МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ (TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)

Матеріали науково-практичної

Internet-конференції з міжнародною участю



27 жовтня 2026 року

м. Харків

УДК 615.38:615.2

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ

Халєєва О. Л.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
Кафедра клінічної фармакології
elena.chaleeva@gmail.com

Вступ. Парентеральне харчування є важливим методом нутритивної підтримки пацієнтів, у яких ентеральне надходження поживних речовин неможливе або недостатнє. Воно сприяє забезпеченню енергетичних потреб організму, підтриманню білкового обміну та запобіганню нутритивній недостатності.

Мета. Провести клініко-фармакологічний аналіз основних груп препаратів для парентерального харчування, оцінити їхній склад, терапевтичні можливості та особливості безпечного застосування.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено у форматі аналітичного огляду наукової літератури та клінічних рекомендацій із використанням методів аналізу, порівняння й систематизації даних.

Результати та їх обговорення. Розглянуто основні групи засобів для парентерального харчування: амінокислотні розчини, ліпідні емульсії, вуглеводні субстрати, багатокомпонентні системи, вітаміни та мікроелементи. Встановлено, що вибір препаратів залежить від їхнього амінокислотного складу, енергетичної цінності, осмолярності, метаболічних особливостей пацієнта та необхідного венозного доступу. Особливу увагу приділено контролю глікемії, рівня тригліцеридів і водно-електролітного балансу.

Висновки. Ефективність і безпека парентерального харчування визначаються індивідуальним підбором препаратів, збалансованим співвідношенням макро- та мікронутрієнтів і систематичним лабораторним контролем. Комплексний підхід сприяє зниженню ризику метаболічних ускладнень та покращенню результатів лікування.

Ключові слова: *парентеральне харчування, амінокислоти, ліпідні емульсії, глюкоза, нутритивна підтримка, метаболічні ускладнення.*

UDC 615.38:615.2

CLINICAL-PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF PARENTERAL NUTRITION PREPARATIONS

Khalieieva O.L.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
Department of Clinical Pharmacology
elena.chaleeva@gmail.com

Introduction. Parenteral nutrition is a vital method of nutritional support for patients in whom enteral nutrient intake is impossible or insufficient. It helps meet

the body's energy requirements, maintain protein metabolism, and prevent nutritional deficiency.

Aim. To conduct a clinical-pharmacological analysis of the main groups of parenteral nutrition agents, evaluating their composition, therapeutic potential, and safety considerations.

Materials and Methods. The study was conducted as an analytical review of scientific literature and clinical guidelines, employing methods of data analysis, comparison, and systematization.

Results and Discussion. The main groups of parenteral nutrition agents were examined: amino acid solutions, lipid emulsions, carbohydrate substrates, multicomponent systems, vitamins, and trace elements. It was determined that the choice of agents depends on their amino acid composition, energy value, osmolarity, the patient's metabolic characteristics, and the required venous access. Particular attention was paid to monitoring glycemia, triglyceride levels, and water-electrolyte balance.

Conclusions. The efficacy and safety of parenteral nutrition depend on the individualized selection of agents, a balanced ratio of macro- and micronutrients, and systematic laboratory monitoring. A comprehensive approach helps reduce the risk of metabolic complications and improves treatment outcomes.

Keywords: *parenteral nutrition, amino acids, lipid emulsions, glucose, nutritional support, metabolic complications.*

Вступ. Парентеральне харчування є важливим компонентом комплексної терапії пацієнтів, у яких ентеральне надходження нутрієнтів є неможливим або недостатнім для задоволення потреб організму. Воно застосовується в різних галузях клінічної медицини та спрямоване на поповнення енергетичних витрат, підтримання білкового обміну, збереження функціональної активності органів та систем, а також запобігання наслідкам нутритивної недостатності [1, 2].

Сучасні препарати для парентерального харчування відрізняються складом, метаболічними характеристиками та особливостями клінічного застосування. Основними компонентами нутритивної підтримки виступають амінокислотні розчини, ліпідні емульсії та вуглеводні субстрати, які забезпечують організм пластичним та енергетичним матеріалом. Важливу роль також відіграють багатокомпонентні інфузійні системи, вітаміни та мікроелементи, необхідні для підтримки обмінних процесів і функціонування ферментативних систем [3, 4, 6].

Раціональний вибір препаратів вимагає врахування їх клініко-фармакологічних властивостей, сумісності компонентів, індивідуальних потреб пацієнта та можливих метаболічних ускладнень. У зв'язку з цим порівняльна оцінка основних груп засобів для парентерального харчування становить практичний інтерес для вдосконалення нутритивної підтримки та підвищення безпеки фармакотерапії [1, 5].

