТС-код А05ВА03) – 33 ТН. Большим количеством ТН иностранных производителей представлена на рынке кислота урсодезоксихолевая – 21 ТН. Иностранными производителями также представлена высокая часть подгруппы Различные препараты – 15 ТН. Последняя группа включает в основном препараты растительного происхождения: Артихол, Артишок, Хофитол, Аллохол, Холоса, ЛРС кукурузные рыльца, бессмертника песчаного и желчегонные сборы.

Ассортимент гепатотропных ЛС за 2022 год анализировали по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка «Фармстандарт» [43]. Результаты анализа представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Анализ ассортимента лекарственных средств для лечения заболеваний печени на фармацевтическом рынке Украины за 2022 год

№ п/п	АТС код и МНН	Количество ТН	Соотношение отечест./иностр. ЛС	Диапазон цен (мин – макс) в гривне
А05А - Средства, применяемые при билиарной патологии				
1	А05АА02 Кислота урсодезоксихолевая	33	12/21	145,54-1794,36
2	А05А Х10 Различные препараты, включая комбинации	40	31/9	15,28-555,11
А05В А - Гепатотропные препараты				
3	А05В А01 Аргинина глутамат	10	10/0	56,63-647,15
4	А05В А03 Силимарин	13	7/6	50,10-428,99
5	А05В А06 Орнитина оксоглурат	8	6/2	428,64-3265,61
6	А05В А50 Различные препараты	32	17/15	22,01-10644,00
Всего препаратов на рынке		136	83/53	15,28-10644,00

Цены на гепатотропные препараты колебались в пределах 15,28 – 10644,00 грн. Цены на гепатотропные препараты отечественного производства были значительно ниже, чем на аналогичные ЛС иностранного производства, что с экономической точки зрения важно для выбора пациентам препарата с учетом их экономических возможностей.

Среди представленных препаратов, применяемых для лечения заболеваний печени на рынке Украины с наименьшей ценой за упаковку был желчегонный сбор № 2, Лектравы ЧАО (Украина, Житомир), сбор пачка 50 г, с внутр. пакетом стоимостью 15,28 грн. Самым дорогим был импортный препарат Гепар Комп. Хеель, Neel (Германия), р-р д/ин. амп. 2,2 мл, №100 стоимостью 10644,00 грн за упаковку.

Препараты для лечения заболеваний печени в 2022 году были представлены в Украине в виде 16 лекарственных форм. Все лекарственные формы разделили на две группы:

- для перорального применения: капсулы, суспензии, таблетки, таблетки п/о, ЛРС пакеты, ЛРС фильтр. пакеты, капли оральные, раствор оральный, сироп, порошок для орального раствора, гранулы для орального раствора (всего 11 лекарственных форм);
- для инъекционного введения: концентрат для раствора для инфузий, раствор для инъекций, раствор для инфузий, лиофилизат для эмульсии для инъекций, лиофилизат для приготовления раствора для введения внутривенно (всего 5 лекарственных форм).

Фактически на фармацевтическом рынке Украины представлен достаточный ассортимент лекарственных форм, позволяющий выбрать препараты для разных путей введения: перорального, инъекционного или через прямую кишку. Как правило, на рынке всегда бывает больше всего тех ЛС и тех лекарственных форм, которые больше всего востребованы потребителями. В нашем случае в наибольшем количестве представлены ЛС для перорального применения, которые составляют 78% от общего количества препаратов данной группы.

Результаты анализа рынка гепатотропных ЛС по странам-поставщикам показали, что на рынок Украины препараты данной группы, товаров Украины поставляют из 16 стран мира (табл. 3. 2).

Таблица 3.2

Страны-участники фармацевтического рынка Украины, которые предлагали гепатотропные препараты в 2022 году

№ п/п	Название стран производителей	Количество ТН ЛС, представленных на фармацевтическом рынке Украины	
		в натуральных единицах	в %
1	Украина	23	61
2	Германия	9	6,7
3	США	8	5,9
4	Швейцария	7	5,1
5	Франция	5	3,7
6	Чешская республика	4	2,9
7	Болгария	4	2,9
8	Индия	3	2,2
9	Таиланд	3	2,2
10	Латвия	2	1,8
11	Канада	2	1,8
12	Пакистан	2	1,8
13	Австрия	2	1,8
14	Израиль	1	0,7
15	Китай	1	0,7
16	Великобритания	1	0,7
17	Ирландия	1	0,7

Доля импорта составляет 53 ТН (40%) всего ассортимента. Основными представителями зарубежных производителей гепатотропных лекарственных средств в 2022 году были Германия – 17 % от всех импортных препаратов, США – 15 %, Швейцария – 13 %, Франция – 9 % , Чешская Республика – 7,4 %, Болгария – 7,4 %.

Таким образом, анализ рынка ЛС гепатотропного действия показал, что он включает достаточное количество препаратов для обеспечения лечения больных токсическим гепатитом. Среди препаратов есть ЛС разной стоимости, что позволяет сделать выбор препаратов в зависимости от материальных возможностей пациента.

3.2. Результаты анализа «минимизация затрат» препаратов урсодезоксихолевой кислоты на фармацевтическом рынке Украины

Расчет стоимости курса лечения урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) был проведен для фармакотерапии больных с токсическим гепатитом. Благодаря многообразным эффектам УДХК относят к базовым лекарственным средствам, применяемым при заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом. Кроме того, УДХК является обязательным компонентом комплексного лечения при токсическом гепатите [45, 46].

В исследовании были оценены только прямые затраты на фармакотерапию препаратами УДХК, имеющимися на рынке в 2022 году в виде капсул дозе 250 мг. Расчет затрат на месячный курс фармакотерапии УДХК проводился по схеме лечения: 2 капсулы по 250 мг в сутки с учетом цены за упаковку ЛС, суточной дозы ЛС с определением стоимости одной капсулы, одного дня лечения и курса лечения. Суточная доза составляет 500 мг. Курс лечения УДХК составляет 30 дней.

