

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «АНАЛІЗ ФАРМАКОБЕЗПЕКИ ПРОТИПУХЛИННИХ
АНТИБІОТИКІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226Ф КФМ20
(4,10д)-01 спеціальності: 226 Фармація, промислова
фармація освітньої програми Клінічна фармація
Єгор ЧУФИЦЬКИЙ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та клінічної фармації, д.мед.н, професор
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Рецензент: завідувачка кафедри клінічної фармакології
закладу вищої освіти ІПКСФ НФаУ, д.фарм.н., професор
Ярослава БУТКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу випадків побічних реакцій протипухлинних антибіотиків в Україні за період 2015-2024 рр. Проведено аналіз карт-повідомлень про побічні реакції при використанні протипухлинних антибіотиків (ППА), виявлено статеві та вікові особливості проявів побічних реакцій групи ППА та розроблено рекомендації щодо мінімізації побічних реакцій ППА.

Робота викладена на 46 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 12 рисунками, 11 таблицями, містить 51 джерело літератури.

Ключові слова: фармаконагляд, протипухлинні антибіотики, карти-повідомлення, побічні реакції, MedDRA.

ANNOTATION

The qualifying work is devoted to the analysis of cases of adverse reactions of antitumor antibiotics in Ukraine for the period 2015-2024. An analysis of the cards-reports on adverse reactions when using antitumor antibiotics (APA) was conducted, gender and age characteristics of the manifestations of adverse reactions of the APA group were identified, and recommendations were developed to minimize APA adverse reactions.

The work is presented on 46 pages of printed text and consists of an introduction, three sections, conclusions, a list of sources used, and appendices. The work is illustrated with 12 figures, 11 tables, and contains 51 sources of literature.

Keywords: pharmacovigilance, antitumor antibiotics, cards-reports, adverse reactions, MedDRA.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІФС – автоматизована інформаційна система фармаконагляду;
ДЕЦ МОЗ України – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;
ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади;
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
МТА – мітраміцину А;
ПД – побічна дія;
ПР – побічні реакції;
ССС – серцево-судинна система;
ЦНС – центральна нервова система;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
ППА – протипухлинні антибіотики;
DIG-MSK – дігітоксил-мітраміцин;
ICAM-1 – молекули міжклітинної адгезії 1;
INN – міжнародна непатентована назва;
FDA – Food and Drug Administration (Агентство з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів США);
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – медичний словник нормативної діяльності;
MSDK – мітраміцин SDK;
MSK – мітраміцин SK;
PRAC – комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді;
Sp1 (Specificity protein 1) –транскрипційний фактор -1

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО- ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИПУХЛИННИХ АНТИБІОТИКІВ (огляд літератури)	7
1.1. Протипухлинні антибіотики та їх характеристика	7
1.2. Протипухлинні антибіотики в терапії онкологічних захворювань	13
1.3. Побічні ефекти протипухлинних антибіотиків	17
Висновки до розділу 1	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	23
Висновки до розділу 2	25
РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
3.1. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів групи протипухлинних антибіотиків, зареєстрованих в Україні	26
3.2. Аналіз кількості повідомлень про побічні реакції протипухлинних антибіотиків в Україні за 2015-2024 рр.	29
3.3. Моніторинг побічних реакцій ППА в залежності від їх типу	35
3.4. Частотний аналіз випадків побічних реакцій протипухлинних антибіотиків в залежності від захворювання	36
Висновки до розділу 3	42
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО МІНІМІЗАЦІЇ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ	43
ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47
ДОДАТКИ	

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у період з 2015 по 2024 рік в Україні було зареєстровано 1 121 467 випадків захворювання на рак, з яких 451 477 пацієнтів померли від онкологічних захворювань [53].

Таким чином, онкологічні захворювання займають друге місце в загальній статистиці смертності в Україні [54], що підкреслює серйозний виклик для національної системи охорони здоров'я, який потребує термінових і ефективних рішень.

Серед широкого спектра інструментів, доступних для клінічних онкологів, цитотоксична хіміотерапія щороку набуває все більшого значення. У межах цієї категорії цитотоксичні антибіотики займають особливу й дещо специфічну нішу. Володіючи високою терапевтичною ефективністю та низьким початковим індексом хіміотерапевтичного навантаження, дана група стає з кожним роком все більш популярною, витісняючи класичні цитостатичні препарати з хіміотерапевтичних схем лікування. З іншого боку, препарати даної групи можуть сприяти активізації онкогенезу *in vivo* та володіють цілою низкою побічних ефектів, що значно знижує їх безпековий профіль та безпосередньо впливає на лікування пацієнтів [1,4, 8].

Ця група включає обмежену кількість засобів, які відрізняються між собою хімічною структурою [2]; деякі з них, наприклад стрептонігрини, є малодослідженими та рідко застосовуються у терапевтичній практиці.

Найбільш відомими представниками цієї групи є доксорубіцин, ідарубіцин, дауноміцин, епірубіцин, дактиноміцин та мітоксантрон.

Мета даної роботи: проаналізувати побічні реакції групи протипухлинних антибіотиків за період з 2015 по 2024 рр.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати наявність протипухлинних антибіотиків (ППА) на фармацевтичному ринку України.

2. Провести аналіз побічних реакцій групи ППА в Україні за період 2015-2024 рр.
3. Оцінити статеві та вікові особливості проявів побічних реакцій групи ППА.
4. Оцінити прояви побічних реакцій ППА за класифікатором MedRA.
5. Порівняти ступінь та виразність проявів побічних реакцій в залежності від будови ППА.
6. Розробити рекомендації щодо мінімізації побічних реакцій ППА.

Об’єкт дослідження: побічні реакції протипухлинних антибіотиків.

Предмет дослідження – карти-повідомлення про випадки побічних реакцій/відсутність ефективності ППА.

Методи дослідження: метод пасивного фармаконагляду, бібліосемантичний, метод аналізу, метод спонтанних повідомлень.

Наукова новизна: Вперше проведена систематизація даних і проаналізовано випадки побічних реакцій/відсутності ефективності ППА в Україні за 2015-2024рр.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведеного аналізу встановлено вікові та гендерні особливості побічних реакцій протипухлинних антибіотиків.

Апробація результатів дослідження і публікації. Апробація результатів магістерської роботи відбулась на XXXI міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (23-25 квітня 2025 р., м. Харків).

За матеріалами магістерської роботи опубліковано тези.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, загальних висновків, перелік використаних джерел літератури. Кваліфікаційна робота викладена на 59 сторінках, включає 11 таблиць, 12 рисунків, схем 1, 51 джерело літератури.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИПУХЛИННИХ АНТИБІОТИКІВ (огляд літератури)

1.1. Протипухлинні антибіотики та їх класифікація

Протипухлинні антибіотики – велика група препаратів, різної хімічної будови, які проявляють високий рівень цитостатичної активності, внаслідок пригнічення нуклеїнових кислот в організмі.

Серед достатньо об'ємної класифікації антибластомних препаратів, виділяють декілька груп протипухлинних антибіотиків [1]:

- Антрацикліни (доксорубіцин, дауноміцин, карміноміцин, адріаноміцин, рубоміцин);
- Похідні ауреолової кислоти (ауреолати) (олівоміцин, хроломіцин, мітраміцин);
- Актиноміцети (дактиноміцин (актиноміцин D);
- Комплексні поліпептиди (блеоміцин)

Антрацикліни представляють собою розгалужену групу ЛЗ фенольної природи, які, в залежності від будови, проявляють різні фармакологічні ефекти [1, 2]. Протипухлинну активність проявляють напівсинтетичні антраглікозиди-мономери (сполуки, які містять одну молекулу антрацену) у формі агліконів з відповідними аміноцукрами, які продукуються мікроорганізмами виду *Actinomadura carminata* (карміноміцину гідрохлорид) та *Actinomyces coeruleorubidus* (доксорубіцину гідрохлорид та руброміцину гідрохлорид).

Механізм дії даних лікарських засобів полягає у інгібуванні топоізомерази II, ферменту, який бере участь у процесах розплітання ДНК під час реплікації та транскрипції. Дані речовини зв'язуються через процес інтеркаляції з комплексом «топоізомераза II – ДНК» внаслідок чого відбувається стабілізація комплексу у проміжному стані, що перешкоджає

повторному з'єднанню розірваних ниток ДНК і призводить до активізації процесу апоптозу (відбувається активація проапоптотичних білків, зокрема p53) та програмованої загибелі клітини [4].

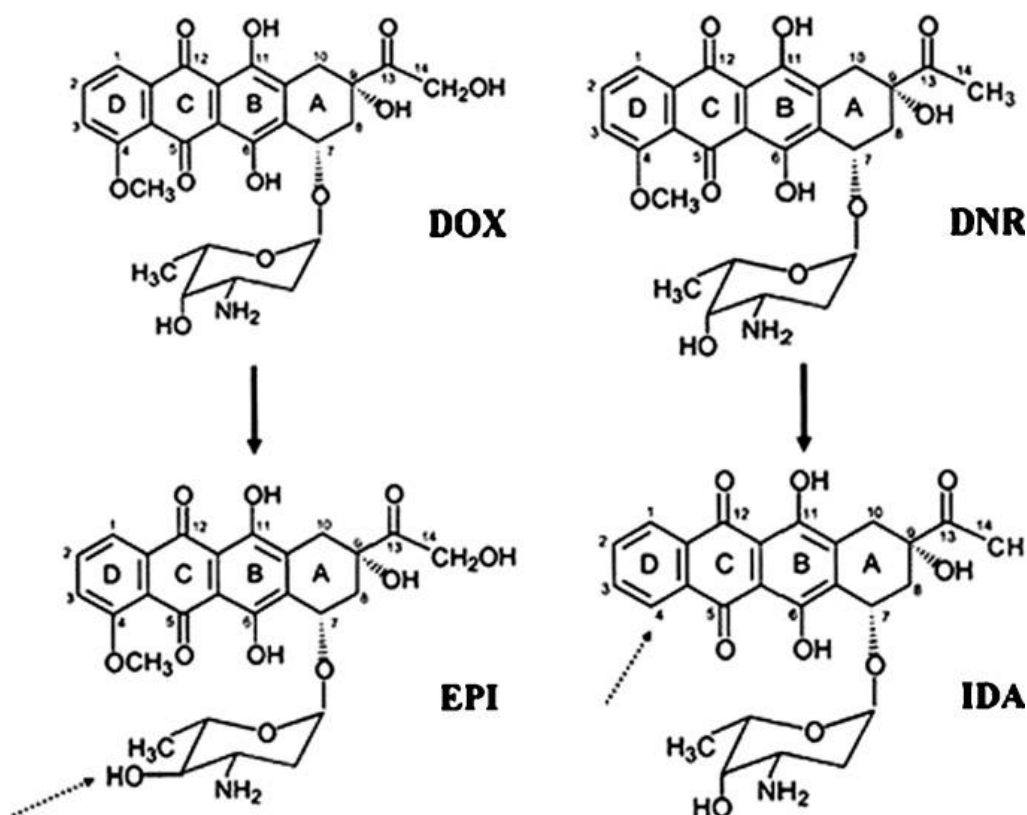


Рис. 1.1 Основні антибіотики антраглікозидового ряду: доксорубіцин (DOX), даунарабіцин (DNR), епірубіцин (EPI) та ідарубіцин (IDA)

Другою складовою механізму дії даних препаратів є їхня здатність до утворення вільних радикалів, які спричиняють виникнення окиснювального стресу у клітинах та пошкодження клітинних мембран, білків та органел клітин. Надлишкове окиснення є особливо небезпечним для мітохондрій і мембран кардіоміоцитів, які мають низький рівень активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, каталази тощо), що призводить до високої кардіотоксичності даних препаратів [3, 5].

Ауреолати – це група антибіотиків полікетодної будови, найбільш дослідженим представником якої є мітраміцин (плікаміцин), продукт

метаболізму бактерій роду *Streptomyces* [6]. Найбільшу ефективність антибіотики даного ряду проявляють при терапії раку яєчка, гострої мієлоїдної лейкемії та гіперкальціємії, яка спричинена злоякісними новоутвореннями [7, 8, 9].