Мета. Проведення клініко-фармакологічного аналізу основних груп препаратів для парентерального харчування з оцінкою їх складу, метаболічних ефектів, терапевтичних можливостей та обмежень застосування, а також визна-

чення ролі раціонального поєднання макро- та мікронутрієнтів у забезпеченні ефективної та безпечної нутритивної підтримки пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано у форматі аналітичного огляду наукової літератури та клінічних рекомендацій, присвячених препаратам для парентерального харчування. Застосовувалися методи аналізу, порівняння та систематизації даних про склад, фармакологічні властивості, клінічне застосування та безпеку амінокислотних розчинів, ліпідних емульсій, вуглеводних субстратів, багатокомпонентних систем, вітамінів та мікроелементів [1-6].

Результати та їх обговорення. Амінокислотні розчини займають центральне місце у структурі парентерального харчування, оскільки забезпечують організм субстратами для синтезу білків та інших азотовмісних сполук. Їхнє введення спрямоване на підтримку білкового обміну, обмеження втрати м'язової маси та забезпечення процесів відновлення тканин. Ефективність амінокислотної підтримки залежить не тільки від кількості амінокислот, що вводяться, але й від їх якісного складу, загального енергетичного забезпечення та метаболічного стану пацієнта [1, 2]. До досліджуваної групи входять розчини амінокислот: Аміновен 10% і 15%, Аміновен Інфант 10%, Амінол, Аміноплазмаль Б. Браун 10% Е, Аміноплазмаль Гепа 10%, Аміностерил Н-Гепа та Нефротект (табл. 1). Незважаючи на загальну спрямованість дії, ці препарати суттєво різняться за концентрацією (від 80 до 150 г/л), вмістом азоту (від 12,5 до 25,7 г/л), осмолярністю (від 770 до 1505 мосмоль/л) та клінічними показаннями.

Одним із основних параметрів оцінки є загальна концентрація амінокислот. Препарати Аміновен 10% та Аміновен 15% відрізняються вмістом діючих речовин, що безпосередньо визначає об’єм розчину, необхідний для забезпечення заданого білкового навантаження. Використання більш концентрованої форми (Аміновен 15%) доцільно при строгому обмеженні рідини, що вводиться, проте висока теоретична осмолярність вимагає обов'язкового використання центрального венозного доступу [1, 7].

У педіатричній практиці застосовується препарат Аміновен Інфант 10%. При цьому особливо важливими є відповідність складу віковим потребам (включаючи вміст таурину та цистеїну) та точний контроль азотистого обміну, оскільки надмірне або недостатнє білкове навантаження негативно позначається на метаболічній рівновазі [8].

Препарати Аміноплазмаль Б. Браун 10% Е і Амінол застосовуються як універсальне джерело амінокислот із включенням електролітів [7].

Гепатопротективні розчини: Аміноплазмаль Гепа та Аміностерил Н-Гепа характеризуються модифікованим амінокислотним складом з високим вмістом розгалужених амінокислот та зниженим вмістом ароматичних амінокислот. Це призначено для корекції метаболічних порушень при печінковій недостатності та енцефалопатії [9].

Таблиця 1

Порівняльна характеристика препаратів для парентерального харчування

Торгова назва	Фірма-виробник, країна	Теоретична осмолярність, мосмоль/л	Енергетична цінність, ккал/л	Загальний вміст амінокислот, г/л	Загальний вміст азоту, г/л
1	2	3	4	5	6
Аміновен 10 %	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	990	400	100	16.2
Аміновен 15 %	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	1505	600	150	25,7
Аміновен Інфант 10 %	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	885	400	100	14,9
Амінол	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	891	320	80	12,5
Аміноплазмаль Б. Браун 10 % Е	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина	1021	400	100	15,8
Аміноплазмаль Гепа 10 %	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина	875	400	100	15,3
Аміностерил Н-Гепа	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	770	310	80	12,9
Кабівен Периферичний	Фрезеніус Кабі АБ, Швеція	850	720	23,6	3,75
Кабівен Центральний	Фрезеніус Кабі АБ, Швеція	1060	900	33,1	5,26
Нефротект	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	935	400	100	16,3
Нумета G13E з ліпідами без ліпідів	Бакстер С.А., Бельгія	1150 1400	910 825	31,3 39,2	4,7 5,8