Полученные результаты расчетов стоимости курса лечения УДХК приведены в таблице 3.3.

**Затраты на курс лечения токсического гепатита препаратами
урсодезоксихолевой кислоты в 2022 году**

№ п / п	Торговое название ЛС, производитель (страна)	Форма выпуска ЛС	Цена за упаковку, грн	Стоимость 30- дневного курса лечения, грн
1	Гринтерол®, Grindeks (Латвия)	капс. тверд. 250 мг, №100	1203,16	721,90
2	Гринтерол®, Grindeks (Латвия)	капс. тверд. 250 мг, №50	649,83	779,80
3	УРСОЛИВ, Mega Lifesciences (Таиланд)	капс. 250 мг, №50	645,85	775,02
4	УРСОМАКС, Здоровье (Украина, Харьков)	капс. 250 мг, №100	998,70	599,22
5	УРСОМАКС, Здоровье (Украина, Харьков)	капс. 250 мг, №50	509,18	611,02
6	УРСОХОЛ®, Дарница ЧАО (Украина, Киев)	капс. 250 мг, №100	1244,30	746,58
7	УРСОХОЛ®, Дарница ЧАО (Украина, Киев)	капс. 250 мг, №50	640,78	768,94
8	Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чешская Республика)	капс. 250 мг, №10	145,54	873,24
9	Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чешская Республика)	капс. 250 мг, №100	1447,82	868,69

Продолжение таблицы 3.3

10	Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чешская Республика)	капс. 250 мг, №50	796,55	955,86
11	Урсофальк, Alpen Pharma AG (Швейцария)	капс. 250 мг, №10	199,03	1194,18
12	Урсофальк, Alpen Pharma AG (Швейцария)	капс. 250 мг, №100	1794,36	1076,62
13	Урсофальк, Alpen Pharma AG (Швейцария)	капс. 250 мг, №50	865,98	1039,18

Полученные результаты показали, что наименее затратным на месячный курс лечения токсического гепатита препаратом УДХК с помощью фармакоэкономического метода «минимизация затрат» является: ЛС «Уксомакс», Группа компаний Здоровье (Украина), капс. 250 мг, №100, стоимостью на курс лечения 599,22 грн. При использовании препарата данного производителя можно сэкономить:

$$СМА = 1076,62 - 599,22 = 477,4 \text{ грн.}$$

Таким образом, при выборе самого дешевого препарата УДХК пациенту или государству, в зависимости от того, кто будет оплачивать лечение, можно сэкономить 477,4 грн.

В условиях сложной социально-экономической ситуации в Украине использование указанного представителя ЛС УДХК является экономически целесообразным. Результаты данного исследования позволят врачу выбрать препараты УДХК для пациентов с низкой платежеспособностью.

3.3. Анализ доказательной базы клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени

Эффективность УДХК была изучена в ограниченном количестве рандомизированных клинических испытаниях, опубликованных в течение 2016-2023 гг. и представлена в базах данных доказательной медицины в виде пяти систематических обзорах (СО). Полученные результаты поиска доказательной базы УДХК приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Результаты анализа доказательной базы клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени

№ п/п	Название исследования, год	Полученные результаты клинических исследований
1.	Текущие и будущие направления в лечении и профилактике лекарственного поражения печени: систематический обзор , 2016 [47]	Цель СО: обобщить методы лечения лекарственного поражения печени (ЛПП) с тех пор, как последний раз рассматривали эту тему 15 лет назад. Выводы авторов: УДХК может уменьшить продолжительность острого повреждения амоксициллин-клавулановой ЛПП или помочь предотвратить развитие синдрома исчезающего желчного протока при повреждении от метотрексата. УДХК используемая для предотвращения перехода холестатического ЛПП в хроническую форму, не имеет существенной базы данных доказательств.

2.	Терапевтическое лечение идиосинкразического лекарственного поражения печени и гепатотоксичности ацетаминофена у детей: систематический обзор, 2022 [49]	<p>Цель СО: проанализировать доступную литературу по терапии как передозировки ацетаминофена (АРАР), так и идиосинкразического ЛПП у детей.</p> <p>Выводы авторов: было включено 15 отчетов о случаях, 6 серий случаев и 4 ретроспективных когортных исследования, в том числе в общей сложности 140 педиатрических случаев ЛПП, от недоношенных новорожденных до подростков. N-ацетилцистеин был использован для лечения 19 случаев АРАР. N-ацетилцистеин (n = 14), урсодезоксихолевая кислота (n = 3), кортикостероиды (n = 31), карнитин (n = 16) и комбинация глицирризина, восстановленного глутатиона, полиен-фосфатидилхолина и S-аденозилметионина (n=31) были терапевтическими вариантами лечения идиосинкразического ЛПП. Дозировка УДХК при применении у детей составила 30 мг/кг/сут, в течение месячного курса лечения все параметры печени постепенно улучшались до выздоровления. Этот СО выявил ограниченное количество ЛПП у детей. Таким образом, доказательств использования УДХК для лечения ЛПП у детей недостаточно.</p>
----	---	--

Продолжение таблицы 3.4

3.	Урсодезоксихолевая кислота в лечении нехолестатических заболеваний печени: систематический обзор, 2016 [49]	<p>Цель СО: оценить результаты исследований в поддержку использования УДХК при нехолестатических заболеваниях печени.</p> <p>Выводы авторов: полученные результаты показали, что длительное применение желчных кислот связано с улучшенной нормализацией биохимии печени при неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунном гепатите и гепатитах В и С. Большинство рассмотренных исследований показали, что нормализация биохимических показателей печени не коррелировала с улучшением гистологической картины заболевания. В рассмотренных проспективных исследованиях побочные эффекты, связанные с желчными кислотами, ограничивались легкими желудочно-кишечными жалобами (чаще всего, диарея) и не встречались с повышенной частотой по сравнению с контрольной группой. Поскольку введение желчных кислот часто ограничивалось продолжительностью 12 месяцев или менее, нельзя исключать долгосрочные побочные эффекты при нехолестатических показаниях. Таким образом, препараты УДХК не могут быть широко рекомендованы для лечения нехолестатических заболеваний печени в силу недостаточного количества проведенных исследований.</p>
----	---	---