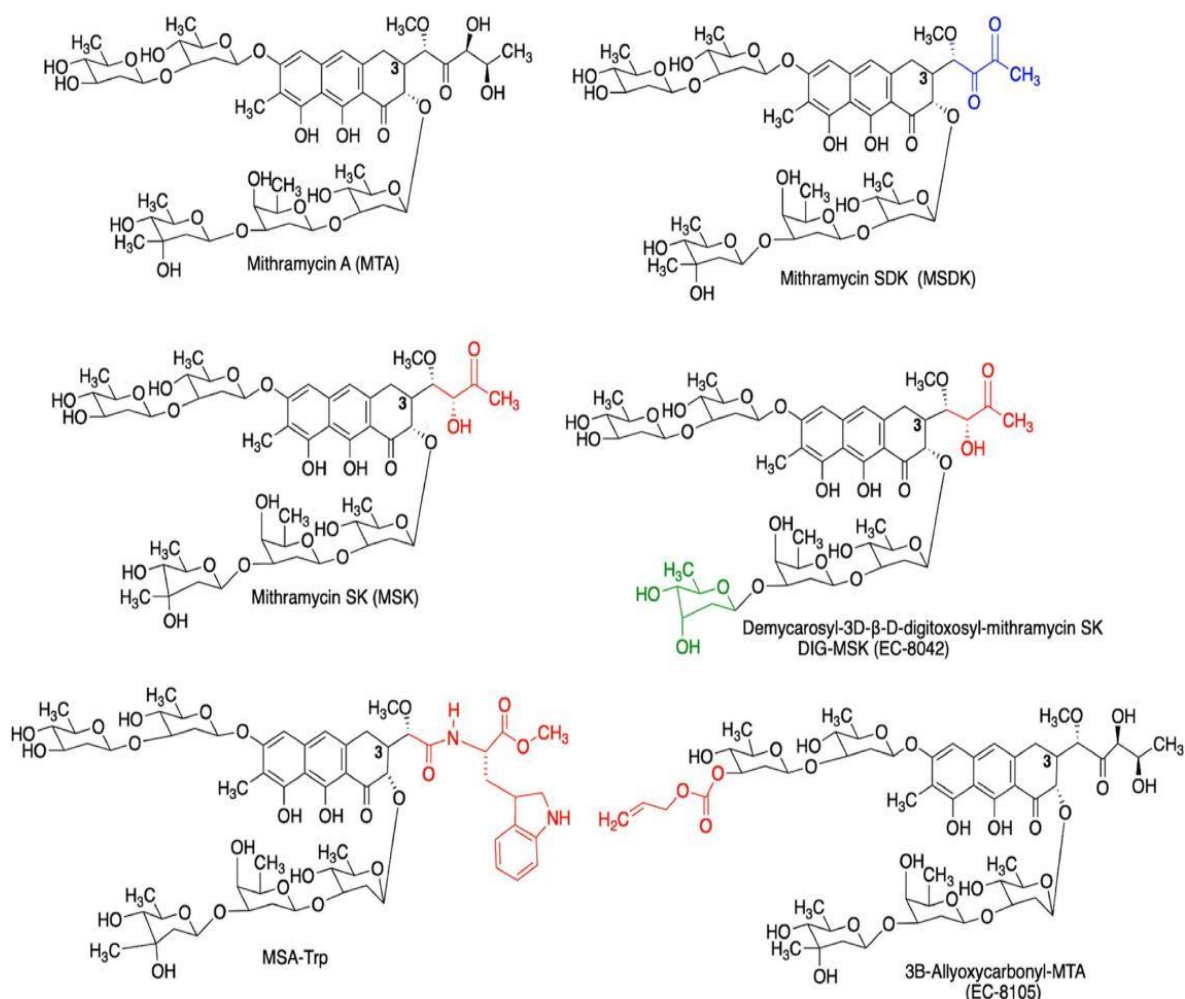


Рис.1.2. Хімічна формула мітраміцину А (MTA) та деяких похідних (мітралогів): мітраміцин SDK (MSDK), мітраміцин SK (MSK), дігітоксил-мітраміцин (DIG-MSK), мітраміцин-триптофан (MSA-Trp), 3В-аліоксикарбоніл-мітраміцин

Щодо механізму дії похідних ауреолової кислоти, то ключову роль у ньому відіграє транскрипційний фактор Sp1 (Specificity protein 1), який є головним компонентом клітинного контролю експресії генів і регуляції росту клітин. Відповідно, порушення його експресії та функціональності пов'язані з розвитком різних типів раку [10].

Sp1 може активувати транскрипцію багатьох генів. Він є добре відомим членом родини транскрипційних факторів, до якої входять Sp1, Sp3 і Sp4 [11]. Ці фактори регулюють гени, відповідальні за ріст клітин, виживання та стійкість до лікарських засобів, зокрема cMyc, survivin, Bcl2, EGFR та VEGFR[10].

Експресія та активність Sp1 часто підвищені в пухлинних клітинах, а його надмірна експресія вважається негативним фактором у їхньому розвитку. Залежно від клітинного середовища, Sp3 може або активувати, або пригнічувати активацію, опосередковану Sp1. Sp1 зв'язується з багатими на G/C послідовностями в промоторах багатьох генів, взаємодіючи з іншими транскрипційними факторами та компонентами транскрипційної мережі. Оскільки цей білок відіграє важливу роль у виникненні ракових захворювань, його розглядають як потенційну терапевтичну мішень [7,8].

Варто зазначити, що ефективність МТА (мітраміцину А) у таргетуванні деяких генів, регульованих Sp1, може бути досягнута лише в мікромолярних концентраціях, що, ймовірно, викличе значну токсичність *in vivo*. Проте менш токсичні наномолярні концентрації МТА та деякі його аналоги (мітралоги) здатні ефективно пригнічувати активність Sp1 у клітинах. Сполуки, які впливають на структуру або функцію Sp1 різними механізмами, демонструють протипухлинну активність [11].

В експериментах на культивованих клітинах і ксенотрансплантатах пухлин, МТА запобігає експресії генів, що регулюються Sp1 [12, 13]. МТА перешкоджає зв'язуванню Sp1 з G/C-багатими послідовностями в промоторі c-myc, унеможливаючи утворення транскрипційного комплексу та пригнічуючи експресію протоонкогенного c-myc. Зміна зв'язування Sp1 з промоторами генів пов'язана з протипухлинними ефектами, такими як зниження росту клітин, зменшення ангіогенезу та підвищення апоптозу [14].

МТА не лише безпосередньо знижує активність білка Sp1 шляхом прямого зв'язування, а й може індукувати його деградацію через протеасоми.

Sp1 регулює експресію багатьох ангіогенних факторів, включно з VEGF, тоді як МТА здатний пригнічувати експресію генів [15].

Актиноміцети (дактиноміцин (актиноміцин D)) – перший антибактеріальний ЛЗ, у якого була виявлена протипухлинна активність [16]. Вперше хімічна структура молекули актиноміцину D була охарактеризована за допомогою ядерно-магнітного резонансу у 1982 році. Було досліджено, що молекула складається з двох циклічних пептидів ідентичної будови, які з'єднані з центральним хромофором феноксазинової будови [17].

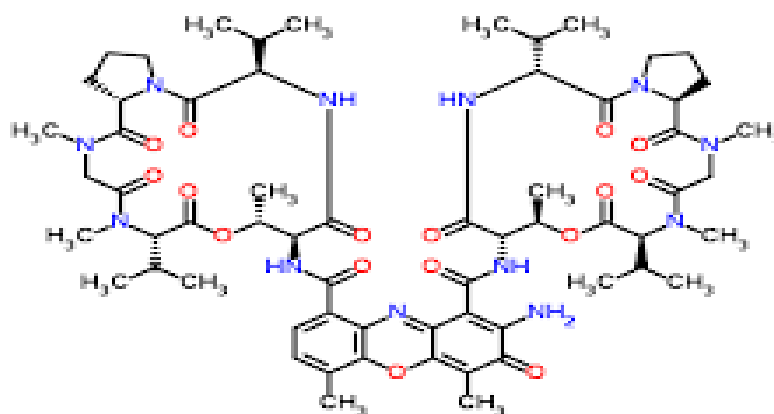


Рис. 1.3. Хімічна структура дактиноміцину (актиноміцину D)

Основний механізм дії дактиноміцину пов'язаний із його взаємодією з ДНК. Дактиноміцин проявляє свою дію, інтеркалюючись у малу борозну подвійної спіралі ДНК [18]. Інтеркаляція означає вставлення молекул між парами основ у структурі ДНК. Цей процес порушує нормальну конформацію ДНК, що є критично важливим для багатьох біологічних функцій, включаючи реплікацію та транскрипцію. Коли дактиноміцин інтеркалується в ДНК, він пригнічує активність РНК-полімерази – ферменту, відповідального за синтез РНК на матриці ДНК [19].

Блокуючи РНК-полімеразу, дактиноміцин фактично зупиняє процес транскрипції. Без синтезу РНК клітини не можуть виробляти білки, необхідні

для їхнього росту та проліферації, що призводить до їхньої загибелі. Це особливо ефективно проти швидко поділяючихся ракових клітин, які потребують постійної та інтенсивної транскрипційної активності для підтримки свого росту. Крім того, дактиноміцин впливає на топоізомеразу II – фермент, який знімає торсійне напруження ДНК під час таких процесів, як реплікація та транскрипція. Інгібуючи топоізомеразу II, дактиноміцин перешкоджає розкручуванню суперспіралізованої ДНК, що ще більше ускладнює процеси реплікації та транскрипції. Цей подвійний механізм підсилює цитотоксичний ефект препарату на ракові клітини [18,19].

До групи комплексних поліпептидів відносять блеоміцин – протипухлинний антибіотик глікопептидної будови, отриманий з бактерій *Streptomyces verticillus*.

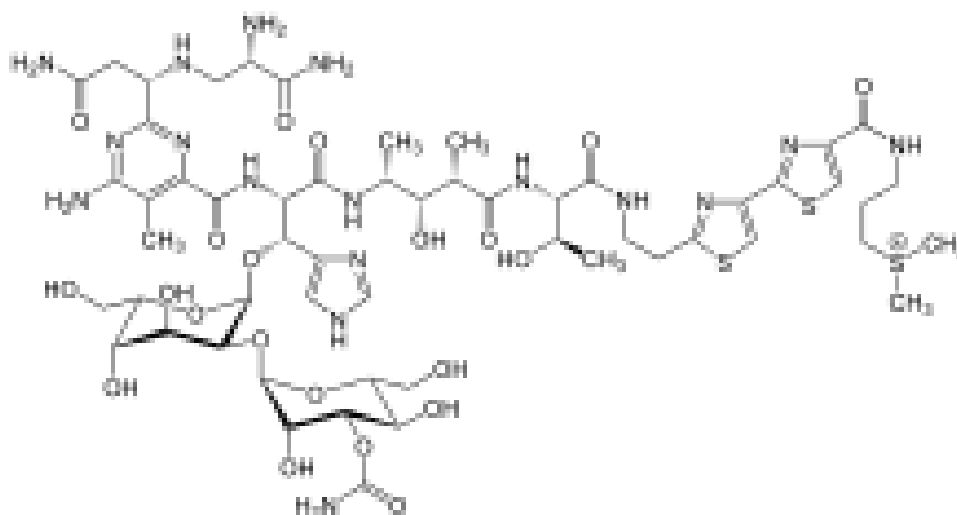


Рис 1.4. Хімічна структура блеоміцину

Блеоміцин має унікальний механізм протипухлинної активності. Препарат зв'язується з ділянками ДНК, багатими на гуанозин-цитозин, за допомогою взаємодії трипептиду "S" і часткової інтеркаляції бітіазольних кілець. Група з п'яти атомів азоту, розташованих у квадратно-пірамідальній конфігурації, зв'язує двовалентні метали, зокрема залізо (активний ліганд) і мідь (неактивний ліганд). Молекулярний кисень, зв'язаний із залізом, може утворювати високоактивні вільні радикали та Fe(III). Вільні радикали

спричиняють одониткові розриви ДНК у зв'язках 3'-4' дезоксирибози, що призводить до утворення вільних основних пропеналів, особливо тиміну. Цитотоксичність блеоміцину специфічна до G2-фази клітинного циклу [20].

Стійкість до блеоміцину у нормальних тканинах пов'язана з наявністю ферменту блеоміцин-гідролази, який належить до цистеїнових протеїназ. Цей фермент активує заміщення кінцевої аміногрупи на гідроксильну групу, що запобігає зв'язуванню заліза і знижує цитотоксичність. Висока чутливість легень та шкіри до токсичності блеоміцину зумовлена низьким рівнем цього ферменту. Проте, рівень гідролази в пухлинних клітинах поки що не показав чіткої кореляції з їхньою чутливістю до препарату.

1.2. Протипухлинні антибіотики в терапії онкологічних захворювань

За останні десятиліття розвиток медицини надав клініцистам можливості до застосування широкого спектру методів лікування онкологічної патології.

На даний момент, існує три основні вектори лікування хворих на рак - це променева терапія, хіміотерапевтичне лікування та хірургічний метод. Варто відзначити, що той чи інший метод не є ключовим у процесі терапії, а лише є однією зі складових комплексу терапевтичних заходів, об'єм яких може відрізнятися від походження, локалізації, стадії, здатності до метастазування пухлини. Розвиток хіміотерапевтичного вектору лікування розпочався після закінчення Другої світової війни, а у 60-70-х роках вже було відомо про цитостатичний вплив деяких хімічних агентів, зокрема й представників групи протипухлинних антибіотиків [35].

Зокрема, після подальших досліджень було виявлено, що певні види пухлин можна вилікувати використанням лише шляхом хіміотерапії, перелік даних пухлин наведено у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Відсоток онкологічних захворювань, які вилікувано лише хіміотерапією

Пухлина	% випадків хвороби, які вилікувано лише хіміотерапією
Загальні дані: при дисемінованих процесах - до 60% при локальних - до 90%	
Лімфома Беркітта	50%
Семінома	90%
Хвороба Годжкіна	80%
Негоджкінські лімфоми (діти)	60%
Дифузна гістоцитарна лімфома	50%
Гостра лімфобластна лейкемія	75%

Сьогодні, хіміотерапевтичний вектор у терапії онкологічних захворювань набув невід'ємного значення у схемах лікування.