1	2	3	4	5	6
Нумета G16E з ліпідами без ліпідів	Бакстер С.А., Бельгія	 1230 1585	 1034 963	 26 34,6	 4 5,3
Нутрифлекс Ліпід Пері Ново	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина	840	765	32	4,6
Нутрифлекс Ліпід Спеціальний Ново	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина	1545	1180	57,4	8
Нутрифлекс Омега Спеціальний Ново	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина	1330	944	57,4	8
Олімель N4E	Бакстер С.А., Бельгія	760	700	25,3	4
Олімель N7E	Бакстер С.А., Бельгія	1360	1140	44,3	7
Олімель N9E	Бакстер С.А., Бельгія	1310	1070	56,9	9
Смофкабівен Периферичний	Фрезеніус Кабі АБ, Швеція	850	700	32	5,1
Смофкабівен Центральний	Фрезеніус Кабі АБ, Швеція	1300	1100	51	8
Смофліпід 20 %	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	380	2000	0	0

Нефропротективний розчин Нефротект оптимізований для застосування при нирковій недостатності (включаючи пацієнтів на гемодіалізі). Високе співвідношення азоту до амінокислот досягається за рахунок включення незамінних амінокислот та дипептидів (наприклад, аланіл-глутаміну) [10].

Вміст азоту є ключовим показником для розрахунку азотистого балансу. Однак однакова кількість азоту не гарантує ідентичності клінічних ефектів, тому порівняльна оцінка має враховувати якісний профіль амінокислот та цільовий клінічний профіль пацієнта [1, 2].

Ліпідні емульсії є невід'ємним компонентом парентерального харчування, що забезпечує високу енергетичну щільність та надходження незамінних жирних кислот. Включення ліпідів дозволяє розподілити енергетичне навантаження між вуглеводами та жирами, зменшуючи ризик гіперглікемії та знижуючи потребу у високих обсягах інфузії.

Розвиток ліпідних емульсій супроводжувався переходом від суто соєвих емульсій (I покоління) до багатокомпонентних сумішей IV покоління, що містять соєву олію, середньоланцюгові тригліцериди, оливкову олію та риб'ячий жир [4, 11].

У монокомпонентному сегменті виділяється Смофліпід 20%. Маючи високу енергетичну цінність при відносно низькій осмолярності та відсутність білкового компонента, даний препарат забезпечує максимальну енергетичну щільність. Його чотирикомпонентний склад знижує перекисне окиснення ліпідів і чинить протизапальний ефект за рахунок омега-3 жирних кислот.

У сучасних багатокомпонентних контейнерах («3-в-1») ліпідна емульсія поєднана з амінокислотами та глюкозою, що забезпечує одночасно енергетичний та пластичний матеріал. При проведенні ліпідної підтримки необхідний систематичний контроль концентрації тригліцеридів у сироватці крові для запобігання синдрому жирового навантаження та гіпертригліцеридемії[1, 4].

Вуглеводний компонент парентерального харчування представлений переважно розчинами глюкози, що служить основним і фізіологічним джерелом енергії для ЦНС, формених елементів крові і тканин, що загоюються. Адекватна вуглеводна підтримка сприяє збереженню білків, запобігаючи використанню амінокислот як енергетичного субстрату (глюконеогенез).

Недостатнє введення глюкози призводить до катаболізму ендогенного білка, тоді як надлишкове надходження (вище 4–5 мг/кг/хв) спричиняє гіперглікемію, стеатоз печінки та посилення продукції CO_2, що збільшує навантаження на дихальну систему [1, 2].

У контейнерах "3-в-1" та "2-в-1" (таких як Кабівен, Нутрифлекс, Олімель, Смофкабівен, Нумета) вуглеводний компонент збалансований з урахуванням енергоазотистого співвідношення. Відмінність у підсумковій калорійності препаратів (від 700 до 1180 ккал/л у сумішах для дорослих) визначається пропорцією глюкози та ліпідів. Це потребує регулярного моніторингу глікемії та корекції швидкості введення інфузії [3, 7].

Багатокомпонентні контейнери (пластикові контейнери з кількома секціями, розділеними перегородками, що руйнуються) є готовими системами «3-в-1» (амінокислоти + глюкоза + ліпіди) або «2-в-1» (амінокислоти + глюкоза). Застосування таких систем мінімізує ризик інфекційних ускладнень, знижує трудовитрати персоналу та забезпечує збалансоване одночасне надходження всіх макронутрієнтів [3, 12].