Продолжение таблицы 3.4

4.	<p>Эффективность и безопасность урсодезоксихолевой кислоты у детей с холестазом: систематический обзор и метаанализ, 2023 [50]</p>	<p>Цель СО: оценка эффективности и безопасности УДХК у детей с холестазом. Подходящими оказались 32 РКИ, в которых участвовало 2153 пациента. Результаты метаанализа показали, что УДХК может улучшать симптомы у детей с холестазом (отношение рисков 1,24, 95% ДИ от 1,18 до 1,29; умеренное качество доказательств), а также уровни аланинаминотрансферазы, общего билирубина, прямого билирубина и общего желчного кислоты в сыворотке крови. (низкое качество доказательств).</p> <p>Выводы авторов: данные показали, что УДХК эффективна и безопасна для детей с холестазом. Клиницисты должны использовать УДХК с осторожностью (начиная с низкой дозы) до тех пор, пока долгосрочный эффект не будет изучен в более крупных РКИ.</p>
5.	<p>Роль урсодезоксихолевой кислоты в лечении и профилактике идиосинкразического лекарственного поражения печени. Систематический обзор, 2021 [51]</p>	<p>ЦЕЛЬ СО: осветить роль УДХК в лечении и профилактике ЛПП. РЕЗУЛЬТАТЫ: Было проведено 4 РКИ, оценивающих роль УДХК в лечении ЛПП. В трех исследованиях наблюдалось улучшение профиля печени, поэтому УДХК имеет некоторые преимущества в лечении и профилактике ЛПП. Однако дизайн исследований не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности УДХК при ЛПП.</p>

Таким образом, полученные результаты анализа систематических обзоров по применению УДХК при гепатитах, вызванных лекарственными поражениями печени свидетельствуют об ограниченных результатах в медицинской практике. В настоящее время УДХК не может быть широко рекомендована для лечения токсических заболеваний печени, а только в комплексном лечении с индивидуальным подбором дозы для каждого пациента. По данным проанализированных СО, УДХК может уменьшить продолжительность острого повреждения амоксициллин-клавулановой поражения печени и предотвратить развитие синдрома исчезающего желчного протока при повреждении от метотрексата. При токсическом поражении печени у детей применение УДХК не имеет существенной базы данных доказательств.

3.4. Анализ наличия гепатотропных лекарственных препаратов в медико-технологических документах

Для анализа наличия гепатотропных препаратов в нормативных документах был проведен формальный VEN-анализ, который позволяет разделить все ЛС на жизненно необходимые, которые включены в МТД, а также второстепенные ЛС, которые отсутствуют в МТД. Формальный VEN анализ проводили по наличию гепатотропных ЛС в следующих нормативных документах: Государственный формуляр ЛС Украины (ГФЛСУ, 14 выпуск, 2022 год) [52], Национальный перечень основных ЛС Украины (2017) [53], Клинический протокол оказания медицинской помощи больным с хроническими гепатитами [54], Британский национальный формуляр (2022) [55]. В проведенной исследовании не включали следующие МНН: Различные препараты, включая комбинации (A05A X10) и Различные препараты (A05B A50), поскольку комбинированные препараты не входят в нормативные документы.

Полученные результаты «формального» VEN анализа приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

**Наличие МНН гепатотропных препаратов
в нормативных медико-технологических документах**

№ п/ п	АТС код и МНН препарата	ГФЛС У 14 выпуск V	Национал ьный перечень основных ЛС (2017)	КП мед. помощи больным с ХГ (2005)	БНФ (81 выпуск)
1	A05AA02 Кислота урсодезоксихолевая	V	N	V	V
2	A05B A01 Аргинина глутамат	N	N	N	N
3	A05B A03 Силимарин	V	N	V	V
4	A05B A06 Орнитина оксоглурат	N	N	N	N

Примечание: V – жизненно необходимый препарат, имеющийся в нормативном документе; N – второстепенный препарат, который отсутствует в нормативном документе.

В действующих выпусках Украинского и Британского национальных формуляров, а также в клиническом протоколе медицинской помощи больным с хроническими гепатитами были представлены только 2 МНН ЛС: кислота урсодезоксихолевая и силимарин, что свидетельствует об их доказанной клинической эффективности и безопасности.

В национальный перечень основных лекарственных средств Украины не вошел ни один препарат, что указывает на отсутствие гепатотропных средств в украинских государственных программах по реимбурсации.

Аргинина глутамат и орнитина оксоглурат отсутствовали во всех четырех нормативных МТД. Эти препараты не имеют доказанной эффективности и не рекомендованы к использованию ни отечественными, ни международными МТД, регламентирующими фармакотерапию заболеваний.

Итак, после проведения VEN-анализа имеющихся гепатотропных ЛС на фармацевтическом рынке Украины установлено, что в четыре нормативные документа не входит ни один, два препарата: кислота урсодезоксихолевая и силимарин (кроме аргинина глутамата и орнитина оксоглурата) имеются в ГФЛСУ (14 выпуск) и в КППП больным с хроническими гепатитами, что дает реальные возможности для применения их в клинической практике. Это также подтверждается присутствием именно этих 2 МНН препаратов в Британском национальном формуляре, что также свидетельствует об их доказанной клинической эффективности.