Наразі виділяють три основні тактики при застосуванні хіміотерапевтичних препаратів:

1) дисемінація - використання хіміотерапевтичних препаратів у хворих з термінальними стадіями нозології, коли ні хірургічне втручання, ні променева терапія не проявляють значної ефективності [36];

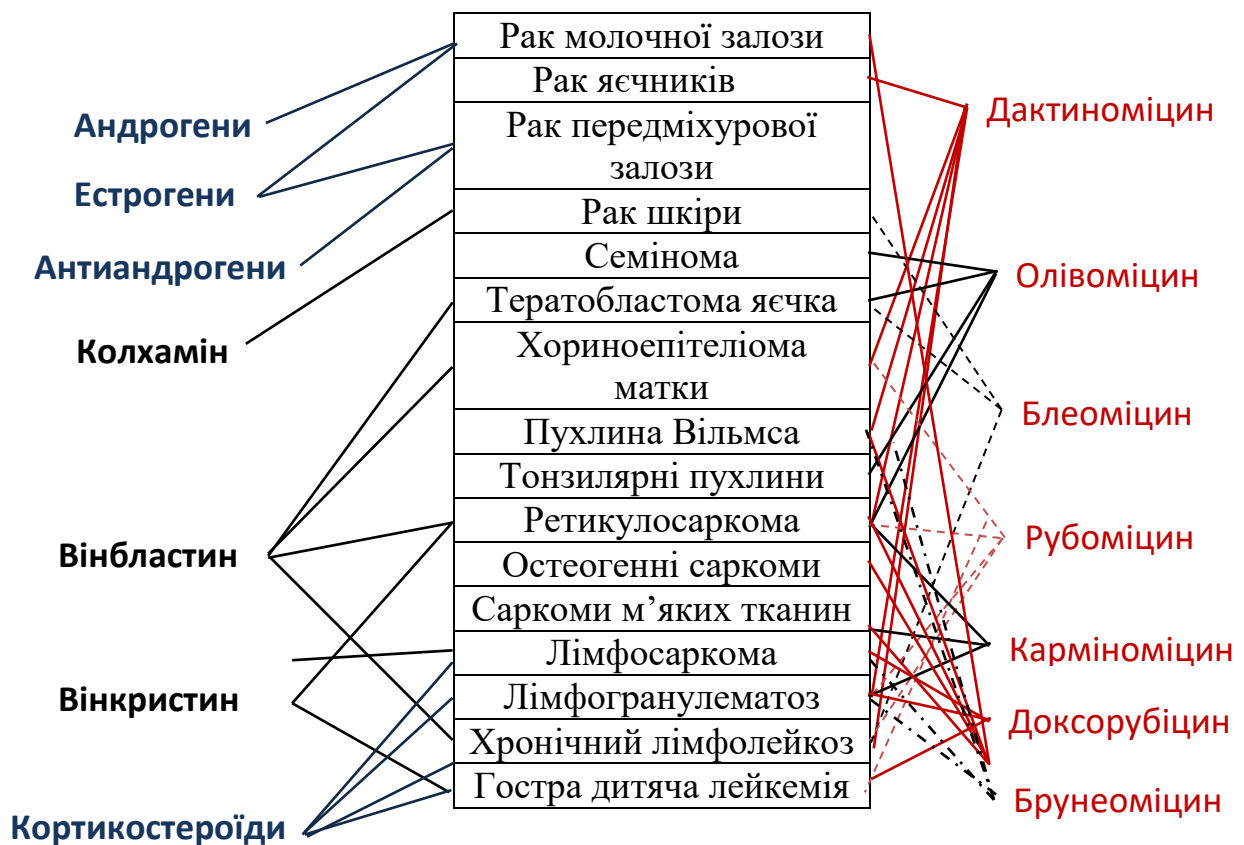
2) ад'ювантна хіміотерапія, принцип якої полягає в тому, що застосування протипухлинних препаратів відбувається після хірургічного втручання (у рідких випадках - перед) для елімінації клінічно не виявлених мікрометастазів, які лишилися після видалення основної пухлини. Фармакокінетика даних засобів потребує розпочинати ад'ювантну якомога раніше після втручання - не пізніше ніж через місяць [37];

3) неад'ювантна хіміотерапія - складна процедура, яка складається з трьох послідовних стадій. На першій стадії проводиться курс хіміотерапії та аналіз її ефективності, на другому етапі проводять радикальне оперативне

втручання або курс променевої терапії, на завершальному етапі – курс ад'ювантної хіміотерапії [38]. Вибір методики залежить від чутливості пухлин до впливу на них цитостатиків.

Основними принципами успішного проведення цитостатичної хіміотерапії протипухлинними антибіотиками є чітке визначення разових доз, оптимальний спосіб і ритм введення препаратів, сталість обраної хіміотерапевтичної схеми (заміни схеми лікування є небажаними через складність процедури та збільшення токсичності хіміотерапії). Дотримання чітко визначених разових доз ППА дозволяє швидко досягти максимальної ефективності терапії, проте при цьому варто враховувати що курсова доза не є фіксованою і може варіюватися в залежності від моменту появи перших проявів побічної дії та загальної переносимості даного препарату хворим.

Згідно досліджень, було виявлено, що у 32% хворих на лімфому Ходжкіна при використанні доксорубіцину у якості препарату I лінії хіміотерапії виражений кардіотоксичний ефект виникав вже після третього введення даного препарату [5, 23]. З часом, найбільш поширеним способом хіміотерапії стала циклова інтермітуюча терапія, тобто застосування коротких циклів терапії з облігатними циклами повторення через індивідуально визначені для кожного пацієнта проміжки часу, які залежать від кінетичних особливостей препарату та від гістохімічної будови пухлини. Збільшення інтервалів між циклами та зниження разових доз препаратів зазвичай призводить до виникнення таких негативних наслідків, як набута резистентність пухлини до хіміотерапії (особливо характерна при застосуванні препаратів групи ППА) та зворотній онкогенез. В останні роки, набута та первинна резистентність пухлин до хіміотерапії набула широкого розповсюдження. Внаслідок порушень у геномі та у процесах генної пластичності (окрема мутації топоізомерази II, котранспортерів OCR1, OTC1), призводить до спотворення фармакокінетичного профілю хіміопрепаратів, що ускладнює проведення цитостатичної хіміотерапії та знижує індекс виживаності пацієнтів [39].



Умовні позначення: ■ - протипухлинні антибіотики; ■ - гормональні та антигормональні препарати; ■ -препарати групи алкалоїдів;

Схема 1. Блок-схема застосування протипухлинних препаратів

Згідно рекомендацій ВООЗ, виділено чотири ступеня розвитку стану пацієнта після проходження хіміотерапії [40]:

- 1) Часткова регресія – поодинокі або генералізовані зменшення розміру зареєстрованих конгломератів (конгломерат – це основна пухлина та метастази) на 50% і більше;
- 2) Повна (тотальна) регресія – зникнення усіх зареєстрованих конгломератів;
- 3) Прогресування – поодинокі або генералізовані збільшення розміру зареєстрованих конгломератів на 25% і більше або поява нових утворень;

4) Стабілізація (плато) – зменшення розміру зареєстрованих конгломератів на 50% і менше або збільшення зареєстрованих конгломератів не більше ніж на 25%;

Отже, роль групи ППА у цитостатичній хіміотерапії в останні роки значно зросла. Це зумовлено збільшеною вибірковістю дії даних препаратів на пухлинні клітини, кращою переносимістю даних препаратів пацієнтами та зниженням різкості виникнення побічних ефектів, проте, токсичність кожного препарату з групи ППА має свої особливості та їхня побічна дія з часом може призвести до смерті від віддалених наслідків.

1.3 Побічні ефекти протипухлинних антибіотиків

Хіміотерапія злоякісних новоутворень має широкий спектр побічних ефектів, які залежать від типу застосованих препаратів. Найпоширеніші хіміопрепарати в основному впливають на клітини організму, як швидко діляться, зокрема на клітини крові та клітини слизових оболонок ротової порожнини, шлунку, кишківнику, статевих органів.

Побічні ефекти групи ППА поділяють на загальні, які характерні для всіх представників даної групи, та на специфічні. Загальними побічними ефектами протипухлинних антибіотиків є диспептичні явища (нудота, блювота, діарея), гематотоксичність (міелосупресія, апластична анемія), гонадотоксичність, стоматит, мукозит, еритема, екзема [2,21,22].

Специфічними побічними ефектами є гепатотоксичність (дактиноміцин, мітоцин С), легенева токсичність, гіперпігментація шкіри, долонно-підшовний синдром (блеоміцин), кардіотоксичність (антрацикліни) [23,24].

Згідно даних Smith LA, Cornelius VR, кардіотоксичність є найнебезпечнішим і найбільш вивченим побічним ефектом антрациклінів, який виникає у 57% випадках [3, 25]. Застосування антрациклінів обмежується через багатofакторну, важку, дозозалежну та необоротну кардіотоксичність, що може призвести до кардіоміопатії, шлуночкової

дисфункції, синдрому перикардиту-міокардиту, аритмії та серцевої недостатності [25].

Таблиця 1.2

Основні побічні ефекти протипухлинних антибіотиків*

ППА	Побічні ефекти					
	Диспептичні явища	Гематотоксичність	Онкогенез	Гонадотоксичність	Кардіотоксичність	Респіраторна токсичність
Антрацикліни	+++	++++	+++	+	++++	++
Ауреолати	+	+	++	+++	+	+
Актиноміцети	+++	+	++	±	+	++
Комплексні поліпептиди	++	+++	+	±	++	+++

*Таблицю сформовано згідно даних додатку VigAccess від ВООЗ

Гостра форма характеризується аномальними електрокардіографічними змінами, такими як аритмії та зміни зубців ST і T. Гостре пошкодження міокарду може призвести до «синдрому перикардиту-міокардиту», який починається через кілька днів після проведення хіміотерапії та характеризується важкими порушеннями проведення імпульсів і застійною серцевою недостатністю. У довгостроковій перспективі застосування антрациклінів може спричинити хронічну, кумулятивну, дозозалежну токсичність, що прогресує до застійної серцевої недостатності.

На жаль, окрема терапія для полегшення антрациклін-індукованої кардіотоксичності відсутня, і трансплантація серця є єдиним варіантом для пацієнтів з важкими симптомами. Пацієнти із захворюваннями серця або факторами ризику (зайва вага, цукровий діабет, похилий вік, хвороби крові), часто виключаються зі схем лікування антрациклінами [26].

Молекулярні механізми антрациклінзалежної кардіотоксичності практично такі ж, як і дії препарату на пухлини,, а саме: інтеркаляція ДНК, інгібування топоізомерази II, індукція процесу окислювального стресу, вироблення запальних цитокінів, активізація апоптозу, початок процесу мітохондріальної дисфункції та вироблення Ca^{2+} дисгомеостаз. Специфічні фактори підвищують токсичність по відношенню до серця.

Аномальний гомеостаз Ca^{2+} особливо важливий для природи скорочувальної діяльності серця, яка критично залежить від даного катіону. Антрацикліни порушують регуляцію експресії та/або функції Ca^{2+} каналу L-типу, ріанодинових рецепторів (RyR), сорцину, АТФ-аза сарко/ендоплазматичного ретикулуму (SERCA) і дисрегулює потоки мітохондріального кальцію: це призводить до кардіоміоцитарного перевантаження катіонами Ca^{2+} , підвищення діастолічної концентрації кальцію, а також до зниження амплітуди переходів Ca^{2+} і, в цілому, до порушення скоротливої функції серця.

Крім того, антрацикліни збільшують виробництво радикалів: це, з одного боку, призводить до порушення скорочувальної функції серця, а з іншого боку, знижує експресію RyR, SERCA та фосфоламбану [27, 3].

Багато досліджень показують, що перенавантаження серцевих мітохондрій катіонами Ca^{2+} та їх подальша дисфункція може бути основною причиною аритмій. Варто відзначити, що доксорубіцин у найбільшій мірі серед антраглікозидів індукує вивільнення цитохрому C з мітохондрій кардіоміоцитів, тим самим пригнічуючи процес мітохондріального дихання, призводячи до втрати АТФ, апоптозу та загибелі даних клітин.

Хіміоасоційований туморогенез є можливим довгостроковим побічним ефектом, при проведенні хіміотерапії і сприяє виникненню раку молочної залози, остео- та міосаркоми, гострого мієлоцитарного лейкозу (ГМЛ) та промієлоцитарного лейкозу. Туморогенез характерний для антраглікозидів, актиноміцетів та комплексних поліпептидів. Хіміоасоційований ГМЛ є дуже агресивним, розвивається з короткою (1–3 роки) латентністю та з поганим

прогнозом: вони зазвичай пов'язані з транслокаціями хромосом на ділянці 11q23 або 21q22, включаючи MLL1 та AML1/CBFA2/RUNX1 відповідно [24]. Виникнення даних типів пухлин зумовлене з мутацією серії механізмів, серед яких критичні порушення у відновленні подвійних розривів ланцюгів в результаті захоплення топоізомерази II і витіснення гістону H2AX [28].

Найбільш серйозним побічним ефектом блеоміцину є респіраторна токсичність, яку часто називають блеоміциновою легеневою токсичністю (БЛТ). БЛТ часто призводить до легеневого фіброзу, хронічного та незворотного захворювання з несприятливим прогнозом. Під час обсервації розвитку легеневого фіброзу інфільтрація запальних клітин у легеневі ендотеліальні клітини спостерігається через тиждень після впливу блеоміцину, а фібротичні зміни з гіперколагенозом з'являються через три тижні після впливу блеоміцину.

Щодо інших змін, то вони включають підвищену експресію фіброгенних медіаторів у ендотеліальних клітинах, після терапії блеоміцином, а саме: трансформуючого фактору росту (TGF)-бета, фактору росту сполучної тканини та фактору росту, що походить із тромбоцитів (PDGF)-C.

Крім того, рівень простагландину I₂ і оксиду азоту (NO), які індукуються тхаксігаргіном і є вазодилаторами, знижується в ендотеліальних пневмоцитах, що зазнали впливу блеоміцину. Таким чином, введення блеоміцину, викликає функціональні зміни в ендотеліальних клітинах легенів, що призводить до ушкодження дихальної системи, хоча точний механізм цих змін не повністю зрозумілий [29].

Інші побічні реакції є типовими для ППА та включають лихоманку, озноб, запаморочення, біль у грудях і задишку. Менш серйозні реакції включають зміни пігментації шкіри, свербіж, гіпогевзію, висип, нудоту, блювання та втрату ваги. Деякі з цих симптомів, здається, корелюють із реакцією гіперчутливості [30].

Дактиноміцин, крім загальних побічних ефектів, може виявляти такі специфічні ефекти, як виражена вазотоксичність з потенційною екстравазацією під час введення препарату, що може викликати некротизуючий дерматит та глибокі некротичні ураження тканин. Варто зазначити, що дактиноміцин є особливо небезпечним для тих, хто проходив променеву терапію, або переніс променеву хворобу - у даної когорти пацієнтів характерним є виникнення “синдрому радіаційного дерматиту” (Radiation Recall Dermatitis), що проявляється у виникненні посиленого запалення та почервоніння у тих місцях, які раніше піддавалися впливу радіаційного опромінення [31,32,17,19].

Варто також відзначити характерний токсичний вплив препарату на гепатобіліарну систему, який проявляється шляхом виникнення венозно-оклюзійної хвороби печінки (VOD) - важкого ускладнення дактиноміцинової хіміотерапії, яка характеризується гепатомегалією, жовтяницею, асцитом, підвищенням рівня трансаміназ та білірубіну.

