

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій
Кафедра промислової фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів

Рівень вищої освіти другий магістерський

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МгХФ1-23

Анна МІНСЬКА

Науковий керівник к. фарм. н., доц. Олена РОЇК

Рецензент доктор тех.наук Олена ІЩЕНКО

Київ 2024

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних
технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри промислової
фармації
д.фарм.н, проф. Владислав Страшний
“ 27” листопада 2024 року

З А В Д А Н Н Я

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Мінській Анні Андріївні
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи « Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів»

Науковий керівник роботи Роїк Олена Миколаївна к. фарм. н.,
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

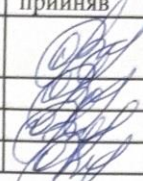
затверджені наказом вищого навчального закладу від “03 ” вересня 2024 р. №
188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аналіз наукової та науково-
практичної, статистично-аналітичної, медичної та фармацевтичної літератури,
методи інформаційного пошуку, аналіз даних Державного реєстру лікарських
засобів, стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати)
проаналізувати асортимент антигеморагічних засобів, представлених на
фармацевтичному ринку України, проаналізувати цінову політику вітчизняних
та закордонних виробників, методи використання та обґрунтувати технологію
виробництва.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

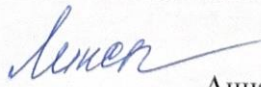
Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Роїк О. М.к.ф.н, доцент		
Розділ 2	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Розділ 3	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Висновок	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Орієнтовний термін виконання	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	виконано
2	Розділ 1. Характеристика сучасних антигеморагічних засобів	24.09.2024 – 07.10.2024	виконано
3	Розділ 2. Аналіз асортименту антигеморагічних засобів на фармацевтичному ринку України	08.10.2024 - 15.10.2024	виконано
4	Розділ 3. Теоретичні аспекти виробництва антигеморагічного засобу	16.10.2024 - 30.10.2024	виконано
5	Висновки	31.10.2024 - 04.11.2024	виконано
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 - 19.11.2024	виконано
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.2024 - 21.11.2024	виконано
8	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.2024 - 22.11.2024	виконано
9	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 - 25.11.2024	виконано
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	виконано

З завданням ознайомлений:

Студент


Анна МІНСЬКА

Науковий керівник роботи


Олена РОЇК

АНОТАЦІЯ

Мінська А. А. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів. – Рукопис.

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів. Здійснено характеристику антигеморагічних засобів, оцінено наявний в Україні асортимент, проаналізовано цінову політику вітчизняних та закордонних виробників. Описано теоретичні підходи до фармацевтичної розробки антигеморагічного засобу, включаючи вибір відповідної лікарської форми, складу препарату, технології виробництва.

Кваліфікаційна робота пропонує комплексне дослідження українського фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів, від огляду асортименту та методів використання до обґрунтування технології виробництва антигеморагічного засобу.

Ключові слова: антигеморагічні засоби, засоби гемостатичної дії, фармацевтичний ринок, аналіз асортименту, кровотеча, крововилив, губка, колаген, хітозан, транексамова кислота.

ABSTRACT

Minska A. A. Analysis of the domestic pharmaceutical market of antihemorrhagic agents. - Manuscript.

Qualification work on the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the analysis of the domestic pharmaceutical market of antihemorrhagic agents. The characterization of antihemorrhagic agents was carried out, the assortment available in Ukraine was evaluated, and the price policy of domestic and foreign manufacturers was analyzed. Theoretical approaches to the pharmaceutical development of an antihemorrhagic agent are described, including the selection of the appropriate dosage form, composition of the drug, and production technology.

The qualification work offers a comprehensive study of the Ukrainian pharmaceutical market of antihemorrhagic agents, from an overview of the assortment and methods of use to the justification of the production technology of an antihemorrhagic agent.

Key words: antihemorrhagic agents, hemostatic agents, pharmaceutical market, assortment analysis, bleeding, hemorrhage, sponge, collagen, chitosan, tranexamic acid.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАК

АП - антигеморагічні препарати

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ДР - допоміжні речовини

ЛЗ - лікарський засіб

ТК - транексамова кислота

АТС - Anatomical Therapeutic Chemical Classification

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ АНТИГЕМОРАГІЧНИХ ЗАСОБІВ.....	11
1.1. Система гемостазу.....	11
1.2. Основні види порушення гемостазу.....	16
1.3. Характеристика антигеморагічних засобів.....	27
Висновки до розділу 1.....	34
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АНТИГЕМОРАГІЧНИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.....	35
2.1. Класифікація антигеморагічних засобів.....	35
2.2. Аналіз зареєстрованих антигеморагічних засобів на фармацевтичному ринку України.....	37
2.3. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів.....	41
Висновки до розділу 2.....	51
РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА АНТИГЕМОРАГІЧНОГО ЗАСОБУ.....	53
3.1. Обґрунтування лікарської форми.....	53
3.2. Характеристика АФІ і допоміжних речовин.....	58
3.3. Розробка стадій технологічного процесу одержання гемостатичної губки з транексамовою кислотою.....	65
3.4. Контроль якості в процесі виробництва готового продукту.....	73
Висновки до розділу 3.....	80
ВИСНОВКИ.....	81
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	84
ДОДАТКИ.....	92

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. За останні десятиріччя рівні захворюваності на патології, пов'язані з порушенням гемостазу, такі як «Хвороби крові й кровотворних органів і окремі порушення із залученням імунного механізму» та «Хвороби системи кровообігу» збільшилися відповідно на 12% та 60% [1] унаслідок кліматичних змін, забруднень довкілля, нервових виснажень, тривалих стресів, військових дій, що потребує вдосконалення підходів до лікування та впровадження нових схем фармакотерапії.

Підвищена зацікавленість до проблеми гемостазу як однієї з захисних систем організму зумовлена, перш за все, тим, що зупинка кровотеч необхідна для нормальної життєдіяльності людини. В загальнопатологічних станах внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів та згортання крові займають значне місце та є компонентами патогенезу різних за етіологією та клінічними проявами захворювань, впливають на перебіг, результат та одужання, можуть бути безпосередньою причиною загибелі хворого.