Выводы по разделу 3

1. Гепатотропные препараты на фармацевтическом рынке Украины в 2022 году представлены в достаточном количестве препаратов: 136 торговых названий на основе 6 МНН. Цены на препараты варьировали от низких до высоких (15,28-10644,00 грн.), что давало возможность индивидуального выбора средства с учетом действующих компонентов и цены.
2. Гепатотропные ЛС на фармацевтическом рынке в основном были представлены украинскими производителями в разнообразном выборе лекарственных форм (16 лек. форм). Основными странами поставщиками гепатотропных ЛЗ на рынок Украины были Германия (6,7%), США (5,9%), Швейцария (5,1%), Франция (3,7%). Соотношение отечественных и импортных препаратов составило 61% украинских производителей к 29% иностранных производителей.
3. По методу фармакоэкономического анализа «минимизации затрат» были выбраны наименее затратные препараты УДХК на 30-ти дневный курс лечения больных с токсическим гепатитом. Применение самого дешевого

представителя УДХК с наименьшей стоимостью курса лечения (2 капсулы по 250 мг в сутки на протяжении 1 месяца) является экономически целесообразным в условиях сложной социально-экономической ситуации в Украине. Результаты данного исследования позволят врачу выбрать препарат УДХК для пациентов с ограниченной финансовой возможностью.

4. Проведенный анализ доказательной базы клинической эффективности УДХК позволил выявить 5 систематических обзоров при лечении заболеваний печени, вызванных лекарственным поражением. Ограниченные исследования показали, что применение УДХК оказалось эффективным, хотя не приводит к полному выздоровлению больных. УДХК может уменьшить продолжительность острого повреждения амоксициллином-клавулановой кислотой, помочь предотвратить развитие синдрома исчезающего желчного протока от метотрексата и помочь восстановить параметры печени в комплексном лечении у детей при передозировке ацетаминофена и у детей с холестазом.
5. Выбирая гепатотропный препарат, предпочтение следует отдавать такому, который имеет выразительную эффективность и высокий профиль безопасности. Широкий спектр действия присущ УДХК и силимарину, которые имеют доказанную клиническую эффективность, безопасность и часто используются в схемах комплексного лечения заболеваний печени, в том числе и токсических гепатитов.

ВЫВОДЫ

1. Гепатотропные препараты на фармацевтическом рынке Украины за 2022 год были количественно представлены от 136 ТН на основе 6 МНН в основном отечественными производителями (61%). Препараты имели широкий диапазон цен (от 15,28 до 10644,00 грн), что позволяло оптимизировать затраты на лечение больных с токсическим гепатитом. Гепатотропные препараты в 2022 году на украинском фармацевтическом рынке в были представлены производителями из 16 стран, в основном из Германии (6,7%) США (5,9%), Швейцарии (5,1%), Франции (3,7%). Соотношение отечественных и импортных препаратов составило 61% украинских производителей к 29% иностранных производителей.
2. Применение определенного с помощью фармакоэкономического метода «минимизация затрат» представителя УДХК с наименьшей стоимостью на 30-ти дневный курс лечения токсического гепатита является экономически целесообразным в условиях сложной социально-экономической ситуации в Украине. Результаты данного исследования позволят врачу выбрать препарат УДХК для пациентов с ограниченной платежеспособностью.
3. Выбирая гепатотропный препарат, предпочтение следует отдавать такому, который имеет выразительную эффективность и вместе с тем высокий профиль безопасности. Среди исследованных МНН широкий спектр действия присущ кислоте урсодезоксихолевой и силимарину, что на сегодня имеют доказанную клиническую эффективность и часто используются в схемах лечения токсических заболеваний печени. Эти препараты входят в большинство МТД: ГФЛСУ (14 выпуск), в клинический протокол медицинской помощи больным с хроническими гепатитами, а также в Британский национальный формуляр, что дает реальные возможности для применения их в клинической практике.
4. Проведенный поиск доказательной базы УДХК в двух базах данных доказательной медицины: Cochrane Library и PubMed позволил выявить 5

систематических обзоров по эффективности и безопасности применения УДХК при лечении токсических заболеваний печени, а также при нехолецистических заболеваниях и заболеваниях, связанных с холестазом. Ограниченные исследования показали, что применение УДХК оказалось недостаточно эффективным и не приводит к полному выздоровлению больных. УДХК может уменьшить продолжительность острого повреждения амоксициллином-клавулановой кислотой, помочь предотвратить развитие синдрома исчезающего желчного протока при повреждении печени от метотрексата и помочь восстановить параметры печени в комплексном лечении у детей при передозировке ацетаминофена и у детей с холестазом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Caraceni P., Vargas V., Solà E. Liverhope Consortium. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021. Vol. 74 (3). P. 1660–1673.
2. Wong M., Huang J., George J., Huang J., Leung C., Eslam M., Chan H., & Nag S. C. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. 16(1). P. 57-73.
3. Murag, S., Ahmed A., Kim D. Recent epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2021. Vol. 15(2). P. 206–216.
4. Allen A. M., Terry M. T., Joseph J. L., Alexandra C., Virend K. S., Patrick S. K. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. P. 1726–1736.
5. Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Лекарственные поражения печени. *Фарматека*. 2011. №17. С. 75-81.
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы. *Український медичний часопис*. 2014. № 1 (99). С. 80-85.
7. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению. *Вестник клуба панкреатологов*. 2020. Февраль. С. 72-80.
8. Яковченко, О. В., Богатирчук Л. П. Аналіз асортименту гепатотропних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 12-13 листоп. 2015 р. X. : Вид-во НФаУ, 2015. С. 278–279.
9. Матяшова Н. О. Ткачова О. В. Аналіз асортименту та соціально-економічної доступності гепатопротекторів в Україні. *Клінічна фармація*. 2017. Т. 21, № 1. С. 25-28.