Гепатотоксичний ефект зумовлений пошкоджуючим впливом препарату на ендотелій судин печінки, пошкодження даних клітин призводить до підвищення судинної проникності, утворення мікротромбів та виникнення синдрому облітеруючого ендофлебіту.

Закупорення судин сприяє порушенню мікроциркуляції у печінці та надмірній активації клітин Іто (синонім - зірчасті клітини), які, продукуючи колаген, провокують виникнення фіброзу. Крім того, відбувається пришвидшений апоптоз гепатоцитів внаслідок швидкого зростання концентрації вільних радикалів, яке зумовлене дактиноміцином.

Отже, сукупність даних факторів, включаючи й генопригнічуючий ефект дактиноміцину - призводить до виникнення VOD, яка, при відсутності належної терапії може призвести до токсичну цирозу печінки та до смерті пацієнта від віддалених наслідків терапії дактиноміцином [33, 34].

Таким чином ППА є високоефективними препаратами, однак мають низку серйозних ПР.

Висновки до розділу 1

1. Протипухлинні антибіотики – велика група препаратів, різної хімічної будови, які проявляють високий рівень цитостатичної активності, внаслідок пригнічення нуклеїнових кислот в організмі.
2. Аналіз сучасної літератури свідчить про те, що існує медико-соціальна проблема розповсюдженості онкологічних захворювань в Україні, і відповідно пошуку найбільш дієвих цитостатичних препаратів.
3. Серед протипухлинних засобів виділяють групу протипухлинних антибіотиків, які застосовуються не часто, внаслідок високої специфічності їх застосування та частого виникнення ПР.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі нашого дослідження було проаналізовано наявність препаратів групи протипухлинних антибіотиків на фармацевтичному ринку України.

На другому етапі дослідження було проаналізовано випадки побічних реакцій при застосуванні протипухлинних антибіотиків за період 2015-2024 рр.

Для аналізу було обрано 1303 карта-повідомлення про випадки побічних реакцій (ПР) препаратів групи L01 Антинеопластичні засоби в Україні за 2015-2024 роки, з яких було відібрано 80 карт-повідомлень про випадки побічних реакцій за підгрупою L01 D Цитотоксичні антибіотики та споріднені речовини.

Інформацію про випадки ПР зібрано відповідно до чинного законодавства (наказ Міністерства охорони здоров'я України №898 (зі змінами) від 27.12.2006 р. «Про затвердження порядку здійснення фармаконагляду» та наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2016 № 996 "Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України") [46,47,48].

Інформацію про випадки побічних реакції/відсутність ефективності (ПР/ВЕ) було отримано з Державного експертного центру МОЗ України з залученням даних автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ).

Об'єктом дослідження були випадки побічних реакцій (ПР) препаратів, які згідно класифікації АТС відносять до групи – L01D Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати [49].

Із дослідження було виключено повторні повідомлення та невалідні повідомлення. Кожне повідомлення про випадки ПР містило: торговельну назву препарату (препаратів), який міг стати причиною даного ускладнення,

короткий опис ПР або відомості про неефективність лікування, результат ПР, оцінку її серйозності, а також ступінь причинно-наслідкового зв'язку між описаною реакцією та прийомом препарату. відповідно до чинних класифікацій [50].

Кодування випадків ПР за системно-органими класами проводили згідно Медичного словника для нормативно-правової діяльності MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), який є міжнародним стандартом кодування з безпеки ліків. Словник MedDRA з класифікації небажаних реакцій схвалено Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог щодо реєстрації лікарських засобів для медичного застосування (ICH). MedDRA використовується в США, країнах ЄС, Азії). Використання кодувань системи MedDRA є обов'язковим при складанні періодичних звітів з безпеки ліків, що оновлюються (англ. PSUR), оновлюваних звітів з безпеки, розроблюваних препаратів [51].

Моніторинг ПР засобів групи L01 D Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати було проведено за наступними показниками:

- на основі даних карт-повідомлень про випадки ПР/ВЕ по Україні оцінити кількість випадків побічних реакцій препаратів групи L01 D;
- розподілити дані випадки за типом ПР на серйозні/несерйозні;
- проаналізувати кількість побічних реакцій кожного препарату групи ППА відповідно до його міжнародної непатентованої назви; лікарської форми, країни – виробника,
- оцінити вікові та статеві особливості проявів ПР препаратів групи L01 D та встановити основні показання до застосування (згідно МКХ-10);
- проаналізувати побічні реакції препаратів групи L01 D за системою MedDRA.

Визначення типу ПР (серйозні, несерйозні; реакції типу А (дозозалежні та токсичні ПР), реакції типу В (алергічні реакції), реакції типу С (розвиваються в результаті тривалої терапії) та D (відтерміновані у часі)

проводили згідно відповідних наказів МОЗ та рекомендацій ВООЗ [43].

Висновки до розділу 2

1. На першому етапі нашого дослідження було проаналізовано наявність препаратів групи протипухлинних антибіотиків на фармацевтичному ринку України.

2. На другому етапі дослідження було проаналізовано випадки побічних реакцій при застосуванні протипухлинних антибіотиків за період 2015-2024 рр. за підгрупою L01 D Цитотоксичні антибіотики та споріднені речовини.

3. Дані дослідження дозволять визначити та систематизувати ПР препаратів підгрупи L01 D та розробити рекомендації щодо їх попередження або корекції.

РОЗДІЛ 3

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів групи протипухлинних антибіотиків, зареєстрованих в Україні

Станом на 04.03.2025 року в Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстровано 14921 ЛЗ, з яких 4604 вітчизняного виробництва та 10317 іноземних. 1 засіб відносять до групи L01D А Актиноміцини, 28 до групи L01D В Антрацикліни та споріднені сполуки та 3 засоби до групи L01D С Інші цитотоксичні антибіотики.

Таблиця 3.1.

Зареєстровані в Україні ППА

Міжнародна непатентована назва препарату	Препарат	Субстанція	In bulk	Усього
Блеоміцин	3	0	0	3
Дактиноміцин	1	0	0	1
Доксорубіцину гідрохлорид	10	0	0	10
Даунорубіцину гідрохлорид	6	0	0	6
Епірубіцину гідрохлорид	8	0	0	8
Ідарубіцину гідрохлорид	2	0	0	2
Мітоксантрон	2	0	0	2
Усього	32	0	0	32

Згідно даних таблиці 3.1., всього в Україні зареєстровано 32 препарати групи протипухлинних антибіотиків, з яких жодної субстанції та препаратів In bulk. Серед препаратів найбільша кількість припадає на доксорубіцину гідрохлорид (10 препаратів), що становить 31,25% від усіх зареєстрованих препаратів групи ППА, далі за кількістю йдуть препарати з епірубіцину гідрохлориду (8 препаратів) та даунорубіцину гідрохлориду (6 препаратів), доля яких становить 25% та 18,75% відповідно (рис. 3.1.).

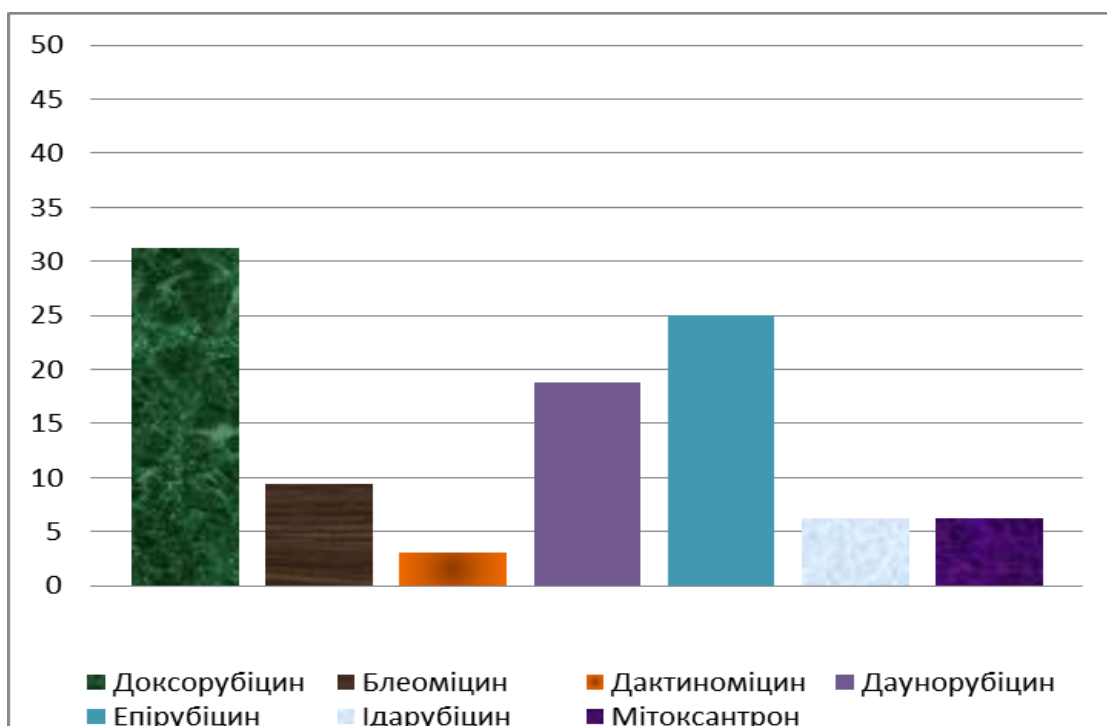


Рис. 3.1. Розподіл зареєстрованих препаратів групи ППА (%) за міжнародними непатентованими назвами препаратів

У табл. 3.2 та рис. 3.2 наведено дані щодо розподілу зареєстрованих в Україні препаратів групи ППА за країною-виробником.

Найбільша кількість зареєстрованих в Україні препаратів групи ППА вироблено в Індії та в Італії (по 11 препаратів). Вітчизняних препаратів групи ППА всього 1, препаратів вироблених у інших країнах ЄС -9.

Таблиця 3.2.

**Розподіл зареєстрованих в Україні препаратів групи ППА за
країною-виробником**

Міжнародна непатентована назва	Україна	Індія	Італія	Країни ЄС	Усього
Блеоміцин	1	2	0	0	3
Дактиноміцин	0	0	0	1	1
Доксорубіцину гідрохлорид	0	6	2	2	10
Даунорубіцину гідрохлорид	0	0	6	0	6
Епірубіцину гідрохлорид	0	3	1	4	8
Ідарубіцину гідрохлорид	0	0	2	0	2
Мітоксантрон	0	0	0	2	2
Усього	1	11	11	9	32

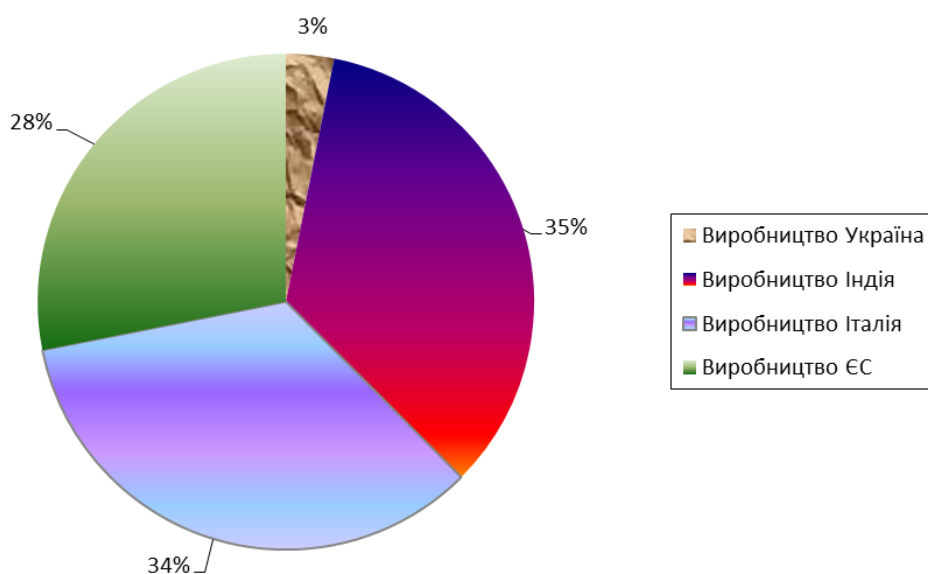


Рис. 3.2. Доля вітчизняних та іноземних препаратів групи ППА (%), зареєстрованих в Україні

Розподіл препаратів групи ППА наведено на рис.3.3. Як видно з представлених даних найбільша кількість зареєстрованих препаратів припадає на антраглікозиди. На другому місці знаходяться комплексні поліпептиди.

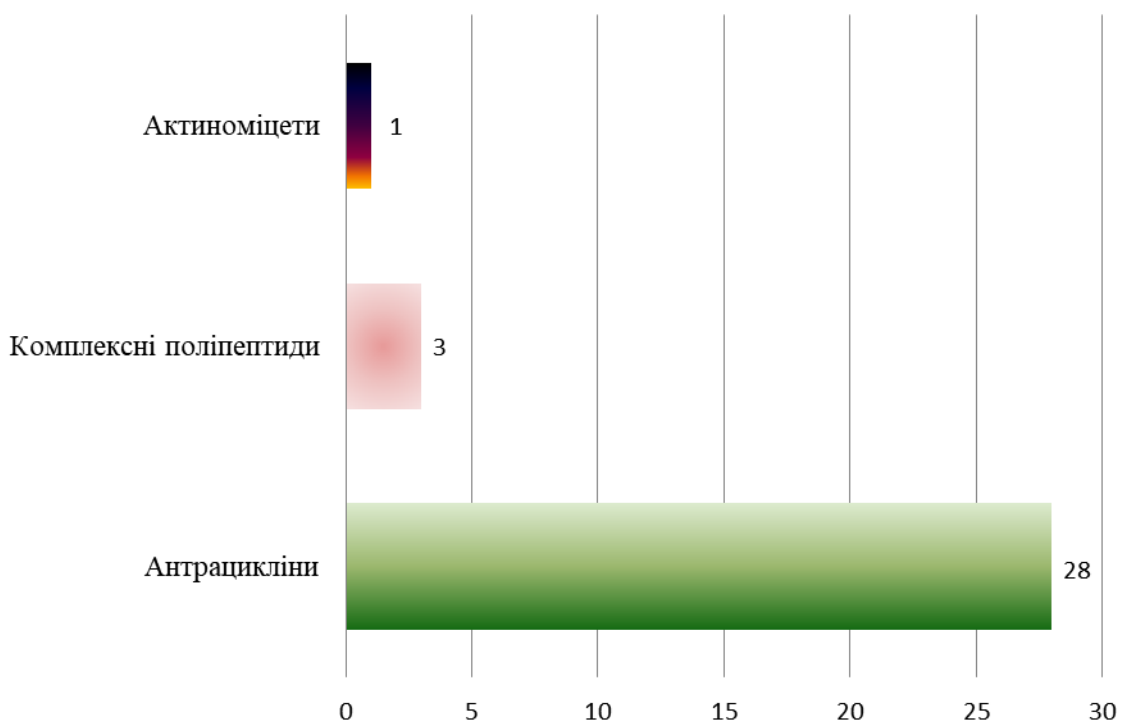


Рис. 3.3. Розподіл ППА за підгрупами.