Гемостаз представляє собою зупинку кровотечі з травматично пошкоджених судин з подальшим відновленням їх цілісності та прохідності для циркулюючої в судинах крові. Система гемостазу має складний механізм і враховує безліч компонентів.

За механізмом розвитку порушення гемостазу мають судинно-тромбоцитарний та коагуляційний характер; за спрямованістю змін виділяють гіпо- та гіперкоагуляцію; за походженням розрізняють спадкові та набуті порушення [2].

Препарати підгрупи B02 Антигеморагічні засоби застосовуються для лікування порушень гемостазу відповідно до стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим, при наданні екстреної медичної допомоги, при аномальних маткових кровотечах.

Дослідженню українського фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів були присвячені роботи Ю. С. Азаренка [13], Н. В. Грішиної [26],

О. П. Гудзенко [18], О. М. Євтушенка [14], О. І. Ємельянової [1], У. В. Карпюка [1, 2, 14], В. С. Кисличенка [1, 2], К. В. Кулдиркаєвої [18], С. А. Куценка [17], І. С. Лаби [13], В. В. Малий [17], Ю. С. Маслій [17], А. Б. Ольховської [17], О. І. Рубана [25], І. С. Чопака [1], Л. В. Яковлевої [26], Т. Г. Ярних [25]. Через мінливість фармацевтичного ринку, політичних та економічних обставин аналіз наявного асортименту антигеморагічних засобів залишається актуальним і дозволяє виявити фактори, які мають вплив на якість надання медичної допомоги і встановити напрями покращення фізичної та економічної доступності засобів даного асортименту.

Мета дослідження. Мета дослідження полягає у вивченні асортименту антигеморагічних засобів, які представлені на українському фармацевтичному ринку.

Завдання дослідження: описати систему гемостазу; визначити основні види порушень гемостазу; охарактеризувати антигеморагічні засоби; здійснити класифікацію антигеморагічних засобів; проаналізувати зареєстровані антигеморагічні засоби на фармацевтичному ринку України; провести маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів; охарактеризувати активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини для виготовлення антигеморагічного засобу; описати методику приготування експериментального зразка та розробку рецептури; обґрунтувати вибір основного технологічного обладнання; розробити стадії технологічного процесу одержання антигеморагічного засобу в умовах фармацевтичного виробництва; описати організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту.

Об'єкти дослідження: антигеморагічні засоби, представлені на фармацевтичному ринку України.

Предмет дослідження: аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів

Методи дослідження. Для досягнення мети під час дослідження були використані: бібліографічний метод, метод інформаційного пошуку, метод системного підходу, а також узагальнення та аналізу. Дослідження проводились

шляхом проведення огляду наукової літератури, аналізу бази даних зареєстрованих антигеморагічних препаратів в Державному реєстрі лікарських засобів та за допомогою пошукової системи інтернет-ресурсу Компендіум.

Практична цінність результатів роботи полягає в аналізі структури асортименту антигеморагічних засобів, зареєстрованих в Україні станом на липень 2024 року.

Елементи наукової новизни. Проведено аналіз цінової кон'юнктури українського фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів, який доцільно використовувати фармацевтичним та аптечним підприємствам з метою розробки обґрунтованої маркетингової стратегії просування товару на ринок, а також при оцінці привабливості ринку або окремого його сегмента, виборі стратегії ціноутворення, конкурентної стратегії, розширенні асортименту лікарських засобів тощо.

Апробація роботи. Результати кваліфікаційної роботи апробовано на науково-практичній Інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» та опубліковано тези доповіді: «Трансдермальні засоби в геронтології». Стаття HEALTH&EDUCATION, стр.111, «Маркетингове дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів», Роїк О.М., Мінська А.А., Матюшенко І.С.

Структура та обсяг роботи. Кваліфікаційна роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 74 найменувань та одного додатка. Робота викладена на 116 сторінках друкованого тексту, містить 9 таблиць, 14 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ АНТИГЕМОРАГІЧНИХ ЗАСОБІВ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

1.1. Система гемостазу

Гемостаз є системою захисту організму від кровотечі при ушкодженні цілісності стінки судини. Інтенсивність кровотечі залежить від виду судини (артеріальна чи венозна), її діаметра і тиску крові в судинах. Організм, борючись із крововтратою, запускає захисні механізми, тому що рідкий стан крові та цілісність кровоносного русла є необхідною умовою для життя [2].

До механізмів захисту належить система гемостазу, яка включає: тканини, що оточують судину, стінку судини, плазмові фактори згортання, формені елементи крові, особливо тромбоцити [3].

Система гемостазу забезпечує збереження крові у рідкому стані, запобігає кровотечі і відповідає за структуру стінок кровоносних судин. У разі ушкодження судин завдяки цій системі швидко зупиняється кровотеча. Рідкий стан крові забезпечується рівновагою згортальної (коагулянтної) та антизгортальної (антикоагулянтної) систем [4].

У системі гемостазу взаємодіють компонентів крові, стінки судин та різних органів, які беруть активну участь у синтезі та руйнуванні факторів, що забезпечують резистентність та цілісність судин, рідкий стан крові в судинному руслі. При цьому багато гуморальних компонентів системи гемостазу синтезуються клітинами різних органів (печінкою, легеньми, кістковим мозком, судинами, серцем, мозком, м'язами, нирками та іншими), а їх функція здійснюється як екстра-, так і інтрацелюлярно [5].

Тромбоцити, або кров'яні пластинки, являють собою без'ядерні, бліді формені елементи крові, що мають розміри 2-3 мкм. Їх кількість становить $(200-400) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$. Тромбоцити циркулюють у крові і частково знаходяться у депо (селезінці, легень, печінці). Звідси при потребі вони виходять у кровоносне

русло. Кількість тромбоцитів збільшується під час приймання їжі, м'язової роботи [6].

Основною функцією тромбоцитів є їх участь у згортанні крові (гемокоагуляція) і припиненні кровотечі завдяки наступним їх властивостям: по-перше, на мембрані і в гранулах цитоплазми тромбоцити містять біологічно активні речовини, які і призводять до згортання крові. Це такі речовини, як серотонін, адреналін, кальцій, фібриноген, ректрактозим, попередник тромбопластину. По-друге, тромбоцити мають здатність прилипати до ушкодженої стінки судини і склеюватися, формуючи таким чином згусток крові.