10. Волкова А. В., Федосов А. І., Кисличенко В. С. Маркетинговий аналіз ринку гепатотропних лікарських засобів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24(5). С. 294-300.
11. Яковлева Л. В., Голуб В. М. Аналіз асортименту гепатотропних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 роки. *Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку* : матер. міжнар. наук.-практ. конф., 27–28 грудня 2019 р., м. Львів. 2019. С. 92–95.
12. Голуб В. М., Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Аналіз асортименту та споживання гепатотропних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України протягом 2015-2018 років. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25 січня 2020 р., м. Харків. 2020. С. 57–60.
13. Пухальська О., Адаба А. М., Гудзенко О. П., Дроздов О. Л. Моніторинг асортиментної структури та динаміки цінових показників гепатопротекторів на сучасному фармацевтичному ринку України. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, 3(34). С. 407-414.
14. Бабак О. Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов. *Здоров'я України*. 2012. № 2. С. 32–35.
15. Трутаєва Л. М., Цубанова Н. А. Медико-соціальна проблема захворювань печінки. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*: Міжнар. дист. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р., м. Харків. 2021. С. 184–186.
16. Sarin S. K. et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet. Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5(2). P. 167–228.
17. Міфи і правда про жирову хворобу печінки: коментує експерт. МОЗ України. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/mifi-i-pravda-pro-zhirovu-hvorobu-pechinki> (Дата обращения: 03.02.2023)

18. Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени. *Гастроэнтерология*. 2012. № 1. С. 16–23.
19. Джоши Д., Кин Д., Бринд Э. Наглядная гепатология. Пер. с англ. Ю. О. Шульпековой под ред. Ч. С. Павлова. 2018. 168 с.
20. Чернова В.М. Токсические поражения печени: современные взгляды и подходы к терапии. Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. 2011. 2 (26). URL: <https://urgent.com.ua/ru/archive/2011/2%2826%29/article-373/toksicheskie-porazheniya-pecheni-sovremennye-vzglyady-i-podhody-k-terapii> (Дата обращения: 05.04.2023)
21. Ушкалова Е. А., Коровякова Э. А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Леч. врач*. 2012. № 2. С. 84–88.
22. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Черкащенко Н.А. Патогенетические аспекты коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: обзор и собственные данные. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022. 6(5). С. 278-285.
23. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016; 65(1). P.146–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
24. Moshage H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10(2):174.
25. Bin G., Ramon B. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Reviews and perspective reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. 2021. Vol. 141(5). P. 1572–1585.
26. Seitz H. K. et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018. Vol. 4(1):16.
27. Трутаева Л. Н., Цубанова Н. А. О необходимости полимодального действия гепатопротекторов для коморбидных пациентов. Theory, Practice and Science: XXIII International science and practical conference, 27–30 April

- 2021., Tokyo, Japan. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2021. P. 343–345.
28. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: учеб. пособие для врачей. 2012. 36 с.
29. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. 2010. 112 с.
30. Бусалаева Е. И., Тарасова Л. В., Матвеева Т. С. Гепатопротекторы в клинической практике. Алгоритм выбора. *Здравоохранение Чувашии*. 2015. 2. С. 56-64.
31. Dajani, A. I., Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Affiliations expand*. 2020. Vol. 8(21). P. 5235–5249.
32. Correlation of objective endpoints and subjective patient-reported outcomes in NAFLD treatment with essential phospholipids: real-world data based on pooled analysis of observational studies/V. T. Ivashkin et al. *Affiliations expand*. 2021. Vol. 8(3). P. 369–382.
33. Zarrelli A. et al. New silibinin glyco-conjugates: synthesis and evaluation of antioxidant properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2014. Vol. 24. P. 5147–5149.
34. Abenavoli L., Izzo A. A., Milić N., Cicala C., Santini A., Capasso R. Milk thistle (*Silybum marianum*): a concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Affiliations expand*. 2018. Vol. 32(11). P. 2202–2213.
35. Highly bioavailable silibinin nanoparticles inhibit HCV infection / C. Liu et al. *Affiliations expand*. 2017. Vol. 66(10). P. 1853–1861.
36. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. *Медпрактика*. 2012. 152 с.
37. Piotrowicz A., Polkey M., Wilkinson M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. *J. Hepatol*. 2015. Vol. 22. 1. P. 119–120.
38. Uraz S., Tahan V., Aygun C. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig. Dis. Sci*. 2018. Vol. 53, 4. P. 1071–

1077.

39. Минушкин О. Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016.14. С. 52-57.
40. Редькин Р. Г., Николенко Е. Я. Гепатопротекторы: современные аспекты фармакологии. *Новости медицины и фармации*. 2015. 7. С. 8-11.
41. Компендиум on-line. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://compendium.com.ua/atc/a/>
42. Государственный реестр лекарственных средств Украины [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://driz.com.ua>
43. Программный комплекс «Аптека» компании «Морион» [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https // pharmbase.com.ua/poisk/](https://pharmbase.com.ua/poisk/)
44. Яковлева Л. В., Бездетко Н.В., Герасимова А.О., Мищенко О.Я., Карбушева И.В., Ткачева О.В., Беркало Н.Н. Фармакоэкономика: учеб. пособие. для студ. Вузов; под ред. Л. В. Яковлевой. 2 изд. Винница: Новая Книга, 2017. 208 с.
45. Андрейчин М. А., Рябокони О. В. Урсодезоксихолева кислота у патогенетичній терапії при хронічних захворюваннях печінки. *Здоров'я України*. 2015. URL: <https://www.health-ua.org/faq/gepatologiya/2886.html>
46. Бабак О.Я. Печень и антиоксидантная защита: возможности урсодезоксихолевой кислоты. *Здоров'я України*. 2016. URL: http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/10/ilovepdf_3-7.pdf
47. Stine J. G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(4):517-36. doi: 10.1586/17474124.2016.1127756.
48. Niu H, Atallah E, Alvarez-Alvarez I, Medina-Caliz I, Aithal GP, Arikian C, Andrade RJ, Lucena MI. Therapeutic Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Acetaminophen Hepatotoxicity in the Paediatric Population: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2022 Nov;45(11):1329-1348. doi: 10.1007/s40264-022-01224-w.