Отже, аналізуючи вищевказане, можна зробити висновок про те, що більшість ППА які представлені на фармацевтичному ринку України, відносяться до антрациклінів, а саме до доксорубіцину.

3.2. Аналіз кількості повідомлень про побічні реакції протипухлинних антибіотиків в Україні за 2015-2024 рр.

За 2015-2024 роки до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» надійшло 218949 валідних карт-повідомлень про випадки ПР ЛЗ. З них 1303 (0,6%) від усіх випадків становили ПР протипухлинних засобів, у тому числі 80 (6,14%) були ПР групи ППА. Дана інформація наведена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Кількість валідних карт-повідомлень про випадки ПР ЛЗ за фармако-
терапевтичною групою L01**

Кількість валідних карт-повідомлень про випадки ПР ЛЗ			
Рік	Загальна кількість валідних карт- повідомлень про випадки ПР ЛЗ	Загальна кількість валідних карт- повідомлень про випадки ПР ЛЗ за фармакотерапевтичною групою L01 Антинеопластичні засоби	За підгрупою L01 D Цитотоксичні антибіотики та споріднені речовини
2024	15829	211	3
2023	18888	155	3
2022	19697	112	2
2021	24990	145	3
2020	16990	78	3
2019	26370	109	13
2018	23561	108	10
2017	26056	124	8
2016	24320	121	16
2015	22248	140	19
Усього	218949	1303	80

Згідно наведених у таблиці даних, ми бачимо значне зниження кількості поданих карт у 2020 році (16990) у порівнянні з попередніми роками.

Вочевидь це пов'язано з карантинними обмеженнями, спрямованими на подолання пандемії COVID-19. Не дивлячись на відповідні нормативно-правові акти, зокрема на Постанову Кабінету Міністрів України від 11 березня 2020 р. № 211 «Про запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» та Постанову Кабінету Міністрів України від 4 травня 2020 р. № 332 «Про внесення змін до пункту 8 постанови Кабінету Міністрів України від 11 березня 2020 р. № 211», в Україні на період карантину було заборонено закладам охорони здоров'я проведення планових заходів з госпіталізації та планових операцій (крім надання ургентної допомоги, надання медичної допомоги внаслідок ускладненого перебігу вагітності та пологів, допомоги вагітним, роділлям, породіллям, новонародженим; онкохворим) [41, 42], кількість поданих карт-повідомлень щодо препаратів групи L01, які не підпадають під обмеження, наведені у даних нормативно-правових актів, також була знижена.

Наступним етапом аналізу став розподіл надходження інформації про ПР ППА за міжнародними непатентованими назвами. Результати наведено у табл.3.4.

Встановлено, що найбільша кількість карт-повідомлень про ПР ППА відноситься до ПР доксорубіцину. За 2015-2024 рр. ПР препарату склали 77,5 % усіх ПР ППА за цей період, найбільша кількість карт-повідомлень щодо ПР доксорубіцину було отримано у 2015 році - 14, що складає 17,5% від усіх ПР ППА за період.

На долю інших ППА прийшлося 22,5% ПР. На дауноміцин та дактиноміцин починаючи з 2017 року повідомлень не надходило, що пов'язано зі зменшенням кратності застосування даних препаратів. На ідарубіцин повідомлень про ПР не надходило взагалі.

Таблиця 3.4.

**Розподіл надходження інформації про ПР ППА за міжнародними
непатентованими назвами**

Міжнародна непатентована назва препарату	Кількість від усіх карт-повідомлень групи L01 Антинеопластичні засоби									
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Доксорубіцин	14	11	7	10	11	2	3	2	1	1
Епірубіцин	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Блеоміцин	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Мітоксантрон	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0
Даунорубіцин	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Дактиноміцин	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ідарубіцин	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ці дані узгоджуються з вищенаведеною інформацією про структуру ринку ППА в Україні де також переважають препарати доксорубіцину (див. табл. 3.1.).

Розподіл ФХ, які викликали ПР в залежності від країни-виробника, наведено на рис. 3.4.

Встановлено, що найбільше випадків ПР ППА зареєстровано при використанні препаратів виробництва Індії та виробництва Італії (рис.3.4). На нашу думку, це обумовлено тим, що на долю ППА виробництва Індії та виробництва Італії приходить 68,75% усіх зареєстрованих в Україні ППА.

Варто відзначити, що препарати індійського виробництва є значно дешевшими за препарати виробництва країн ЄС (зокрема Італії).

Все це робить препарати даного виробництва більш доступнішими для населення України, але і підвищує ризик виникнення побічних реакцій.

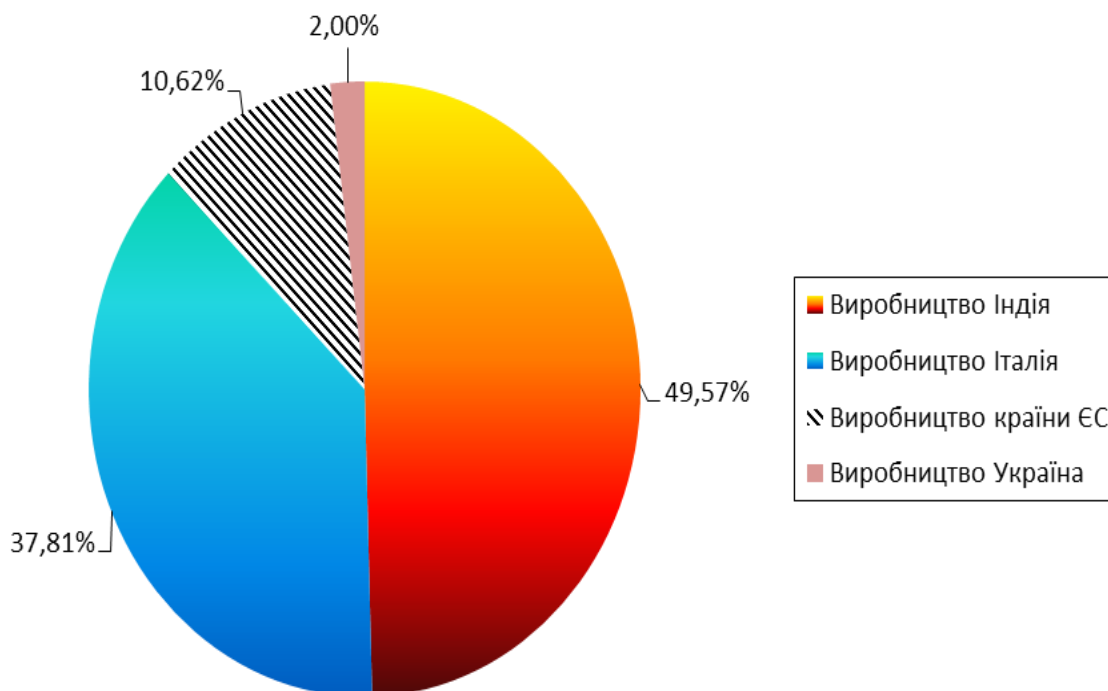


Рис. 3.4. Розподіл ППА, які викликали ПР в залежності від країн-виробників

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення вікового діапазону пацієнтів, що мали ПР/ВЕ при застосуванні ППА. Результати наведено в табл. 3.5.

Результати, отримані внаслідок аналізу даних, вказують на те, що максимум ПР ППА прийшовся на віковий діапазон 40-49 років (за період 2015-2019) та на віковий діапазон 50-59 років (за період 2020-2024). Дана вікозалежність пов'язана зі специфікою контингенту пацієнтів та онкодемографічними показниками тих нозологій, у терапії яких застосовується дана група препаратів. Також варто відзначити значне зниження (у 4,7 разів) надходження валідних карт-повідомлень за період 2020-2024, що ми пов'язуємо з пандемією COVID-19, початком широкомасштабних бойових дій, внаслідок чого знизилася як кратність застосування даної групи ЛЗ так і знизився локальний рівень фармаконагляду.

Була з'ясована чітка гендернозалежність ПР ППА, про що свідчать такі показники: у жінок ПР спостерігались за період 2015-2019 у 2,47 рази частіше, ніж у чоловіків, а за період 2020-2024 – у 6(!) разів частіше, ніж у чоловіків.

Таблиця 3.5

Віковий діапазон пацієнтів, що мали ПР/ВЕ ППА у закладах охорони здоров'я за 2015-2024 рр.

Віковий діапазон пацієнтів з ПР ППА	2015-2019			2020-2024		
	Чоловіки	Жінки	Усього	Чоловіки	Жінки	Усього
До 18 років	0	2	2	0	1	1
18-25 років	2	4	6	0	2	2
26-30 років	1	5	6	0	2	2
31-39 років	5	11	16	1	2	3
40-49 років	4	14	18	0	2	2
50-59 років	6	9	15	0	3	3
60-69 років	1	1	2	1	0	1
70-79 років	0	1	1	0	0	0
80 років та старше	0	0	0	0	0	0
Усього карт- повідомлень	19	47	66	2	12	14

Отже, можна зробити висновок про те, що ПР ППА мають чітко виражений як вікозалежний, так і гендерозалежний характер.

3.3. Моніторинг побічних реакцій ППА в залежності від їх типу

В результаті моніторингу 66 карт-повідомлень про випадки ПР ППА за 2015-2019 рр. та 14 карт за 2020-2024 рр., встановлено, що при використанні препаратів даної групи серйозних ПР зареєстровано не було. Також з'ясовано, що усі ПР відносились до передбачених ПР (характер та прояви ПР відповідають інструкції до медичного застосування) [43].

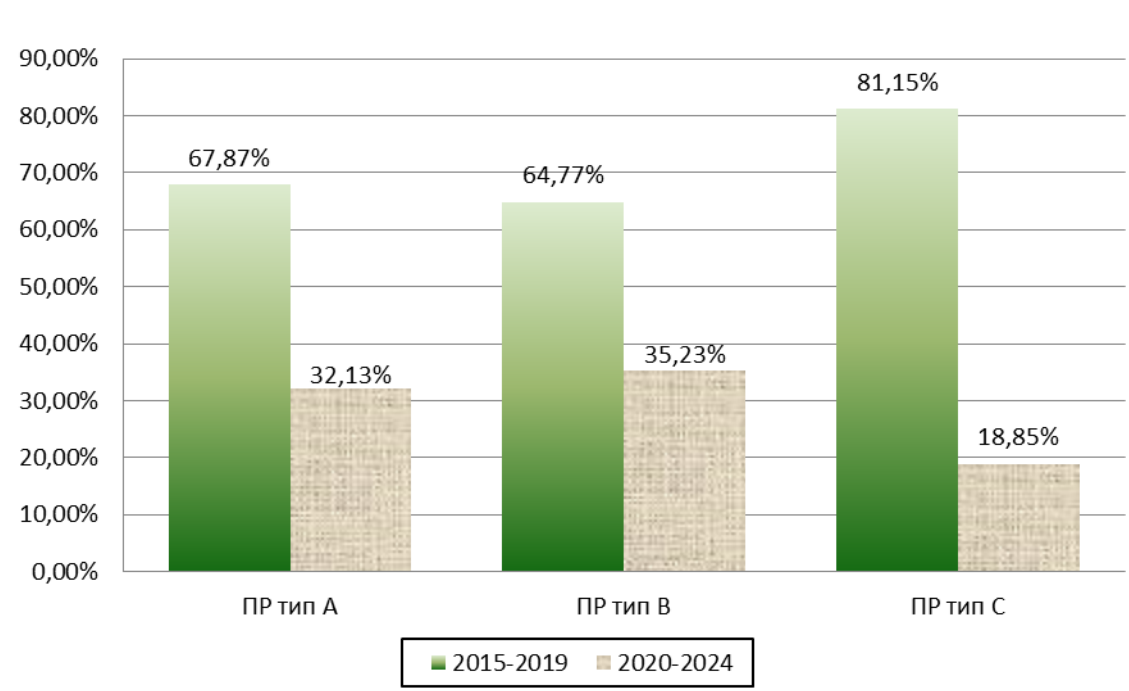


Рис.3.5. Розподіл карт-повідомлень про випадки побічних реакцій ФХ за типом побічної реакції (%) у лікувально-профілактичних закладах України за періоди 2015-2019 та 2020-2024 рр.

Глибокий аналіз карт-повідомлень про випадки ПР ППА за період 2015-2019 і за період 2020-2024 показав (рис. 3.5.), що 50,4%-52,18% ПР ППА відноситься до ПР типу С (розвиваються в результаті тривалої терапії) тоді як до ПР типу А (дозозалежні та токсичні ПР) відносяться 42,4%-43,8% а до типу В (дозонезалежні, імуноалергічні ПР ЛЗ) відноситься 6,01%-7,54% випадків. [43].

3.4. Частотний аналіз випадків побічних реакцій протипухлинних антибіотиків в залежності від захворювання

Подальший етап нашого дослідження включив аналіз нозологічних одиниць, при лікуванні яких за допомогою ППА виникли ПР. Результати дослідження наведені в табл. 3.6 та рис. 3.6.