Тромбоцити виконують і ангіотрофічну функцію, яка полягає у живленні ними ендотелію судин. При тромбоцитопенії (зменшення кількості тромбоцитів) ця функція тромбоцитів порушується, тому еритроцити виходять через ендотеліальні клітини судин і утворюються крововиливи.

Згортання крові — це захисна реакція організму, яка попереджує значну втрату крові. Кров, яка вийшла із кровоносного русла, згортається протягом 3-4 хвилин і з рідкого стану переходить у драглистий згусток, закриваючи таким чином місце пошкодження судин. Згортання крові — досить складний ферментативний процес, в якому беруть участь тромбоцити і так звані фактори згортання плазми. Факторів згортання плазми нараховують тринадцять [6].

Фактори згортання крові є сериновими протеїназами в неактивному стані. Фактори в неактивному стані циркулюють у крові доти, доки не виникне потреба в запуску коагуляційного каскаду. В основі згортання крові лежить активація протеїназ шляхом обмеженого протеолізу, при якому від білка відщеплюється лише регуляторний фрагмент. Такі фактори згортання крові, як V, VIII, TF, Ca, фосфоліпіди, не є протеолітичними ферментами, але дозволяють зустрітися іншим сериновим протеїназам і взаємодіяти між собою [8].

Якщо узагальнити механізм коагуляції крові, то він представлений ланцюгом послідовних реакцій, при яких активований фактор згортання активує наступний шляхом відщеплення регуляторного фрагмента білка (обмежений протеоліз), і це повторюється кілька разів із наступними факторами до моменту

розщеплення фібриногену, утворення фібрину та формування згустку крові. Фосфоліпіди, які є залишками зруйнованих клітин, виступають у ролі «місця контакту» факторів згортання. Протеолітичні фактори згортання з'єднуються з фосфоліпідами за участю кальцію, факторів V, VIII, TF. Тобто непротеолітичні фактори дають можливість утворитися згустку крові в конкретному місці пошкодження судини (рис. 1.1). Також існує фібриностабілізуєчий фактор XIII, який «зшиває» нитки фібрину між собою та ущільнює тромб.

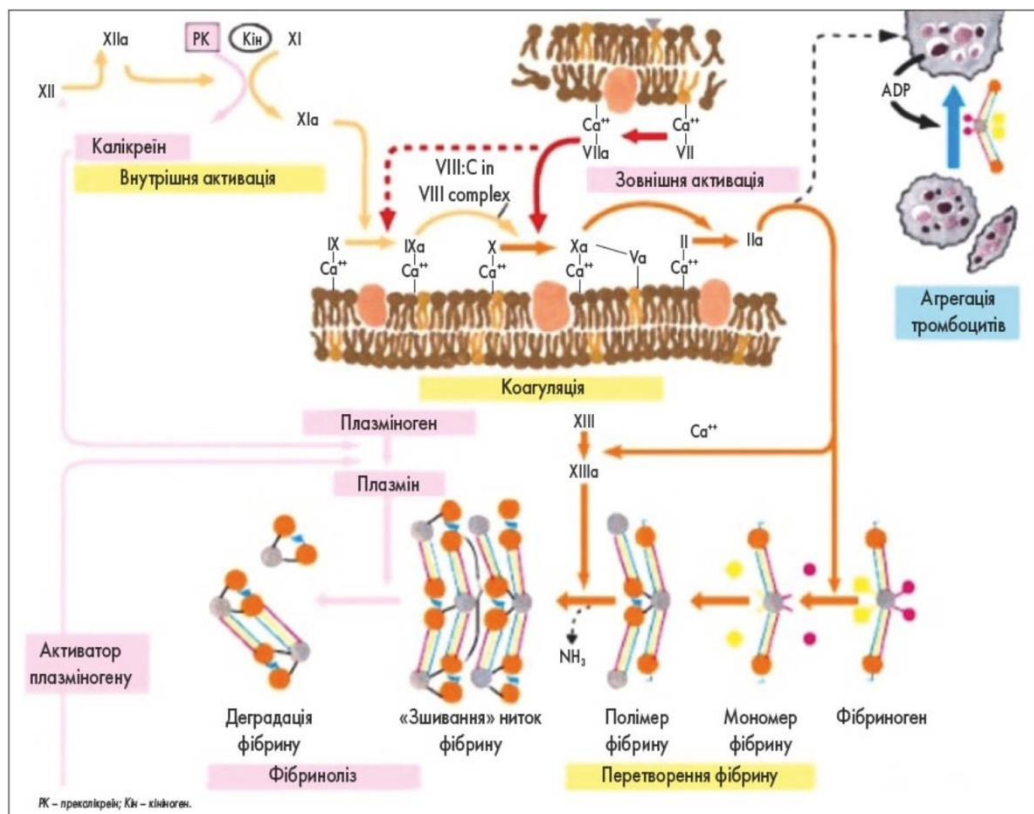


Рисунок 1.1 - Коагуляційний каскад [8]

Каскадні механізми значно прискорюють реакцію, що дозволяє швидко розщепити велику кількість тромбіну, який одразу розщеплює тисячі молекул фібриногену, й утворити згусток крові. Також велика кількість факторів забезпечує надійність системи гемостазу, оскільки функції факторів згортання дублюються [8].

У механізмі згортання крові виділяють три стадії [3]. Перша стадія характеризується звільненням тканинної і кров'яної протромбокінази. Тканинна протромбокіназа виходить із мембран пошкоджених тканин і стінок судин, а кров'яна утворюється із мембран пошкоджених тромбоцитів та еритроцитів. Для

успішного завершення цієї стадії потрібні іони Ca^{2+} і чисельні фактори плазми. Закінчується перша стадія активацією X фактора.

Недостатня кількість антигемофільного глобуліну призводить до різкого гальмування утворення протромбокінази, а це, в свою чергу — до гальмування згортання крові. Таке захворювання називається гемофілією. При ньому навіть незначне пошкодження пальця супроводжується втратою великої кількості крові.

У другій стадії білок плазми протромбін за участю протромбокінази, яка утворилась в першій стадії, перетворюється в активний фермент тромбін. Для нормального перебігу цієї стадії теж потрібні іони Ca^{2+} . Протромбін утворюється в печінці, а для його синтезу необхідна присутність вітаміну К.