49. Reardon J., Hussaini T., Alshafi M., Azalgará V.M., Erb S.R., Partovi N., Yoshida E.M. Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Non-cholestatic Liver Diseases: A Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Sep 28;4(3):192-205. doi: 10.14218/JCTH.2016.00023
50. Huang L, Li S, Chen J, Zhu Y, Lan K, Zeng L, Jiang X, Zhang L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Jan 31;18(1):e0280691. doi: 10.1371/journal.pone.0280691. eCollection 2023.
51. Robles-Díaz M, Nežić L, Vujčić-Aleksić V, Björnsson ES. Role of Ursodeoxycholic Acid in Treating and Preventing Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *A Systematic Review. Front Pharmacol*. 2021 Oct 27;12:744488.
52. Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів (14 випуск). 2169 с. [Електронний ресурс] Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf
53. Національний перелік основних лікарських засобів (постанова Кабінету Міністрів України № 1081 від 13 грудня 2017 р.) [Електронний ресурс] Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf
54. Протокол надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити. Додаток до наказу МОЗ № 271 від 13.06.2005 року. [Електронний ресурс] Режим доступу: https://zakononline.com.ua/documents/show/72209__535629
55. The BNF is available as a mobile app, online 81. [Електронний ресурс] Режим доступу: bnf.nice.org.uk

ПРИЛОЖЕНИЕ



**ЗБІРНИК НАУКОВИХ МАТЕРІАЛІВ
СХХІІІ МІЖНАРОДНОЇ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
ІНТЕРНЕТ - КОНФЕРЕНЦІЇ**

el-conf.com.ua

**«РОЗВИТОК НАУКИ ТА ТЕХНІКИ
В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ»**

3 ТРАВНЯ 2023 РОКУ



М. ЖИТОМИР

УДК 615244:615.035.1

Фармацевтические науки

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА «МИНИМИЗАЦИЯ ЗАТРАТ»
ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ**

Ткачева О.В.,

профессор кафедры фармацевтического
менеджмента и маркетинга

Кнар Аюб,

студент фармацевтического факультета
Национального фармацевтического
университета

г. Харьков, Украина

Патология печени занимает ведущее место среди основных причин заболеваемости, снижения трудоспособности и смертности населения, как в Украине, так и в мире. По данным медицинской статистики количество зарегистрированных заболеваний печени

250

ежегодно растет, что коррелирует со значительным увеличением употребления лекарства, которое является в большинстве случаев ксенобиотиками для организма; нежелательными алиментарными привычками (увеличение лиц с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и др.), вирусными вызовами (пандемия вируса SARS-CoV-2, который не является таргетным для печени, но осложняет течение заболеваний печени), экологическими проблемами [1].

Токсический гепатит – это диффузный воспалительный процесс в печени, обусловленный влиянием промышленных ядов гепатотоксического действия, в дозах, превышающих предельно допустимые концентрации, характеризуется стеатозом, лимфолейкоцитарной инфильтрацией печеночных долек и диффузным фиброзом без нарушения архитектоники печени [2].

В последние годы проблема токсических поражений печени приобретает все большую актуальность еще и потому, что большинство лекарственных препаратов, широко используемых населением, отпускаются в аптечной сети без рецепта. В выборе медикаментов пациенты руководствуются не назначениями врача, а советами знакомых, рекламной информацией, агрессивно поступающей с телевизионных экранов. При этом отсутствует адекватная информация о возможных побочных эффектах данных лекарственных средств [3].

Тем не менее, острые токсические поражения печени способны вызвать примерно 1000 препаратов, более 200 из которых — потенциально гепатотоксичны. В европейских странах и США острые гепатотоксические реакции на фармацевтические средства являются основной причиной трансплантации печени [4]. Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям токсические поражения печени, вызванные применением лекарственных средств, в среднем составляют 4,2–5,3% от всех сообщенных побочных реакций.

Несмотря на значительное количество публикаций, касающихся заболеваний печени, в том числе гепатитов, анализ последних научных публикаций за 2021-2023 гг. показал, что результаты исследований по методу фармакоэкономического анализа

«минимизация затрат» препаратов для лечения токсического гепатита на сегодняшний день отсутствуют.

Учитывая вышеприведенное, цель данной работы проведение анализа «минимизация затрат» препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Благодаря многообразным эффектам УДХК относят к базовым лекарственным средствам, применяемым при заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом. Кроме того, УДХК является обязательным компонентом комплексного лечения при токсическом гепатите [5, 6].

Фармакоэкономический анализ «минимизация затрат» – cost minimization analysis (CMA) предназначен для выбора препарата или метода лечения с минимальными затратами. CMA предусматривает сравнение стоимости методов лечения при условии их одинаковой клинической (терапевтической) эффективности [7]. С помощью этого метода можно определить более дешевый препарат на курс лечения среди генерических препаратов с одним действующим веществом.

В исследовании были оценены только прямые затраты на фармакотерапию препаратами УДХК, имеющимися на рынке в 2022 году в виде капсул дозе 250 мг. Расчет затрат на месячный курс фармакотерапии УДХК проводился по схеме лечения: 2 капсулы по 250 мг в сутки с учетом цены за упаковку ЛС, суточной дозы ЛС с определением стоимости одной капсулы, одного дня лечения и курса лечения. Суточная доза составляет 500 мг. Курс лечения УДХК составляет 30 дней.

Полученные результаты расчетов стоимости курса лечения УДХК приведены в таблице 1.

Полученные результаты показали, что наименее затратным на месячный курс лечения токсического гепатита препаратом УДХК является: ЛС «Уксомакс», Группа компаний Здоровье (Украина), капс. 250 мг, №100, стоимостью на курс лечения 599,22 грн. При использовании препарата данного производителя можно сэкономить: $CMA = 1076,62 - 599,22 = 477,4$ грн.