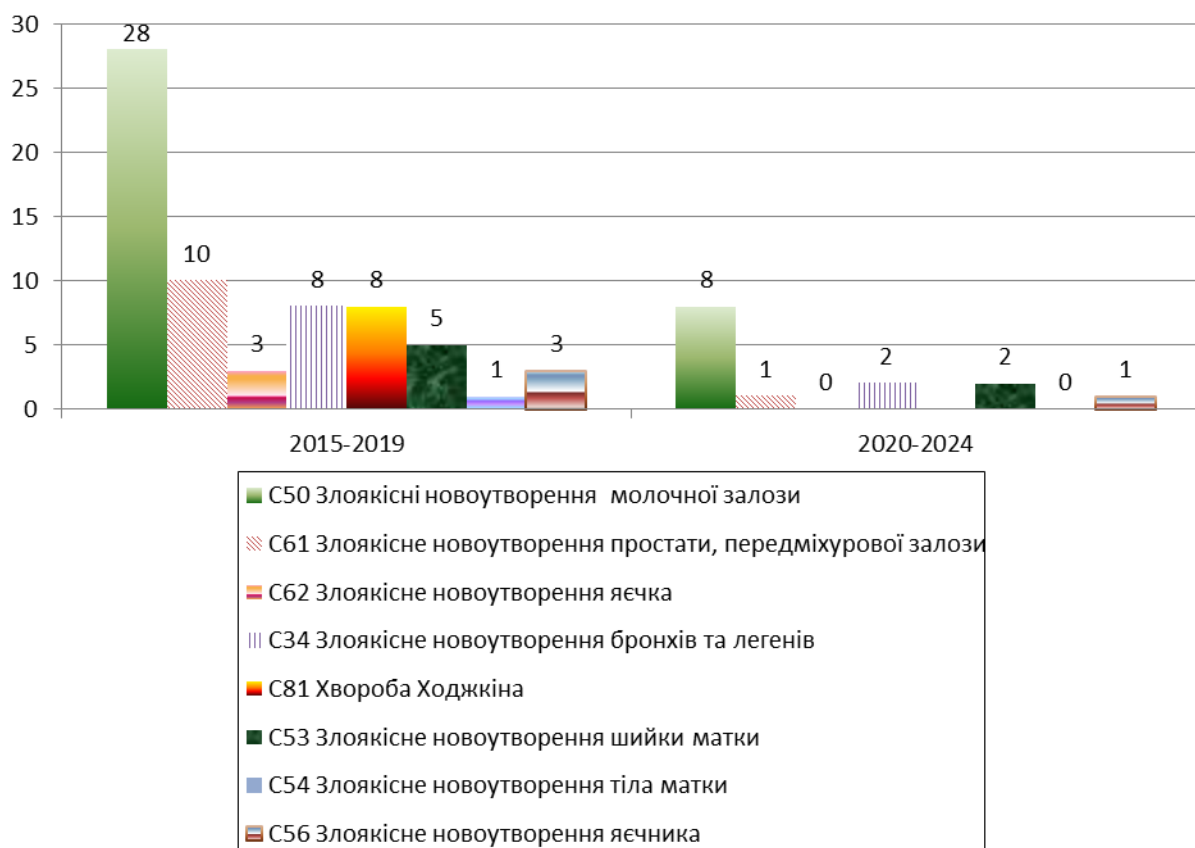


Рис.3.6. Захворювання, при лікуванні яких спостерігались більш часті випадки побічних реакцій ППА

Згідно даних дослідження, усі призначення ППА при лікуванні вищевказаних захворювань відповідають чинним протоколам лікування.

Згідно даних рис 3.6. та табл. 3.6., найбільша кількість карт повідомлень про ПР ППА спостерігалась при лікуванні хворих на злоякісне новоутворення молочної залози, передміхурової залози, легень та хворобу Ходжкіна.

При інших захворюваннях ПР ППА носили поодинокий характер. Вірогідно те що такий розподіл ПР обумовлений доцільністю та частотою призначень ППА при певних нозологічних формах.

Таблиця 3.6.

Захворювання при лікуванні яких спостерігались ПР ППА у лікувально-профілактичних закладах України за період 2015-2019 рр. та за період 2020-2024 рр.

Захворювання за шифром за МКХ-10	2015-2019 рр.	2020-2024 рр.
C50 Злоякісне новоутворення молочної залози	28	8
C61 Злоякісне новоутворення простати, передміхурової залози	10	1
C62 Злоякісне новоутворення яєчка	3	0
C34.8 Ураження бронхів та легенів, яке виходить за межі однієї і більше вищезгаданих локалізацій	2	1
C34.2 Злоякісне новоутворення передньої долі бронха або легені	3	0
C34.0 Злоякісне новоутворення головного бронха	3	1
C81 Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз)	8	0
C53.0 Злоякісне новоутворення внутрішньої частини каналу шийки матки	2	2
C53.1 Злоякісне новоутворення зовнішньої частини каналу шийки матки	3	0
C54.1 Злоякісне новоутворення ендометрія	1	0
C56 Злоякісне новоутворення яєчника	3	1

Дані щодо тривалості використання ФХ до початку виникнення ПР наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Тривалість терапії ППА до початку виникнення побічних реакцій

Тривалість терапії ППА до початку ПР	2015-2019 рр.	2020-2024 рр.
12 годин	3	1
1 день	2	2
3 дні	3	1
7 днів	6	0
10 днів	5	0
14 днів	9	1
21 день	21	4
90 днів	11	3
Триває досі	6	2

Наведена у табл. 3.7 інформація свідчить про те що ПР ППА у більшій мірі у більш віддалений проміжок застосування терапії. 48,5% ПР виникало за період 21-90 днів використання препаратів у період 2015-2019 та 50% у період 2020-2024. На нашу думку, такі показники виникнення побічних реакцій зумовлені високоспецифічністю способу застосування та дозування препаратів даної групи. Варто відмітити те, що як монотерапію ППА використовували у 28% випадків, у 72% випадках ППА використовували у складі комплексної терапії.

Наступним етапом наших досліджень стало вивченні проявів ПР ППА в залежності від препарату.

Встановлено, що після застосування ППА загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату проявлялися у вигляді злоякісної гіпертермії, судом, виникнення зон некрозу у місці введення, почервоніння, біль за ходом введення .

Таблиця 3.8

**Прояви побічних реакцій при застосуванні протипухлинних
антибіотиків**

	Доксо- рубі- цин	Епіру- біцин	Блео- мі- цин	Мітокс- антрон	Дауно- міцин	Дак- тин- оміц- ин	Ідаруб- іцин	Усьо- го
Кількість препаратів	10	8	3	2	6	1	2	32
Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату	8	1	1		1			11
Анемія	3			1				4
Кардіотоксичність	18	2		3	1	1		25
Алопеція	14	1				1		16
Гематурія	4							4
Нефропатія	2							2
Анафілаксія	1							1
Висип	2							2
Свербіж	3							3
Нудота	2		2					4
Фотосенсибілізація шкіри	4	1						5
Аменорея	1			1	1			3
Усього	62	5	3	5	3	2		80

Ці реакції відносяться до гіперчутливості негайного типу, виникали при використанні більшості препаратів та є передбаченими. Серед інших алергічних реакцій зустрічалися свербіж, висип та одна рідкісна побічна реакція - анафілаксія.

З боку серцево-судинної системи спостерігалася найбільша кількість зареєстрованих епізодів ПР у вигляді кардіотоксичності (25 випадків), яка характеризується виникненням синусової тахікардії, вентрикулярної екстрасистолії, синдрому перикардиту/міокардиту та атріовентрикулярною блокадою. Варто відмітити що дані ПР виникали в основному у проміжок 21-90 діб з початку застосування ППА.

Серед порушень з боку шлунково-кишкового тракту було відмічено випадки нудоти (4 епізоди). Що є передбачуваним, оскільки дані препарати мають сильний еметогенний ефект. По два епізоди ПР описано при застосуванні доксорубіцину та блеоміцину .

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи зустрічалися відносно рідко. Ці порушення включали анемію (4 епізоди).

Також розвиток нефропатії (1 випадок) та гематурії (4 випадки). Ці ПР виникали після 21 доби використання ФХ.

На другій позиції були ураження шкіри та підшкірних тканин у вигляді алопеції (16 випадків) та виникнення фотодерматиту (5 випадків). Відзначимо те, що ПР у вигляді алопеції мала дозозалежний характер і була оборотною (ріст волосся відновлювався у період 2-3 тижнів після завершення застосування ППА).

Таким чином, згідно класифікатору системи MedDRA, найбільше проявів ПР ППА спостерігається у вигляді розладів з боку серця, розладів з боку шкіри та підшкірної клітковини та загальний стан та порушення пов'язані зі способом застосування препарату (рис.3.7).

Ризик розвитку кардіотоксичності внаслідок використання ППА істотно підвищується, якщо пацієнт старше 70 або молодше 15 років, отримує будь-які препарати, що також мають кардіотоксичний вплив або має місце поєднання ряду факторів: наявність патологій серцево-судинної системи в анамнезі, високе ураження метастазами та похилий вік [44].

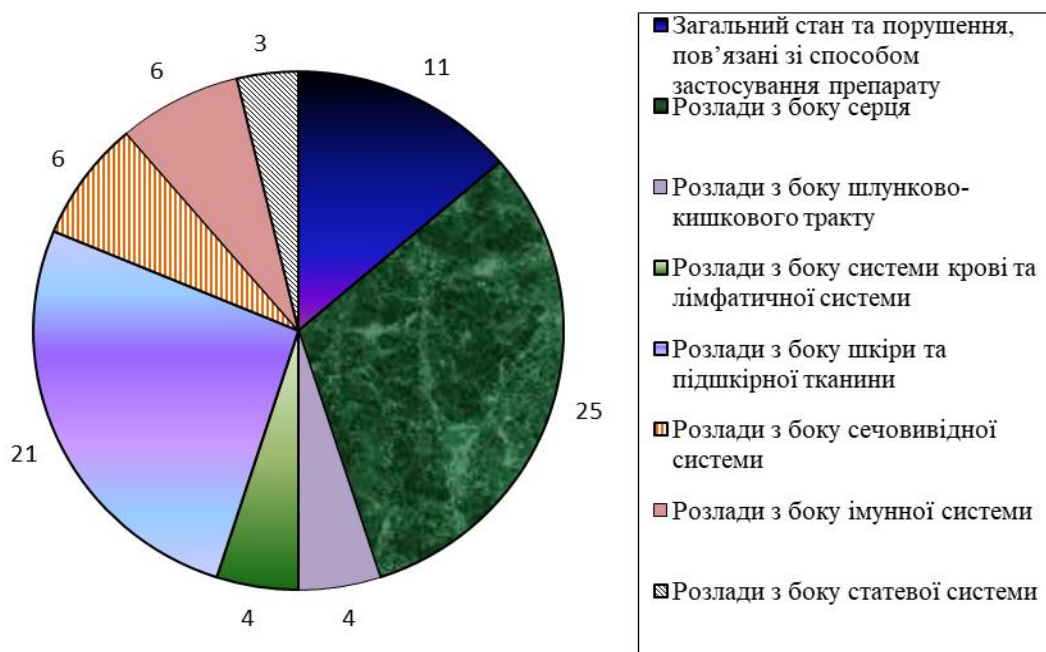


Рис. 3.7. Ураження системи органів при застосуванні ППА(згідно класів системи органів MedDRA)

Після виникнення ПР ППА відміна препаратів була проведена в 83,6% випадків. В 16,4% випадків ПР було зменшено дозу препарату.

З метою корекції ПР ППА засоби додаткової фармакокорекції (перехід на комбіновану фармакотерапію/повна заміна препарату/перехід на інші методики лікування) було використано в 68% випадків (рис. 3.8).

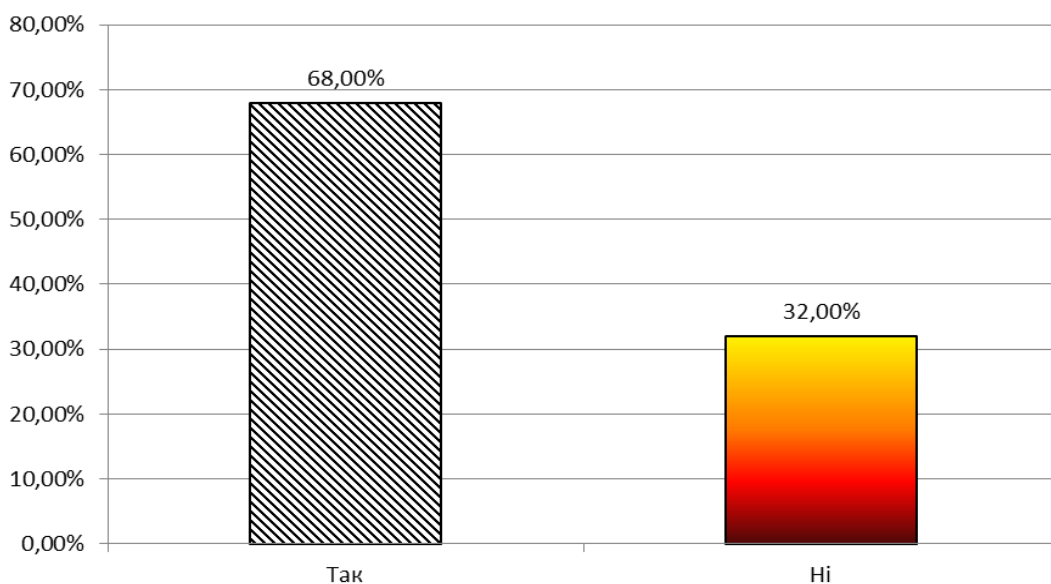


Рис.3.8. Використання методів додаткової фармакокорекції побічних реакцій протипухлинних антибіотиків

Отже, проведені результати моніторингу ПР в Україні за період 2015-2024 свідчать про незначну кількість ПР ППА та їхню умовно відносну безпеку використання.