У третій стадії розчинений білок крові фібриноген під дією тромбіну, що утворився в другій стадії, перетворюється в нерозчинний фібрин. Для цієї реакції теж потрібні іони Ca^{2+} та фактори плазми. Фібрин має вигляд ниток, що утворюють густу сітку. Під дією тромбостеніну, який виходить із пошкоджених еритроцитів, відбувається ретракція (стиснення) згустка крові. Внаслідок цього згусток не пропускає навіть сироватку крові [6].

Крім того, виділяють ще передфазу і післяфазу. У передфазі здійснюється судинно-тромбоцитарний або мікроциркуляторний гомеостаз. Післяфаза містить два паралельні процеси: ретракцію згустка (ущільнення) і фібриноліз (його розсмоктування) [3].

Важлива роль у гомеостазу відводиться також біологічно-активним речовинам (БАР), які належать до трьох категорій: таких, що сприяють згортанню крові, перешкоджають цьому і речовин, що сприяють розрідженню зсілої крові. Усі ці речовини містяться у плазмі крові, формених елементах крові, тканинах і стінці судини [3].

Якщо видалити із крові фібриноген, то вона не буде згортатися. Така кров називається дефібринованою. Кров не здатна згортатися і при відсутності іонів Ca^{2+} . Попередити згортання крові можна за допомогою лимоннокислого натрію. Така кров називається цитратною і широко використовується для переливання.

До антикоагулянтної системи належать антикоагулянти, наприклад, антитромбін III. Гладка поверхня судин теж сповільнює згортання крові [4].

В крові існує також система, яка може розчинити фібрин, що утворюється під час згортання. До неї належить плазмін, а процес розщеплення фібрину називається фібринолізом.

Більшість людей помирає від захворювань, що пов'язані із підвищеним згортанням крові (гіперкоагуляції). Гіперкоагуляція спостерігається при стресових ситуаціях, що пов'язано з надмірним виділенням адреналіну. Гіперкоагуляція супроводжується прискореним утворенням тромбів, а гіпокоагуляція — кровотечею [6].

Залежно від розмірів пошкодженої судини та ролі окремих факторів та ланок системи гемостазу в обмеженні крововтрати при травмі судини, розрізняють два основні їх механізми: судинно-тромбоцитарний (мікроциркуляторний, первинний), який має місце при зупинці кровотеч із дрібних судин (артеріол, прекапілярів, капілярів, венул) і коагуляційний, що має велике значення при зупинці кровотеч з артерій та вен.

Поділ видів гемостазу умовний, так як при коагуляційному механізмі завжди є і судинно-тромбоцитарний, що важливо з клінічної точки зору, оскільки розлади судинно-тромбоцитарного гемостазу мають велику питому вагу серед багатьох геморагічних реакцій [5].

1.2. Основні види порушення гемостазу

Класифікувати порушення гемостазу можливо за наступними показниками. За походженням розрізняють спадкові та набуті, за механізмом розвитку – порушення судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу, за спрямованістю змін – виділяють гіпо- та гіперкоагуляцію [2].

Під кровотечею (*haemorrhagia*) розуміють витікання крові з ушкодженої судини в тканини, порожнини організму, зовнішнє середовище. Причиною кровотечі є порушення цілісності судинної стінки, яке можуть викликати травма, арозія судини при різних гнійних і патологічних процесах, підвищення

артеріального тиску в судині, різке зниження атмосферного тиску та інші фактори.

Травма є досить частою причиною порушення цілісності судинної стінки, однак підвищена її проникність для крові може бути зумовлена змінами хімізму самої крові, дією токсинів, порушенням обміну вітамінів тощо. Кровотечі можуть виникати також внаслідок порушення згортання крові, в результаті дії деяких лікарських речовин [2].

Розлади системи гемостазу займають провідне місце в загальній патології людини внаслідок того, що є одним із найчастіших патологічних станів, що виникають у практичній медицині та відрізняються значним різноманіттям. Вони можуть проявлятися як самостійними синдромами, що зазвичай мають спадковий характер, так і вторинними геморагічними і тромботичними ускладненнями інших захворювань [7].

Гемостазіопатії — хвороби системи гемостазу, обумовлені спадковими або набутими порушеннями компонентів системи згортання крові, в результаті чого порушуються її основні функції, що в результаті може призвести до тяжких ускладнень, включно з неконтрольованими кровотечами та летальним кінцем.

Відповідно до сучасних даних, типові форми порушення гемостазу прийнято поділяти на тромботичний, геморагічний та тромбогеморагічний синдром. При цьому важливо враховувати, що кожен із синдромів розподіляється на спадкові й набуті порушення гемостазу [7].

Форми порушення гемостазу:

- посилення згортання крові та тромбоутворення — гіперкоагуляція і розвиток тромботичного синдрому;
- зменшення згортання крові та тромбоутворення — гіпокоагуляція і розвиток геморагічного синдрому;
- фазне порушення стану системи гемостазу — тромбогеморагічний синдром.

Патологія тромбоцитарно-судинного гемостазу представлена тромбоцитопатіями та вазопатіями, коагуляційного гемостазу – коагулопатіями [8].

Тромбоцитопенія – це зменшення кількості тромбоцитів <100 Г/л. Вона може бути абсолютною та відносною. В основі патогенезу тромбоцитопенії може лежати порушення утворення тромбоцитів, прискорене їх використання та руйнування.

Вазопатія – це порушення судинної стінки, що зменшує здатність крові згортатися. Виділяють спадкові та набуті вазопатії.

Одним із найпоширеніших спадкових захворювань системи згортання крові є хвороба Віллебранда, яка пов'язана з відсутністю або дефектом VWF (von Willebrand factor). Також виділяють набутий синдром Віллебранда.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура – це стан, при якому відсутній фермент ADAMTS13. У нормі протеолітичний фермент ADAMTS13 розщеплює VWF, що дозволяє тромбоцитам від'єднуватися від тимчасової затримки на поверхні судинної стінки. При відсутності ферменту відбувається нагромадження тромбоцитів на поверхні судинної стінки, що призводить появи характерної пурпури.