Ключовим критерієм вибору венозного доступу для багатокомпонентних систем є теоретична осмолярність (табл.1). Периферический доступ (осмолярність < 850-900 мосмоль/л): Кабівен Периферичний, Смофкабівен Периферичний, Нутрифлекс Ліпід Пері Ново, Олімель N4E. Дані препарати призначені для введення через периферичні вени, що знижує ризик катетер-асоційованих інфекцій кровотоку, проте вони характеризуються меншою калорійністю та більшим обсягом введення.

Центральний доступ (осмолярність > 1000 мосмоль/л): Кабівен Центральний, Смофкабівен Центральний, Нутрифлекс Ліпід Спеціальний Ново, Нутрифлекс Омега Спеціальний Ново, Олімель N7E. Висококонцентровані розчини забезпечують високу калорійність та білок в обмеженому обсязі рідини, що необхідно для хворих у критичних станах, але потребує обов'язкової катетеризації центральної вени [1, 3].

До педіатричних багатокомпонентних контейнерів належать препарати лінійки Нумета. Виключення ліпідної камери у формах «без ліпідів» суттєво підвищує осмолярність суміші за рахунок зростання частки глюкози та електролітів, що потребує суворого контролю способу введення [8].

Найважливішою умовою використання багатокомпонентних контейнерів є дотримання правил змішування компонентів (руйнування перегородок безпосередньо перед інфузією) та оцінка фізико-хімічної стабільності емульсії [3, 12].

Повноцінне парентеральне харчування не обмежене введенням виключно макронутрієнтів. Для метаболічної утилізації білків, жирів та вуглеводів необхідні вітаміни, мікроелементи та електроліти, що виступають у ролі кофакторів ферментативних систем.

Вітаміни групи В є коферментами основних шляхів енергетичного обміну (гліколіз, цикл Кребса), а вітаміни С та Е забезпечують антиоксидантний захист в умовах оксидативного стресу [6].

Мікроелементи цинк, мідь, селен, марганець та хромові сполуки беруть участь у тканинній регенерації, імунній відповіді та регуляції чутливості до інсуліну.

Натрій, калій, магній, кальцій та фосфати підтримують осмотичний тиск, водно-електролітний та кислотно-основний баланс [1, 6].

Індекс «Е» у назвах препаратів (наприклад, Аміноплазмаль Б. Браун 10% Е, Олімель N4E, Нумета G13E) вказує на наявність базового комплекту електролітів. Однак ці форми не містять мікроелементів і вітамінів. При тривалому парентеральному харчуванні (більше 5-7 днів) потрібне обов'язкове додаткове введення полівітамінних комплексних препаратів та концентратів мікроелементів, щоб уникнути розвитку дефіцитних станів.

Висновки. Порівняльний аналіз представлених препаратів демонструє широкий спектр фармакологічних форм щодо нутритивної підтримки: від спеціалізованих монокомпонентних розчинів амінокислот та ліпідних емульсій до універсальних багатокомпонентних систем «3-в-1».

Кількісна оцінка показала, що вибір препарату має ґрунтуватися на інтеграції трьох основних параметрів: теоретична осмолярність, що визначає безпеку венозного доступу (периферичний або центральний), вміст амінокислот та азоту, що визначає здатність препарату компенсувати білковий катаболізм, енергетична цінність та співвідношення субстратів, що забезпечують енергетичні потреби організму без ризику метаболічних ускладнень [1, 2, 13].

Таким чином, оптимізація парентерального харчування потребує індивідуалізованого підходу, при якому вибір конкретної лікарської форми спирає-

ся на клініко-фармакологічний профіль препарату, стадію захворювання, супутню патологію печінки та нирок, а також доступний венозний доступ [1, 2, 5, 6, 14].

Перелік використаних джерел інформації:

1.Compher, C., Bingham, A. L., McCall, M., Patel, J., Rice, T. W., Braunschweig, C., & McKeever, L. (2022). Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46(1), 12–41. https://doi.org/10.1002/jpen.2267

2.Boullata, J. I., Mirtallo, J. M., Sacks, G. S., Salman, G., Gura, K., Canada, T., & Maguire, A. (2022). Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 46(2), 273–299. https://doi.org/10.1002/jpen.2306

3.Berger, M. M., Shenkin, A., Schweinlin, A., Amrein, K., Augsburger, M., Biesalski, H.-K., et al. (2022). ESPEN micronutrient guideline. Clinical Nutrition, 41(6), 1357–1424. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015