Мета-аналіз закордонних звітів із безпеки ФХ показав, що основний акцент при проведенні моніторингу ПР ППА зосереджено на проблемі кардіобезпеки препаратів та ймовірності розвитку нових пухлин внаслідок проведення фармакотерапії даними ЛЗ [45].

Моніторування стану пацієнта після виписки із онкодіспансеру в Україні проводиться протягом двох років (пацієнт перебуває на онкологічному обліку), проте саме моніторинг динаміки перебігу ПР на жаль, не відбувається.

Висновки до розділу 3

1. Випадки побічних реакцій протипухлинних антибіотиків за 2015-2024 рр. в Україні відповідають описаним типовим побічним реакціям цієї фармакологічної групи.
2. Найбільше проявів побічних реакцій препаратів даної групи спостерігається з боку серцево-судинної системи, з боку шкіри та підшкірної клітковини та загальний стан та порушення пов'язані зі способом застосування препарату.
3. ПР ППА у більшій мірі виникають у більш віддалений проміжок застосування терапії. 50,4%-52,18% ПР ППА відноситься до ПР типу С (розвиваються в результаті тривалої терапії).
4. Виявлена вікова та гендерна залежність ПР ППА: у жінок ПР спостерігались частіше, ніж у чоловіків. Максимум ПР ППА прийшовся на віковий діапазон 40-59 років.
5. За кількістю та ступенем виразності проявів побічні реакції переважали ПР доксорубіцину.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО МІНІМІЗАЦІЇ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРОТИПУХЛИННИХ АНТИБІОТИКІВ

На основі аналізу побічних реакцій протипухлинних антибіотиків в Україні за період 2015-2024 рр., встановлена гендерозалежність ПР ППА, про що свідчать такі показники: у жінок ПР спостерігались у 3,34 рази частіше, ніж у чоловіків. Також варто відзначити вікову залежність щодо виникнення ПР ППА, де максимум максимум ПР прийшовся на віковий діапазон від 40 до 59 років.

Тому, при призначенні ППА треба враховувати як статевий так й віковий профіль пацієнта.

Потрібно моніторувати стан пацієнта досить тривало та пам'ятати про ймовірність ПР ППА, адже 50,4%-52,18% ПР ППА відноситься до ПР типу С (ПР, які розвиваються в результаті тривалої терапії).

Виходячи з даної інформації, слід проводити дуже ретельний підбір дозування та проводити частий моніторинг доз з їх титруванням, також слід попереджувати пацієнтів про ймовірність розвитку цих реакцій, особливо за умов обтяжливого онкологічного анамнезу, де наявне поліорганне ураження та проведення хіміотерапії є тривалим.

Не варто забувати й про специфічність даних препаратів, лікування препаратами групи ППА повинно відбуватися досвідченою командою фахівців під контролем клінічного онколога, який має навички роботи з цитостатиками. Зокрема, введення препаратів даної групи повинно бути суворо внутрішньовенним, або внутрішньоміхуровим (виключно при терапії хлоракісних новоутворень сечового міхура), препарати повинні мати кімнатну температуру.

Враховуючи дані щодо впливу протипухлинних антибіотиків на системи провідності у міокарді доцільно ретельно досліджувати показники ЕКГ, за потреби проводити ехокардіографію та/або радіонуклідну

ангіографію у пацієнтів з супутнім кардіологічним анамнезом та у пацієнтів критичного віку (старше 70 та молодше 17 років).

Також під час терапії препаратами групи ППА, задля моніторингу виникнення ПР, слід проводити такі дослідження: флюорографія легень та грудної клітки, щоденний огляд ротової порожнини та глотки для виявлення виразок слизових оболонок, загальний та біохімічний аналіз крові.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз сучасної літератури свідчить про те, що існує медико-соціальна проблема розповсюдженості онкологічних захворювань в Україні, і відповідно пошуку найбільш дієвих цитостатичних препаратів, окремими представниками яких є група протипухлинних антибіотиків, які застосовуються не часто, внаслідок високої специфічності їх застосування та частого виникнення ПР.
2. На основі даних аналізу карт-повідомлень про випадки побічних реакцій протипухлинних антибіотиків за 2015-2024 рр. в Україні встановлено, що дані реакції відповідають описаним типовим побічним реакціям цієї фармакологічної групи.
3. Найбільше проявів побічних реакцій відповідно класифікації системи MedDRA спостерігається з боку серця, з боку шкіри та підшкірної клітковини та загальний стан та порушення пов'язані зі способом застосування препарату (на що варто звернути увагу, оскільки даний показник свідчить про порушення правил роботи з препаратами даної групи).
4. Найбільша кількість карт-повідомлень про випадки побічних реакцій ППА спостерігалась при лікуванні хворих на злоякісне новоутворення молочної залози, передміхурової залози, легень та хворобу Ходжкіна.
5. ПР ППА у більшій мірі виникають у більш віддалений проміжок застосування терапії. 48,5% ПР виникало за період 21-90 днів використання препаратів у період 2015-2019 та 50% у період 2020-2024. 50,4%-52,18% ПР ППА відноситься до ПР типу С (розвиваються в результаті тривалої терапії) .
6. Була з'ясована чітка вікова та гендерна залежність ПР ППА, про що свідчать такі показники: у жінок ПР спостерігались за період 2015-2019 у 2,47 рази частіше, ніж у чоловіків, а за період 2020-2024 – у 6(!) разів частіше, ніж у чоловіків. Максимум ПР ППА прийшовся на віковий

діапазон 40-49 років (за період 2015-2019) та на віковий діапазон 50-59 років (за період 2020-2024) (27,27% та 21,43% відповідно).

7. За кількістю та ступенем виразності проявів побічні реакції переважали ПР доксорубіцин (77,5% усіх ПР).
8. Результати проведеного дослідження будуть корисні для лікарів при призначенні ППА, клінічним фармацевтам для здійснення рекомендацій щодо мінімізації ПР ППА, а також фармацевтам при проведенні фармацевтичної опіки у пацієнтів, що отримують ППА.

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Нековаль І. В., Казанюк Т. В. Фармакологія : підручник. 4-е вид. Київ : Медицина, 2011. 520 с.
2. Thomson R. H. Naturally occurring quinones. III. Recent advances. London–New-York, 1996. 742 p.
3. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity / J. V. McGowan et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017. Vol. 31(1). P. 63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0.
4. Doxorubicin induces apoptosis in germ line stem cells in the immature rat testis and amifostine cannot protect against this cytotoxicity / M. Hou et al. *Cancer Res.* 2005. Vol. 65(21). P. 9999–10005. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2004.
5. Doxorubicin cardiac dysfunction: effects on calcium regulatory proteins, sarcoplasmic reticulum, and triiodothyronine / R. D. Olson et al. *Cardiovasc Toxicol.* 2005. Vol. 5(3). P. 269–283. DOI: 10.1385/ct:5:3:269.
6. The aureolic acid family of antitumor compounds: structure, mode of action, biosynthesis, and novel derivatives / F. Lombó et al. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2006. Vol. 73(1). P. 1–14. DOI: 10.1007/s00253-006-0511-6.
7. Portugal J. Mithramycin and its analogs: Molecular features and antitumor action. *Pharmacol. Ther.* 2024. Vol. 260. P. 108672. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2024.108672.
8. The antitumor antibiotic mithramycin: new advanced approaches in modification and production / J. Kormanec et al. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020. Vol. 104(18). P. 7701–7721. DOI: 10.1007/s00253-020-10782-x.
9. Mithramycin induces promoter reprogramming and differentiation of rhabdoid tumor / M. H. Chasse et al. *EMBO Mol. Med.* 2021. Vol. 13(2). P. e12640. DOI: 10.15252/emmm.202012640.
10. Transcription factor Sp1, also known as specificity protein 1 as a therapeutic target / S. Safe et al. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2014. Vol. 18(7). P. 759–769. DOI: [10.1517/14728222.2014.914173](https://doi.org/10.1517/14728222.2014.914173).

11. The activity of a novel mithramycin analog is related to its binding to DNA, cellular accumulation, and inhibition of Sp1-driven gene transcription / A. Fernández-Guizán et al. *Chemico-Biological Interactions*. 2014. Vol. 219. P. 123–132. DOI: [10.1016/j.cbi.2014.05.019](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.05.019).
12. Jones D. E. Jr., Cui D. M., Miller D. M. Expression of beta-galactosidase under the control of the human c-myc promoter in transgenic mice is inhibited by mithramycin. *Oncogene*. 1995. Vol. 10(12). P. 2323–2330.
13. Molecular Basis of the Synergistic Antiangiogenic Activity of Bevacizumab and Mithramycin A / J. Zhiliang et al. *Cancer Res*. 2007. Vol. 67(10). P. 4878–4885. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-06-3494](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3494).
14. Portugal J. Challenging transcription by DNA-binding antitumor drugs. *Biochemical Pharmacology*. 2018. Vol. 155. P. 336–345. DOI: [10.1016/j.bcp.2018.07.030](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.030).
15. Vizcaíno C., Mansilla S., Portugal J. Sp1 transcription factor: A long-standing target in cancer chemotherapy. *Pharmacology Therapeutics*. 2015. Vol. 152. P. 111–124. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2015.05.008](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.008).
16. WHO Model List of Essential Medicines – 23rd list, 2023. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02> (Date of access: 12.02.2025).
17. Biosynthesis and characterization of [15N]actinomycin D and conformational analysis by nitrogen-15 nuclear magnetic resonance / R. H. Shafer et al. *Biochemistry*. 1982. Vol. 21(25). P. 6496–6503. DOI: [10.1021/bi00268a027](https://doi.org/10.1021/bi00268a027).
18. Photodynamic action of actinomycin D: an EPR spin trapping study / J. X. Pan et al. *Biochim. Biophys. Acta*. 2001. Vol. 1527(1–2). P. 1–3. DOI: [10.1016/s0304-4165\(01\)00152-0](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(01)00152-0).
19. Inhibition of transcription by dactinomycin reveals a new characteristic of immunogenic cell stress / J. Humeau et al. *EMBO Mol. Med*. 2020. Vol. 12(5). P. e11622. DOI: [10.15252/emmm.201911622](https://doi.org/10.15252/emmm.201911622).
20. Dorr R. T. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. *Semin. Oncol*. 1992. Vol. 19(2 Suppl 5). P. 3–8.

21. GSH-Responsive Drug Delivery System for Active Therapy and Reducing the Side Effects of Bleomycin / M. Zhang et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2022. Vol. 14(1). P. 417–427. DOI: 10.1021/acsami.1c21828.
22. Multiple functions of generic drugs: future perspectives of aureolic acid group of anti-cancer antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs / H. Chakraborty et al. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008. Vol. 8(4). P. 331–349. DOI: 10.2174/138955708783955944.
23. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity / M. Lotrionte et al. *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112(12). P. 1980–1984. DOI: [10.1016/J.AMJCARD.2013.08.026](https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2013.08.026).
24. Hauner K., Maisch P., Retz M. Side effects of chemotherapy. *Urologe A*. 2017. Vol. 56(4). P. 472–479. DOI: 10.1007/s00120-017-0338-z.
25. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / L. A. Smith et al. *BMC Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 337. DOI: 10.1186/1471-2407-10-337.
26. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity / M. Lotrionte et al. *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112(12). P. 1980–1984. DOI: [10.1016/J.AMJCARD.2013.08.026](https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2013.08.026).
27. Doxorubicin cardiac dysfunction: effects on calcium regulatory proteins, sarcoplasmic reticulum, and triiodothyronine / R. D. Olson et al. *Cardiovasc. Toxicol.* 2005. Vol. 5(3). P. 269–283. DOI: [Юшибка! Недопустимый объект гиперссылки.](https://doi.org/10.1007/s12012-005-0001-0)
28. Therapy-related acute promyelocytic leukemia / M. Beaumont et al. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21(11). P. 2123–2137. DOI: [10.1200/JCO.2003.09.072](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.072).
29. Changes in pulmonary endothelial cell properties during bleomycin-induced pulmonary fibrosis / S. Kato et al. *Respir res.* 2018. Vol. 19(1). P. 127. DOI: 10.1186/s12931-018-0831-y.
30. Блеонко ліофілізат для розчину для ін'єкцій. *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/dec/260995/166650/> (дата звернення: 20.02.2025).
31. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: Comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens / R. A. Abrão et al.

- Gynecologic Oncology*. 2008. Vol. 108(1). P. 149–153. DOI: [10.1016/j.ygyno.2007.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.09.006).
32. Unusual cutaneous toxicity following treatment with dactinomycin: a report of two cases / V. S. Kanwar et al. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995. Vol. 24(5). P. 329–333. DOI: 10.1002/mpo.2950240512.
 33. Context-dependent activation of p53 target genes and induction of apoptosis by actinomycin D in aerodigestive tract cancers / A. A. Adeluola et al. *Apoptosis*. 2022. Vol. 27(5–6). P. 342–353. DOI: 10.1007/s10495-022-01720-5.
 34. Actinomycin V Induces Apoptosis Associated with Mitochondrial and PI3K/AKT Pathways in Human CRC Cells / S. Jiang et al. *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19(11). P. 599. DOI: 10.3390/md19110599.
 35. Онкологія : підручник (ВНЗ IV р. а.) / Г. В. Бондар та ін. Київ : Медицина, 2013. 539 с.
 36. Dissemination and Implementation of Palliative Care in Oncology / B. R. Ferrell et al. *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38(9). P. 995–1001. DOI: 10.1200/JCO.18.01766.
 37. Hellyer J. A., Wakelee H. A. Adjuvant Chemotherapy. *Thorac. Surg. Clin.* 2020. Vol. 30(2). P. 179–185. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2020.01.003.
 38. Hao Z., Chen Q., Huang B. In Reply: Overall Survival of Resectable Metastatic Colon Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Adjuvant Chemotherapy in Non-academic Program. *Oncologist*. 2023. Vol. 28(7). P. e590. DOI: 10.1093/oncolo/oyad133.
 39. Functional interactions between neurofibromatosis tumor suppressors underlie Schwann cell tumor de-differentiation and treatment resistance / H. N. Vasudevan et al. *Nat. Commun.* 2024. Vol. 15(1). P. 477. DOI: 10.1038/s41467-024-44755-9.
 40. WHO. Cancer. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Date of access: 12.02.2025).
 41. Про запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 : Постанова Кабінету Міністрів України від 11 берез. 2020 р. № 211. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/KP200211> (дата звернення: 20.02.2025).