Коагулопатія – це порушення плазмового гемостазу за рахунок дефіциту факторів згортання крові. Розрізняють спадкові та набуті коагулопатії. До спадкових коагулопатій належать гемофілії.

Гемофілія А – це вроджений дефіцит фактора VIII згортання крові.

Гемофілія В – вроджений дефіцит фактора IX згортання крові.

Обидві хвороби зчеплені з X-хромосомою. Залежно від концентрації фактора виділяють 3 ступені тяжкості гемофілії: легку (рівень фактора – 5-25% від норми) – проявляється кровотечами при хірургічних втручаннях і травмах; середньотяжку (1-5%) – кровотечі виникають у разі середнього ступеня ушкодження; тяжку ($<1\%$) – супроводжується спонтанними кровотечами. Ускладненням гемофілії є кровотечі у м'які тканини із подальшим розвитком у них запалення [8].

Генотерапія є перспективним методом лікування гемофілії, однак цей напрям перебуває на етапі клінічних випробувань. На сьогодні основним методом лікування гемофілії залишається застосування дефіцитного фактора згортання крові. Проте при системному введенні таких лікарських засобів може синтезуватися нейтралізуючий фактор (антитіла), що знешкоджує чужорідний білок, яким є введений фактор. Таке трапляється у 25-30% пацієнтів із тяжкою гемофілією А та у 3-5% – з гемофілією В. Для вирішення проблеми інгібіторної форми гемофілії існують різні підходи. Одним із підходів є лікування шунтуючими препаратами. Так, наприклад, для зупинення кровотечі вводять рекомбінантний активований фактор VII (НовоСевен®) пацієнтам з гемофілією, ускладненою інгібіторами, для зупинення кровотеч [8].

Що стосується набутої гемофілії, то у більшості випадків не вдається встановити причину патології. Можливими причинами набутої гемофілії можуть бути аутоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, захворювання шкіри, гіперчутливість до лікарських засобів і вагітність.

В реакціях судинно-тромбоцитарного гемостазу беруть участь два основних об'єкта: судинна стінка та тромбоцити [9]. Перша етап судинно-тромбоцитарного гемостазу пов'язаний саме з реакцією судинної стінки на пошкодження і отримав назву тимчасовий спазм кровоносних судин. Локальна вазоконстрикція обмежує крововтрату при пошкодженні судин. Це супроводжується швидкою активацією тромбоцитів, що пов'язано з появою високих концентрацій аденозин-дифосфорна кислота (АДФ), а також оголенням субендотелію, колагенових та фібрилярних структур. В результаті активації тромбоцитів у місці пошкодження виникає реакція вивільнення з них серотоніну, адреналіну, тромбоксану А₂ та інших ендогенних індукторів вазоконстрикції та виникає вторинна вазоконстрикція. Тромбоксан А₂ є не лише потужним вазоконстриктором, але й індуктором агрегації тромбоцитів. Обмежити вазоконстрикцію і подовжити час кровотечі може й природний вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів, що утворюється в судинах - простагліцин.

Наступний етап судинно-тромбоцитарного гемостазу – це адгезія, агрегація тромбоцитів з утворенням тромбоцитарного тромба або пробки. Для повної зупинки кровотечі необхідна ретракція тромбоцитарного тромбу. Зупинка кровотечі при пошкодженні великих кровоносних судин відбувається в основному за рахунок утворення фібринового згустку. В цьому процесі беруть участь плазменні, тромбоцитарні, еритроцитарні, лейкоцитарні, тканинні фактори зсідання крові. Зсідання крові може бути ініційоване двома шляхами: зовнішнім та внутрішнім. Обидва вони складають I фазу зсідання крові. Друга фаза зсідання крові – це перехід протромбіну в тромбін відбувається під впливом протромбінази та зводиться до протеолітичного розщеплення протромбіну. В результаті з'являється фермент тромбін, що активує не лише низку факторів зсідання крові, але й індукує агрегацію тромбоцитів, стимулюючи виділення простацикліну з судин та багато інших процесів. Третя фаза зсідання крові – перехід фібриногену в фібрин. Після утворення нерозчинного фібрину кровотеча може не зупинитись. Кінцева його зупинка можлива лише після ретракції кров'яного згустку [9].

Не дивлячись на те, що в циркуляції є всі фактори, що необхідні для утворення тромбу, в природних умовах при наявності цілих судин кров залишається рідкою. Це зумовлено кількома причинами: швидкістю руху крові, зарядом формених елементів, судинної стінки та факторів зсідання крові, наявністю інгібіторів до багатьох активних факторів та речовин, що перешкоджають зсіданню крові (антикоагулянтів) [10].

При активації зсідання крові відбувається активація протизгортальних механізмів. Найпотужніший природний антикоагулянт - антитромбін III. Він утворюється в печінці, судинній стінці та блокує тільки активовані фактори - IIa, XIIa, XIa, IXa, Xa. Антитромбін III є кофактором гепарину, який сам по собі до антикоагулянтів не належить. Антикоагулянтом є також фібрин, який адсорбує та інактивує тромбін.

Під фібринолізом розуміють розщеплення фібринових волокон на фрагменти. Активація фібринолітичної ланки системи гемостазу при підвищенні

активності коагуляційного, являє собою прояв механізму зворотного зв'язку, що забезпечує рідкий стан крові в судинному руслі та цілісність його стінок. Активація фібринолізу відбувається зовнішнім (зумовлена надходженням до судинного русла з ендотелію тканинного активатора плазміногену, що перетворює плазміноген у плазмін) та внутрішнім (активація XII фактора) шляхами. Активація фібринолізу перешкоджає росту тромбу, викликаючи частковий чи повний тромболізис, призводить до лізису фібрину при ДВЗ-синдромі, забезпечує видалення фібрину з судинного русла та є одним із провідних механізмів реваскуляризації та відновлення кровотоку в органах та тканинах.

Тромбоцитопенії поділяються на спадкові та набуті. Спадкові тромбоцитопатії, як правило, супроводжуються патологією тромбоцитів, тому даний процес буде розглядатися нижче. Набуті тромбоцитопенії можуть спричинюватися 3 групами факторів: недостатнє утворення тромбоцитів, посилений розпад та посилене використання (при тромбозі та ДВЗ-синдромі) [8].