4.Kirk, C., Haigh, L., Thompson, N. P., Pearce, M., Jones, D. E., & Mathers, J. C. (2022). The effects of different parenteral nutrition lipid formulations on clinical and laboratory endpoints in patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review. Clinical Nutrition, 41(1), 80–90. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.009

5.Pironi, L., Boeykens, K., Bozzetti, F., Joly, F., Klek, S., Lal, S., et al. (2023). ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. Clinical Nutrition, 42(3), 411–430. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.12.003

6.Singer, P., Reintam Blaser, A., Berger, M. M., Calder, P. C., Casaer, M., Hiesmayr, M., et al. (2023). ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition, 42(9), 1671–1689. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011

7.Haines, K., Grisel, B., Gorenshtein, L., & Wischmeyer, P. E. (2023). Lipid emulsions in parenteral nutrition: Does it matter? Current Opinion in Critical Care, 29(4), 293–299. https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001058

8.Wunderle, C., Gomes, F., Schuetz, P., Stumpf, F., Austin, P., Ballesteros-Pomar, M. D., et al. (2023). ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid medical inpatients. Clinical Nutrition, 42(9), 1545–1568. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.06.023

9.Thibault, R., Bear, D. E., Fischer, A., Montejo-González, J. C., Hiesmayr, M., Tamási, P., et al. (2023). Implementation of the ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit (ICU): It is time to move forward! A position paper from the “Nutrition in the ICU” ESPEN special interest group. Clinical Nutrition ESPEN, 57, 318–330.https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.06.033

10.Chan, A. P., Rostas, S., Rogers, S., Martin, C. R., & Calkins, K. L. (2023). Parenteral nutrition in the neonatal intensive care unit: Intravenous lipid emulsions. Clinics in Perinatology, 50(3), 575–589. https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.04.012

11. Cogle, S. V., Hallum, M., & Mulherin, D. W. (2024). Applying the 2022 ASPEN adult nutrition support guidelines in a 2024 ICU. Nutrition in Clinical Practice, 39(5), 1055–1068. https://doi.org/10.1002/ncp.11188
12. Al-Zubeidi, D., Davis, M. B., & Rahhal, R. (2024). Prevention of complications for hospitalized patients receiving parenteral nutrition: A narrative review. Nutrition in Clinical Practice, 39(5), 1037–1053. https://doi.org/10.1002/ncp.11201
13. Martindale, R. G., Calder, P. C., Cogle, S. V., Evans, D. C., Gramlich, L., McClave, S. A., et al. (2025). Lipids in parenteral nutrition – expert consensus statements: Translating guidelines into clinical practice. Clinical Nutrition Open Science, 60, 50–65. https://doi.org/10.1016/j.nutos.2025.01.004
14. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898–2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

НИЗЬКОДОЗОВИЙ ГІДРОКОРТИЗОН У ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОВЕРХНІ ОКА: ВІД ФАРМАКОКІНЕТИКИ ДО КЛІНІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Кіреєв І. В., Жаботинська Н. В., Хижняк В. М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
Кафедра клінічної фармакології
clinpharmacol2023@gmail.com

Ключові слова: *хвороба сухого ока, гідрокортизон, низькодозова терапія, гіалуронова кислота, слізна плівка, запалення поверхні ока.*

Вступ. Запалення поверхні ока є важливим патогенетичним компонентом хвороби сухого ока, алергічного кон'юнктивіту, дисфункції мейбомієвих залоз, блефариту та кератокон'юнктивіту. Незалежно від пускового чинника, порушення гомеостазу супроводжується нестабільністю слізної плівки, гіперосмолярністю, ушкодженням епітеліального бар'єра та активацією місцевої імунної відповіді. Прозапальні цитокіни й матриксні металопротеїнази поглиблюють ушкодження епітелію, зменшують кількість келихоподібних клітин і підтримують замкнене патологічне коло. За таких умов терапія, спрямована лише на зволоження, не завжди забезпечує достатній контроль захворювання.

Мета роботи. Узагальнити сучасні уявлення про фармакодинаміку, фармакокінетику та клінічне значення низькодозового гідрокортизону при місцевому офтальмологічному застосуванні, а також визначити фармакологічні передумови поєднання гідрокортизону з гіалуроновою кислотою.

Матеріали та методи. Проведено аналітичне узагальнення даних, представлених у сучасних публікаціях з патогенезу хвороби сухого ока, фармакології офтальмологічних глюкокортикостероїдів та клінічного застосування комбі-