42. Про внесення змін до пункту 8 постанови Кабінету Міністрів України від 11 березня 2020 р. № 211 : Постанова Кабінету Міністрів України від 4 трав. 2020 р. № 332. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/332-2020-%D0%BF#n2>. (дата звернення: 20.02.2025).
43. До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд) / О. В. Матвеева та ін. *Український медичний часопис*. 2011. № 2. С. 78–84.
44. WGX50 mitigates doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of mitochondrial ROS and ferroptosis / P. Tai et al. *J. Transl. Med.* 2023. Vol. 21(1). P. 823. DOI: 10.1186/s12967-023-04715-1.
45. Research progress in strategies to improve the efficacy and safety of doxorubicin for cancer chemotherapy / M. Sohail et al. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2021. Vol. 21(12). P. 1385–1398. DOI: 10.1080/14737140.2021.1991316.
46. Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2016 р. № 996. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1649-16> (дата звернення: 20.02.2025).
47. Про внесення змін до стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 5 квіт. 2018 р. № 620. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ29066.html (дата звернення: 20.02.2025).
48. Про затвердження порядку здійснення фармаконагляду : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2006 р. № 898. URL: zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07 (дата звернення: 20.02.2025).
49. Компендіум online. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 20.02.2025).
50. Національний класифікатор України. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. НК 025:2021. Київ : МОЗ України, 2021. 1670 с.
51. Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA. URL: <https://www.meddra.org/> (Date of access: 12.02.2025).

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXXI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

23–25 квітня 2025 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2025

Продовження додатку А

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М.
Укладачі: Сурікова І. О., Боднар Л. А., Комісаренко М. А., Комісарова Є. Є.

Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – 515 с.

Збірка містить матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії; соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоекономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; суспільствознавства; фундаментальних та мовних наук.

УДК 615.1

© НФаУ, 2025

XXXI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE RATIONAL USE OF DRUGS FOR THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF ALLERGIES

Aslimi M.

Scientific supervisor: Ochkur O.V.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
alex.o4kur@gmail.com

Introduction. Allergies, also known as allergic diseases, are various conditions caused by hypersensitivity of the immune system to typically harmless substances in the environment. These diseases include hay fever, food allergies, drug allergies, atopic dermatitis, allergic asthma, and anaphylaxis. Management of allergies typically involves avoiding the allergy trigger and taking medications to improve the symptoms. Several medications may be used to block the action of allergic mediators, or to prevent activation of cells and degranulation processes. These include antihistamines, glucocorticoids, epinephrine (adrenaline), mast cell stabilizers, and antileukotriene agents are common treatments of allergic diseases.

Aim. Research on the range of over-the-counter (OTC) medicines used for the symptomatic treatment of allergic diseases and presented on the pharmaceutical market; development of questionnaires for surveying pharmaceutical workers and senior students of specialty 226 Pharmacy and Industrial Pharmacy of the National University of Pharmacy regarding their awareness of the clinical and pharmacological aspects of the rational use of these medicines; conducting anonymous questionnaires among the specified contingents; analysis of the respondents' answers.

Materials and methods. To achieve the research goal, the following methods were used in the work: bibliographic, modern information search method, sociological and system-analytical.

Results and discussion. Based on the results of the analysis of data from open information sources, we conducted a study of the range of OTC drugs used in the symptomatic treatment of allergic diseases, created a questionnaire that included questions about the nomenclature, pharmacological properties, side effects, features of use and pharmaceutical care when dispensing anti-allergic OTC drugs, conducted a survey of respondents and analyzed its results.

Conclusions. The results of the study allowed us to assess the level of awareness of pharmaceutical professionals and students regarding the clinical and pharmacological aspects of the rational use of drugs for the symptomatic treatment of allergies.

KEY ASPECTS OF PHARMACOVIGILANCE OF CYTOTOXIC ANTIBIOTICS IN UKRAINE

Chufytskyi Y.O.

Scientific supervisor: Derimedvid L.V.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
chufitskiy2016@gmail.com

Introduction. According to data from the National Cancer Registry of Ukraine, between 2015 and 2024, a total of 1121467 people in Ukraine were diagnosed with cancer, and 451477 patients died from the disease. Thus, cancer ranks second in the overall mortality statistics in Ukraine, highlighting a significant challenge faced by the national healthcare system – one that requires urgent and effective solutions.

Секція 8 «ФАРМАКОЛОГІЯ, ФАРМАКОТЕРАПІЯ,
КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ТА КЛІНІЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ»

Among the wide range of tools available to clinical oncologists, cytotoxic chemotherapy is gaining increasing importance each year. Within this category, cytotoxic antibiotics occupy a distinct and somewhat specific niche. This group consists of a limited number of agents with diverse chemical structures; some of them, such as streptonigrins, are poorly studied and rarely used in therapeutic practice.

The most well-known representatives of this group include Doxorubicin, Idarubicin, Daunomycin, Epirubicin, Dactinomycin, and Mitoxantrone.

Aim. The aim of the study was to investigate the issue of adverse reactions associated with the use of cytotoxic antibiotics, specifically to clearly define the mechanisms of their occurrence, the types and frequency of adverse reactions, the extent of organ and system involvement, and the organ-specificity of these reactions. Additionally, the study aimed to develop strategies for the prevention of such reactions and to formulate general clinical recommendations for the use of this group of medicinal products.

Materials and methods. The research methods included system analysis, comparative analysis, and the expert evaluation method. The study materials comprised reports from the National Cancer Center, data from the international adverse reaction registration and monitoring portal VigAccess, regulatory documents, scientific publications, statistical data, media sources, and adverse reaction reporting forms.

Results and discussion. Between 2015 and 2024, the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine received a total of 218,949 valid adverse drug reaction (ADR) reports. Among these, 1,303 reports (0.6%) were related to antineoplastic agents, including 80 cases (6.14%) specifically attributed to cytotoxic antibiotics. The analysis revealed that the majority of cytotoxic antibiotic-related ADRs were associated with doxorubicin. Over the nine-year period, 77.5% of all ADRs within this drug group were linked to doxorubicin. The highest number of reports involving this agent was observed in 2015, with 14 cases, accounting for 17.5% of all cytotoxic antibiotic ADRs reported during the studied timeframe. The remaining 22.5% were associated with other agents from the same group. The data also indicated that the age groups most affected by antineoplastic ADRs were 40–49 years (in the 2015–2019 period) and 50–59 years (in the 2020–2024 period). A pronounced gender-related difference was observed in the incidence of ADRs caused by cytotoxic antibiotics: between 2015 and 2019, women experienced such reactions 2.47 times more frequently than men, while between 2020 and 2024, the frequency among women was six times higher. Adverse reactions related to general condition and route of administration manifested as malignant hyperthermia, seizures, necrotic lesions at the injection site, erythema, and infusion site pain. These effects were identified as immediate-type hypersensitivity reactions, were generally predictable, and occurred with most cytotoxic antibiotics. Other allergic reactions reported included pruritus, rash, and one rare case of anaphylaxis. Regarding the cardiovascular system, cardiotoxicity was the most frequently reported adverse effect (25 cases), presenting as sinus tachycardia, ventricular extrasystole, pericarditis/myocarditis syndrome, and atrioventricular block. These reactions typically developed between 21 and 90 days after initiating cytotoxic antibiotic therapy. From the gastrointestinal system, nausea was reported in four cases, which aligns with the well-known emetogenic potential of these agents. Two of these episodes were associated with doxorubicin, and two with bleomycin. Adverse effects involving the blood and lymphatic systems were relatively rare, with anemia documented in four cases. In addition, there was one case of nephropathy and four cases of hematuria, which developed after 21 days of treatment. The second most common group of ADRs involved the skin and subcutaneous tissue, with alopecia reported in 16 cases and photodermatitis in five cases.

XXXI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Notably, alopecia was dose-dependent and reversible, with hair regrowth typically occurring within 2–3 weeks after discontinuation of the drug.

Conclusions. A review of current literature highlights a significant medical and social issue related to the prevalence of oncological diseases in Ukraine, as well as the need to identify the most effective cytostatic agents. Among these are antitumor antibiotics, a group used relatively infrequently due to their high specificity and frequent occurrence of adverse reactions (ADRs).

Based on the analysis of ADR reports involving antitumor antibiotics (ATAs) in Ukraine from 2015 to 2024, it was found that the reactions correspond to the typical ADR profiles described for this pharmacological class. According to the MedDRA classification, the most frequent ADRs involved the cardiovascular system, skin and subcutaneous tissue, and general conditions and administration-related site reactions — the latter suggesting improper handling or administration techniques for this drug group.

The majority of ATA-related ADRs occurred during treatment of breast cancer, prostate cancer, lung cancer, and Hodgkin's disease. These reactions tended to arise during the later phases of therapy: in 2015–2019, 48.5% of ADRs occurred between days 21 and 90 of treatment, and in 2020–2024, this figure rose to 50%. Moreover, 50.4% to 52.18% of ADRs were classified as Type C reactions, which develop due to prolonged exposure.

A clear age and gender dependence was observed: women experienced ATA-related ADRs 2.47 times more frequently than men during 2015–2019, and six times more often in 2020–2024. The peak incidence occurred in patients aged 40–49 years (2015–2019) and 50–59 years (2020–2024), with 27.27% and 21.43% of cases, respectively.

In terms of frequency and severity, doxorubicin was the leading cause of ATA-related ADRs, accounting for 77.5% of all reported cases.

IMPACT OF 7+3 CHEMOTHERAPY REGIMEN OVER HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Das S., Bobojonova S.D.

Scientific supervisor: Kholmatov J.A.

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

sharodiyal23@gmail.com

Introduction. Acute Myeloid Leukemia is a type of cancer involving the myeloid line of blood cells. The initial standard treatment is the 7+3 regimen chemotherapy (7 days of Daunorubicin then 3 days of Cytarabine). The regimen can cause severe hematological toxicities such as anemia, thrombocytopenia, neutropenia, and lymphopenia.

Aim. The objective of this study is to investigate the impact of the 7+3 chemotherapy regimen by analysing its effect on hematological indices (hemoglobin, erythrocyte count, platelet count, lymphocyte count, and WBC count) in AML patients.

Materials and methods. Prospective cohort study on 32 AML patients receiving treatment with the 7+3 regimen was conducted at Tashkent Medical academy. Blood sample was taken on admission (pre-treatment) and at discharge (post-treatment). Parameters evaluated are hemoglobin (g/dL), erythrocyte count (million/ μ L), platelet count ($\times 10^9$ /L), lymphocyte count ($\times 10^9$ /L), WBC

Продовження додатку А

XXXI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

**СЕКЦІЯ 8. ФАРМАКОЛОГІЯ, ФАРМАКОТЕРАПІЯ, КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ТА
КЛІНІЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ
PHARMACOLOGY, PHARMACOTHERAPY, CLINICAL PHARMACY AND
CLINICAL COSMETOLOGY**

Братчикова П.О., Підгайна В.В., Карабут Л.В.; Н. к.: Матвійчук А.В.	250
Германова Д.С.; Н. к.: Штриголь С.Ю.	251
Главник В.А.; Н. к.: Жаботинська Н.В.	253
Горюнова І.О., Макарова В.Д.; Н. к.: Підгайна В.В.	254
Гріва В.В., Отрішко І.А.; Н. к.: Ветрова К.В.	256
Гуліян К.Д.; Н. к.: Криськів О.С.	257
Гуторка М.О., Кирилов Д.К.; Н. к.: Штриголь С.Ю.	260
Карман Н.А.; Н. к.: Чеберніна І.О.	261
Касілова Ю.О.; Н. к.: Рябова О.О.	263
Колісник К.В., Карабут Л.В., Матвійчук О.П.; Н. к.: Матвійчук А.В.	264
Костін М.О.; Н. к.: Белік Г.В.	266
Кофанова С.В.; Н. к.: Рябова О.О.	267
Красна В.В.; Н. к.: Рябова О.О.	269
Кудінова О.М.; Н. к.: Панфілова Г.Л.	270
Майстрова Ю.В.; Н. к.: Попова І.А.	271
Майстрова Ю.В.; Н. к.: Рябова О.О.	273
Мовчан Ю.А.; Н. к.: Савохіна М.В.	274
Пікалова С.В., Щербак О.А.; Н. к.: Белік Г.В.	276
Рижук А.М.; Н. к.: Ветрова К.В.	277
Седих С.О.; Н. к.: Деримедвідь Л.В.	279
Середа Ю.Ю.; Н. к.: Савохіна М.В.	281
Споднікайло В.Б.; Н. к.: Таран А.В.	282
Стегнієнко К.Р.; Н. к.: Савохіна М.В.	284
Стельмах В.В., Отрішко І.А.; Н. к.: Ветрова К.В.	285
Чуфицький Є.О.; Н. к.: Деримедвідь Л.В.	287
Abdessalam Chkeirni; S. s.: Zhabotynska N.V.	289
Abdessamad Kinan; S. s.: Zhabotynska N.V.	290
Aslimi M.; S. s.: Ochkur O.V.	291
Chufytskyi Y.O.; S. s.: Derimedvid L.V.	291
Das S., Bobojonova S.D.; S. s.: Kholmatov J.A.	293
Kovalko M.V.; S. s.: Ryabova O.O.	294
Mallouki Ch.; S. s.: Ochkur O.V.	296
Najla Grine; S. s.: Zhabotynska N.V.	297



Додаток В



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ І СТУПЕНЯ

нагороджується

ЧУФИЦЬКИЙ Єгор

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
фармакології та клінічної фармації

XXXI Міжнародна науково-практична конференція
молодих вчених та студентів

**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

23-25 квітня 2025 р.
м. Харків