До першої групи тромбоцитопеній належать такі, що виникають при ураженні кісткового мозку хімічними речовинами, здатними пригнічувати кровотворення, при лейкозах і метастазах пухлин у кістковий мозок, радіоактивному опроміненні, важких інфекціях, уремії, гіпотиреозі, дефіциті вітаміну В12 і фолієвої кислоти.

До другої групи тромбоцитопеній належать такі, для яких є характерним швидке руйнуванням тромбоцитів, яке може виникати при спленомегалії, механічному руйнуванні (штучні судини, клапани серця). Проте, більшість із них є наслідком імунного пошкодження. Гетероімунні тромбоцитопенії характеризуються тим, що при руйнуванні тромбоцитів утворюються антитіла до власних тромбоцитів пацієнта, внаслідок зміни антигенної будови оболонки тромбоцитів. При аутоімунній - відсутність імунної толерантності до антигенів власних тромбоцитів. Провокуючими моментами є ліки, віруси, бактерії. Наприклад, аутоімунна хронічна тромбоцитопенічна пурпура або хвороба Верльгофа. Критеріями захворювання є аутоантитіла до тромбоцитарного

глікопротеїну gpIIb, що вражають тромбоцити та мегакаріоцити, мегакаріоцитоз у кістковому мозку, збільшення розміру кров'яних пластинок та явища гіперспленізму. Тому принципи лікування даної хвороби включають спленектомію, застосування кортикостероїдів в якості речовин, що пригнічують імунну відповідь, та імунодепресанти.

Також до імунних тромбоцитопеній належить алергічна тромбоцитопенія, яка викликається ліками. Серед інших тромбоцитопеній імунного генезу виділяють тромбоцитопенію новонароджених, а також тромбоцитопенії при хронічному лімфолейкозі, гіпертиреозі, синдромі Еванса, системному червоному вовчаку.

Існують тромбоцитопенії, що розвиваються за неімунним механізмом. Спільна ознака їх - зменшення тривалості життя тромбоцитів.

Це група захворювань, зумовлених якісною неповноцінністю та дисфункцією і характеризуються порушенням судинно-тромбоцитарного гемостазу, появою кровоточивості тканин і органів. Тромбоцитопатії складають значну групу геморагічних діатезів. З ними пов'язана більшість геморагій мікроциркуляторного типу. Функціональна неповноцінність тромбоцитів проявляється порушенням основних властивостей — здатності до адгезії та агрегації.

Згідно функціональної класифікації, усі спадкові тромбоцитопатії можна поділити на такі групи [9]:

1. Без порушення реакції вивільнення гранул, наприклад тромбастенія Гланцмана-Негелі – це спадковий дефект глікопротеїну gp IIb – IIIa зумовлює неможливість поєднання фібриногену з мембраною тромбоцитів, що спричиняє порушення їх агрегації. Клінічні ознаки - петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі;

2. З порушенням реакції вивільнення гранул. Причина – порушення активності циклооксигенази та слабка активність контрактильних білків у тромбоцитах. У патогенезі домінує відсутність агрегації тромбоцитів при

взаємодії з колагеном, а також відсутнє вивільнення гранул. Основними клінічними ознаками є - петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі;

3. З порушенням нагромадження і вивільнення вмісту гранул. Наприклад хвороба Германського-Пудлака. У патогенезі – відсутня агрегація при взаємодії з колагеном, вивільнення вмісту гранул, внаслідок чого виникають петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі;

4. Порушення адгезії та агрегації тромбоцитів. До цієї групи належить синдром Віллебранда-Юргенса (дефіцит фактора Віллебранда). Також хвороба Бернара-Сульє генетичний дефект утворення глікопротеїну gr Ib-Ix мембранного рецептора до фактора Віллебранда – порушує початковий етап адгезії тромбоцитів до колагену. Часто виникають капілярні кровотечі;

5. При дефіциті та зниженій доступності фактора 3 тромбоцитів виникає тромбоцитопатія Боуе та Овена. Її причиною є дефіцит фактора 3 тромбоцитів. В патогенезі домінує відсутність взаємодії тромбоцитів з прокоагулянтами. Клінічні ознаки: петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі;

6. Тромбоцитопатії поєднані з іншими спадковими аномаліями. Дана група презентована синдромом Віскотта-Олдрича, при якому дефіцит альфа-гранул поєднується з порушенням вивільнення АДФ, серотоніну з альфа-гранул і зменшенням адгезії тромбоцитів до колагену, їх агрегації, ослабленням коагуляції крові та ретракції згустка. Клінічними ознаками, є геморагічний синдром, що з'являється в ранньому дитячому віці.

Також відомі набуті форми порушення адгезії тромбоцитів, коли їхня мембрана вкривається тонким молекулярним шаром, який формує своєрідний екран між рецепторами мембрани тромбоцитів і фактором Віллебранда на стінці судин. Дана патологія виявлена при: лейкозах; нагромадженні IgM; гіповітамінозі B12; дії деяких лікарських засобів, особливо інгібіторів утворення тромбоксану A2; стимуляторів утворення та активності циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ); антагоністи іонів кальцію та інші [5].

Геморагічна вазопатія – це ураження судин у вигляді зміни їх структури, хімічного складу та функціональної неповноцінності, що зумовлює порушення

судинно-тромбоцитарного гемостазу і кровоточивість. Виділяють вроджену та набуту форми цієї патології.

До вродженої вазопатії належать хвороба Рандю-Ослера, спадковий тромбоцитопенічний мікроангіоматоз, хвороба Фабрі. Причиною спадкових форм вазопатії є спадкове порушення розвитку сполучної тканини, у тому числі субендотелію судин. Захворювання характеризуються вогнищевим потоншенням судин, розширенням просвіту мікросудин, малою кількістю колагенових волокон в субендотелії, легкою ранимістю судин, слабка адгезія і агрегація тромбоцитів через дефіцит колагенових волокон. Клінічні прояви: носові, легенево-бронхіальні та шлунково-кишкові кровотечі.