Продолжение приложения А

Таблица 1

Затраты на курс лечения токсического гепатита препаратами урсодезоксихолевой кислоты на фармацевтическом рынке Украины в 2022 году

№ п / п	Торговое название ЛС, производитель (страна)	Форма выпуска ЛС	Цена за упаковку, грн	Стоимость 30-дневного курса лечения, грн
1	Грингерол®, Grindeks (Латвия)	капс. тверд. 250 мг, №100	1203,16	721,90
2	Грингерол®, Grindeks (Латвия)	капс. тверд. 250 мг, №50	649,83	779,80
3	УРСОЛИВ, Mega Lifesciences (Голландия)	капс. 250 мг, №50	645,85	775,02
4	УРСОМАКС, Здоровье Группа компаний ООО (Украина, Харьков)	капс. 250 мг, №100	998,70	599,22
5	УРСОМАКС, Здоровье Группа компаний ООО (Украина, Харьков)	капс. 250 мг, №50	509,18	611,02
6	УРСОХОЛ®, Дарница ЧАО (Украина, Киев)	капс. 250 мг, №100	1244,30	746,58
7	УРСОХОЛ®, Дарница ЧАО (Украина, Киев)	капс. 250 мг, №50	640,78	768,94
8	Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чешская Республика)	капс. 250 мг, №10	145,54	873,24
9	Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чешская Республика)	капс. 250 мг, №100	1447,82	868,69
10	Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чешская Республика)	капс. 250 мг, №50	796,55	955,86
11	Урсофалк, Alpen Pharma AG (Швейцария)	капс. 250 мг, №10	199,03	1194,18
12	Урсофалк, Alpen Pharma AG (Швейцария)	капс. 250 мг, №100	1794,36	1076,62
13	Урсофалк, Alpen Pharma AG (Швейцария)	капс. 250 мг, №50	865,98	1039,18

Таким образом, при выборе самого дешевого препарата УДХК пациенту или государству, в зависимости от того, кто будет оплачивать лечение, можно сэкономить 477,4 грн. В условиях

сложной социально-экономической ситуации в Украине использование указанного представителя ЛС УДХК является экономически целесообразным. Результаты данного исследования позволят врачу выбрать препараты УДХК для пациентов с низкой платежеспособностью.

Література:

1. Wong M., Huang J., George J., Huang J., Leung C., Eslam M., Chan H., & Nag S. C. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. 16 (1). P. 57-73.
2. Абдурахманов Д. Т., Моисеев С. В. Лекарственные поражения печени. *Фарматека*. 2011. № 17. С. 75-81.
3. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы. *Український медичний часопис*. 2014. № 1 (99). С. 80-85.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Ключков А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению. *Вестник клуба панкреатологов*. 2020. Февраль. С. 72-80.
5. Андрейчин М.А., Рябокони О.В. Урсодезоксихолева кислота у патогенетичній терапії при хронічних захворюваннях печінки. *Здоров'я України*. 2015. URL: <https://www.health-ua.org/faq/geratologiya/2886.html>
6. Бабак О.Я. Печень и антиоксидантная защита: возможности урсодезоксихолевой кислоты. *Здоров'я України*. 2016. URL: http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/10/iloverpdf_3-7.pdf
7. Яковлева Л. В., Бездетко Н.В., Герасимова А.О., Мищенко О.Я., Карбушева И.В., Ткачева О.В., Беркало Н.Н. Фармакоэкономика: учеб. пособие. для студ. Вузов; под ред. Л. В. Яковлевой. 2 изд. Винница: Новая Книга, 2017. 208 с.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра клинической фармакологии и клинической фармации

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
И. о. заведующей
кафедрой клинической
фармакологии и
клинической фармации

Татьяна САХАРОВА
“02” сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Люба КНАРА

1. Тема квалификационной работы: «Клинико-экономические особенности применения гепатопротекторов для лечения больных с токсическим гепатитом», руководитель квалификационной работы: Оксана Ткачева, д.фарм.н., профессор, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35.
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: научная и профессиональная литература по токсическому гепатиту, АТС группы препаратов А05А – Средства, применяемые при билиарной патологии, А05В – Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные средства за 2022 год на фармацевтическом рынке, их цены и производители по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка Украины «Фармстандарт» компании «Морион», медико-технологические документы, данные результатов клинических исследований и систематических обзоров урсодезоксихолевой кислоты.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): провести анализ ассортимента гепатотропных препаратов на фармацевтическом рынке Украины; провести анализ «минимизации затрат» и доказательной базы клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты; проанализировать наличие гепатотропных препаратов в четырех медико-технологических документах.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 6, рисунков – 1

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Оксана ТКАЧЁВА, профессор заведения высшего образования кафедры клинической фармакологии и клинической фармации	02.09.2022 г.	02.09.2022 г.
2	Оксана ТКАЧЁВА, профессор заведения высшего образования кафедры клинической фармакологии и клинической фармации	02.09.2022 г.	02.09.2022 г.
3	Оксана ТКАЧЁВА, профессор заведения высшего образования кафедры клинической фармакологии и клинической фармации	02.09.2022 г.	02.09.2022 г.

7. Дата выдачи задания: “02” сентября 2022 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Определение темы квалификационной работы, разработка плана работы.	сентябрь 2022	выполнено
2.	Проведение анализа литературных источников.	сентябрь-октябрь 2022	выполнено
3.	Подготовка литературного обзора.	октябрь-ноябрь 2022	выполнено
4.	Определение методологии проведения клиничко-экономических исследований.	ноябрь-декабрь 2022	выполнено
5.	Анализ ассортимента гепатотропных препаратов на фармацевтическом рынке Украины в течение 2022 года.	декабрь 2022	выполнено
6.	Анализ доказательной базы клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты при лечении больных с гепатитами.	январь 2022	выполнено
7.	Проведение фармакоэкономического анализа препаратов урсодезоксихолевой кислоты.	февраль 2023	выполнено
8.	Анализ гепатотропных препаратов в медико-технологических документах.	март 2023	выполнено
9.	Подготовка рукописи работы.	март-апрель 2023	выполнено
10.	Рецензирование работы.	апрель 2023	выполнено
11.	Представление работы к защите.	апрель 2023	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Аюб КНАР

Руководитель квалификационной работы _____ Оксана ТКАЧЁВА

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Аюба КНАРА

на тему: «Клинико-экономические особенности применения гепатопротекторов для лечения больных с токсическим гепатитом».

Актуальность темы. Анализ научных публикаций и клинико-экономических исследований, проведенных в Украине, показал, что результаты фармакоэкономического анализа, поиска доказательной базы, анализа ассортимента гепатопротекторов на фармацевтическом рынке и в нормативных медико-технологических документах за последние годы на сегодняшний день отсутствуют. Вышеуказанное свидетельствует о необходимости проработки этих вопросов.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Выводы, сформулированные в квалификационной работе, соответствуют поставленным задачам исследования. Полученные выводы имеют практическую ценность для фармацевтов при рекомендации препаратов в аптеках и для организаторов здравоохранения для принятия решения о выборе более экономически выгодных препаратов, формирования формулярных списков и перечней для обеспечения фармакотерпии пациентов с гепатитами.