Набута вазопатія характеризується патологією судин, як наслідок того чи іншого захворювання. Причинами її виникнення є: інфекційні фактори (кір, скарлатина, віспа, геморагічна гарячка); токсичні речовини (при уремії, недостатності печінки, отрути комах, змій); іонізуюче випромінювання; імунні реакції; гіпо- та авітаміноз С; пухлинне ураження судинної стінки лейкозними інфільтратами. Найхарактернішими клінічними ознаками є шкірні форми кровоточивості.

Коагулопатія — це геморагічний синдром, спричинений порушенням коагуляційних та антикоагуляційних механізмів гемостазу. За етіологією виділяють 2 форми даної групи патології: спадкова та набута. За патогенезом залежно від порушення I, II і III фаз зсідання крові виділяють протромбіназопатію, тромбінопатію та фібринопатію [10].

Причини коагулопатії з порушенням I фази зсідання крові – утворення протромбіназного комплексу: патологія печінки (зниження продукції факторів VII, IX, X); гіповітаміноз К (фактори VII, IX, X синтезуються в печінці за участю філохінонів – вітамінів групи К); дефіцит кальцію (фактор IV); блокада факторів VIII і IX антитілами під час гемобластозу і дифузних хвороб сполучної тканини, у хворих на гемофілію А; тромбоцитопенія і тромбоцитопатія (дефіцит ТФ-3); надлишок екзо- та ендогенних антикоагулянтів; генетичні дефекти синтезу

факторів VIII, IX, XI при гемофілії (відповідно гемофілії А, В, С), фактора XII, плазмового калікреїногену (фактора Флетчера), фактора VII.

Причини коагулопатії з порушенням II фази зсідання крові – утворення тромбіну: хвороби печінки і дефіцит філохінонів; імунні інгібітори факторів II, V, VII; протеїнурія; інактивація тромбіну компонентами антизсідальної системи; спадковий дефект синтезу фактора II під час спадкової гіпопротромбінемії, фактора V – при парагемофілії.

Причини коагулопатії з порушенням III фази зсідання крові – утворення фібрину: патологічні процеси в легенях, печінці, які супроводжуються зменшенням синтезу фібриногену; травми легень, матки, різні види шоку; передозування фібринолітичних та дефібринуючих препаратів; спадкові порушення синтезу фібриногену, фактору XIII.

Провідними ланками в патогенезі геморагічного синдрому під час коагулопатії, незалежно від того, яка фаза зсідання порушена, є хронічна крововтрата та її наслідки, а також морфологічні та функціональні зміни в місці крововиливів.

Гіперкоагуляція (підвищена здатність крові утворювати згустки) призводить до локального або генералізованого тромбозу [9].

Тромбоз – це прижиттєве місцеве пристінкове утворення в судинах щільного конгломерату з формених елементів крові та стабілізованого фібрину. Сам конгломерат – це тромб. Тромб слід відрізняти від кров'яного згустку, який може формуватись і *in vivo* і *in vitro*, а тромб – лише в судинах. Патогенез тромбозу розглядають з урахуванням трьох важливих тромбогенних факторів, які відомі під назвою тріади Вірхова: пошкодження судинної стінки; порушення балансу між згортальною, протизгортальною і фібринолітичною системами крові; сповільнення кровотоку [4].

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром) – це один із проявів реакції системи гемостазу на дію різноманітних патологічних агентів. В його основі лежить розсіяне зсідання крові в циркуляції з утворенням великої кількості мікрозгустків та агрегатів клітин крові, що блокують кровообіг

в органах та викликають у них глибокі дистрофічні зміни. Після інтенсивного зсідання крові розвиваються гіпокоагуляція, тромбоцитопенія та геморагії. Синдром неспецифічний, універсальний, так як виникає при самих різноманітних захворюваннях, завжди являє собою катастрофу, подібну до шоку. При ньому відбувається втрата рідинних властивостей крові та порушення її циркуляції в капілярах, що є несумісним з нормальною життєдіяльністю організму. Тяжкість, розповсюдженість та швидкість розвитку ДВЗ-синдрому дуже різноманітні: від блискавичних форм з летальним закінченням до латентних та довготривалих, від загального зсідання крові в циркуляції до регіональних та органних тромбгеморагій. Його викликають найчастіше такі патологічні процеси та впливи: генералізовані інфекції та септичні стани, всі види шоку, травми, термінальні стани, гострий внутрішньосудинний гемоліз та цитоліз, акушерська патологія, пухлини, рак, лейкоз, опіки, імунні та імунокомплексні хвороби, деструктивні процеси в органах, алергічні реакції, сильні кровотечі, неправильне застосування антикоагулянтів, фібринолітиків та ін. [9].

Провідною ланкою в патогенезі є порушення балансу між калікреїн-кініновою, зсідальною, протизсідальною та фібринолітичною системами крові та фазові зміни гемостазу. Ініціатором процесу зсідання крові є тромбопластин, який може надходити до кровотоку з пошкоджених тканин під час травми, операції, некрозу, деструкції та ін. Важливою патогенетичною особливістю ДВЗ-синдрому є активація інших протеолітичних систем – фібринолітичної, калікреїн-кінінової, комплементу. В процесі ДВЗ-синдрому зменшується вміст антитромбіну III в плазмі. Аналогічно витрачаються компоненти фібринолітичної системи та її активатори.

Кровоточивість при ДВЗ-синдромі зумовлена порушенням зсідання крові та судинно-тромбоцитарного гемостазу – токсичним впливом продуктів протеолізу на судинну стінку, агрегацією та виходом з кровотоку тромбоцитів. Тромбоцитопенія та тромбоцитопатія – найважливіші фактори кровоточивості.

Патогенез та тяжкість ДВЗ-синдрому залежать від порушення мікроциркуляції в органах та ступеня їх дисфункції.

Важливу роль в утворенні факторів згортання крові відіграє вітамін К. При дефіциті вітаміну істотно знижується синтез факторів згортання у печінці, що призводить до розладу коагуляційного гемостазу. Слід підкреслити, що дефіцит вітаміну К може виникнути не лише через недостатнє його надходження з їжею, а й на тлі запального процесу в організмі. Ще одним важливим фактором у розвитку набутих коагулопатій є ожиріння, яке пов'язане із запаленням і тромбозом [4].