Оценка работы. Квалификационная работа Аюба КНАРА выполнена на соответствующем научном уровне и по актуальности, практической значимости, полученным результатам и выводам заслуживает положительной оценки. При выполнении работы соискатель высшего образования проявил умение работать с научной литературой, продемонстрировал практические

навыки по проведению клинико-экономического анализа применения гепатопротекторов для лечения больных с токсическими гепатитами.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа является завершённым научным исследованием, которая по актуальности, научной новизне, теоретическому и практическому значению соответствует требованиям к квалификационным работам, заслуживает положительной оценки и может быть предоставлена для защиты в Экзаменационную комиссию.

Научный руководитель

Оксана ТКАЧЁВА

«11» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Аюба КНАРА

на тему: «Клинико-экономические особенности применения противовирусных лекарственных средств при лечении больных с острой респираторной вирусной инфекцией».

Актуальность темы. Работа посвящена актуальной теме, поскольку на сегодняшний день патология печени занимает ведущее место среди основных причин заболеваемости, снижения трудоспособности и смертности населения, как в Украине, так и в мире. Проблема токсических поражений печени имеет большую актуальность, поскольку большинство лекарственных препаратов, используемых населением, отпускаются в аптечной сети без рецепта. В выборе медикаментов пациенты руководствуются не назначениями врача, а советами знакомых, рекламной и интернет информацией. При этом отсутствует адекватная информация о возможных побочных эффектах лекарственных средств, которые способны вызвать токсические поражения печени.

Теоретический уровень работы. Работа состоит из введения, трех глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследований и одного раздела собственных исследований), выводов и списка использованных источников. Первый раздел работы посвящен обзору литературы по этиопатогенезу и клиническим особенностям применения гепатотропных средств для лечения токсических поражений печени. Во второй главе представлены материалы и методы исследования. В третьей главе описаны результаты клинико-экономического анализа гепатотропных препаратов для лечения токсических гепатитов. Работа изложена на 44 страницах печатного текста, иллюстрирована 1 рисунком и 6 таблицами, список использованных источников литературы содержит 55 наименований.

Предложения автора по теме исследования. По результатам проведенных исследований автором работы дополнены данные по маркетинговому анализу гепатотропных препаратов, проведен анализ наличия гепатотропных препаратов в медико-технологических документах, а также анализ «минимизации затрат» и клинической эффективности урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Полученные результаты и практические рекомендации, предложенные автором, могут быть использованы клиницистами, врачами, фармацевтами для выяснения особенностей фармацевтического рынка гепатопротекторов, клинической эффективности и оптимизации индивидуального выбора урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени, вызванных токсическим поражением в базах данных доказательной медицины.

Недостатки работы. Существенных недостатков в работе не выявлено, однако можно отметить: отдельные грамматические и стилистические ошибки; неточности при оформлении списка использованных источников литературы. В целом указанные замечания не уменьшают научной и практической ценности квалификационной работы.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Аюба КНАРА имеет теоретическое и практическое значение, соответствует требованиям, предъявляемым к квалификационным работам в НФаУ. Работа может быть представлена в Экзаменационную комиссию, а её автор заслуживает присвоения второго (магистерского) уровня высшего образования.

Рецензент _____

проф. Наталия БЕЗДЕТКО

«15» апреля 2023 г.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №10

Засідання кафедри _____ клінічної фармакології та клінічної фармації _____

Національний фармацевтичний університет

м. Харків

«19» квітня 2023 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Клініко-економічні особливості
застосування гепатопротекторів при лікуванні хворих на токсичний гепатит» /
«Clinical and economic features of the use of hepatoprotectors for the treatment of patients
with toxic hepatitis»**

здобувача вищої освіти 5 курсу, спеціальності – 226 Фармація, промислова фармація,
освітньої програми – Фармація (факультету з підготовки іноземних громадян), денної
форми навчання, НФаУ 2023 року випуску

Кнара Аюба

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації, д.фарм.н.,
професор Ткачова О.В.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри клінічної
фармакології ІПКСФ НФаУ, д.мед.н., професор Бездітко
Н.В.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

В.о. зав. кафедри, професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз;
професор С.К. Шебеко; доцент О.О. Андреева; доцент Н.П. Безугла;
доцент В.В. Пропіснова; доцент С.В. Місюрьова; доцент І.А. Отрішко;
доцент О.О. Тарасенко; доцент К.М. Ткаченко; асистент С.М. Зімін;
асистент Т.С. Жулай; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодезна;
асистент К.В. Ветрова; асистент Ю.В. Тимченко

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої
освіти

Кнара Аюба

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: **«Клініко-економічні особливості застосування гепатопротекторів при
лікуванні хворих на токсичний гепатит» / «Clinical and economic features of the use of
hepatoprotectors for the treatment of patients with toxic hepatitis»**

В.о. завідувача кафедри _____
(підпис)

Тетяна САХАРОВА

Секретар _____
(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Аюб КНАР до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Клініко-економічні особливості застосування гепатопротекторів при лікуванні хворих на токсичний гепатит».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аюб КНАР виконав кваліфікаційну роботу відповідно до запланованих термінів та змісту. У кваліфікаційній роботі підготовлено огляд літератури та розкрито обрану тему у достатньому обсязі. В експериментальній частині представлені результати дослідження асортименту та аналізу гепатотропних препаратів у нормативних документах, а також – дослідження за методом «мінімізації витрат» та пошуку доказів клінічної ефективності урсодезоксихолевої кислоти.

У цілому подана до захисту робота відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, оцінюється позитивно і може бути рекомендована для захисту в ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Оксана ТКАЧОВА

«11» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

В.о. завідувачки кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«19» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / _____ /