Отже, існує дві ланки системи гемостазу – тромбоцитарно-судинна та коагуляційна. Розлад гемостазу та поява кровотеч різного ступеня тяжкості можуть бути пов'язані із порушенням будь-якого компонента цих двох систем. Знання фізіології та патофізіології системи гемостазу дозволяють глибоко розуміти механізм виникнення хвороби у кожному конкретному випадку та покращити якість надання медичної допомоги пацієнтам із кровотечами.

1.3. Характеристика антигеморагічних засобів

Антигеморагічні препарати (АП) — препарати, які використовуються для зупинки кровотеч [11].

Функції крові включають транспортування газів та поживних речовин до тканин, а також забезпечення імунної відповіді та гемостатичних реакцій. Отже, втрата крові може стати тригером патологічних процесів, які можуть призвести до тяжких ускладнень і навіть до летального наслідку. Наприклад, при травмах, отриманих як на полі бою, так і в цивільних умовах, значна крововтрата через пошкодження магістральних судин або внутрішні рани, що не здавлюються, може призвести до значної догоспітальної (і потенційно такої, якої можна уникнути) летальності внаслідок гіпотермії, коагулопатії, інфекції. Крім того, певні вроджені або пов'язані із захворюванням стани (наприклад дефіцит фактора згортання крові та дисфункція тромбоцитів), а також біологічні ефекти, викликані лікарськими препаратами (наприклад пригнічення кісткового мозку

внаслідок хіміотерапії та променевої терапії у онкологічних хворих), можуть піддавати певні групи пацієнтів високому ризику виникнення кровотечі [12].

Антигеморагічні препарати підрозділяються на:

- інгібітори фібринолізу;
- гемостатичні препарати;
- коагулянти синтетичного та рослинного походження.

Інгібітори фібринолізу, в свою чергу, поділяють на:

- амінокислоти (амінокапронова, транексамова та амінометилбензойна кислоти);
- інгібітори протеїназ крові (апротинін).

Гемостатичні препарати поділяють на:

- препарати резорбтивної дії (фібриноген, кальцію хлорид, менадіон, етамзілат);
- препарати місцевої дії (тромбін, тахокомб, губка гемостатична з амбеном).

До коагулянтів синтетичного походження належить карбазохром, рослинного походження — екстракт водяного перцю та кропиви листя [11].

Інгібітори фібринолізу впливають на фібринолітичну систему організма; гемостатичні препарати активують гемостатичну систему: тромбін, фібриноген, менадіон впливають на коагуляційний компонент гемостатичної системи, кальцію хлорид та етамзілат — на судинно-тромбоцитарний компонент гемостатичної системи; коагулянти виявляють кровоспинну дію та створюють умови для тромбоутворення. Інгібітори фібринолізу блокують активатори плазміногену та пригнічують дію плазміну, кінінові системи та активність фібринолізу [11].

Застосування антифібринолітиків дозволяє зменшити крововтрату при кардіохірургічних операціях, травмах та нехірургічних захворюваннях. На сьогодні найбільш популярним антифібринолітичним препаратом є транексамова кислота (ТК), яка була запатентована С. Окамото у 1957 р.

Транексамова кислота — синтетичний антифібринолітик, аналог лізину, який конкурентно інгібує активацію плазміногену до плазміну; у високих концентраціях неконкурентно блокує плазмін, таким чином ТК інгібує розчинення та деградацію згустків фібрину плазміном. Зв'язування ТК з плазміногеном є у 6-10 разів ефективнішим, ніж з ϵ -амінокапроною кислотою. ТК демонструє дозозалежний антигеморагічний ефект на відміну від аprotиніну, який інгібує також і тромбоутворення. Окрім того, існує гіпотеза, що ТК знижує інтенсивність запальної реакції та асоційовану з нею гемодинамічну нестабільність. Основною метою застосування ТК є зменшення періопераційної кровотечі та зниження потреби у переливанні крові як при серцево-судинних захворюваннях, так і при інших хірургічних втручаннях. Дослідники провели метааналіз 100 рандомізованих клінічних досліджень, у яких було встановлено, що ТК знижує ймовірність необхідності гемотрансфузії на 38%. Крім ТК, до групи інгібіторів фібринолізу з гемостатичними властивостями належать ϵ -амінокапронова кислота й аprotинін. Кровоспинні препарати з групи інгібіторів фібринолізу випускаються як у формі розчину для ін'єкцій, так і у формі таблеток для прийому внутрішньо [12].

Фібриноген, кальцію хлорид, менадіону, тромбін є природними компонентами системи згортання крові. Кальцію хлорид стимулює утворення тромбопластину та перехід протромбіну до тромбіну. Менадіон бере участь у синтезі протромбіну (фактора II) та факторів згортання крові VII, IX та X, активує синтез фібриногену. Етамзилат активує утворення фактора згортання крові III (тромбопластину), первинного тромба та посилює його ретракцію, стимулює утворення нових тромбоцитів з мегакаріоцитів і їх вихід з депо, а також пригнічує розщеплення мукополісахаридів та зменшує проникність судинної стінки. Тромбін каталізує утворення фібрину з фібриногену, стимулює утворення тромбопластину. Коагулянти зменшують проникність судинної стінки, підвищують в'язкість крові, уповільнюють кровотік і таким чином створюють умови для тромбоутворення. Головним фармакологічним ефектом препаратів цієї групи є гемостатичний [11].

Вітамін К являє собою групу жиророзчинних 2-метил-1,4-нафтохінонів. У третьому положенні є алкільний замісник, який визначає приналежність до однієї з 2 біологічних форм: К1 (філлохінон) і К2 (менахінон). Існує третя, синтетична форма К3 (менадіон). Однак його рекомендується замінювати синтетичною формою вітаміну К1 у зв'язку з ризиком токсичності у немовлят з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Первинний вітамін К1 надходить переважно із зелені та овочів, а основним джерелом вітаміну К2 є мікроорганізми, що колонізують товсту кишку (вітамін К є побічним продуктом їх життєдіяльності), та ферментовані продукти. Ці речовини необхідні для балансу системи гемостазу, оскільки вони є кофакторами для γ -глутамілкарбоксилази та комплексу вітаміну К₂,3-епоксидредуктази при модифікації γ -карбоксиглутамінової кислоти у факторах згортання крові II, VII, IX та X. Ця модифікація необхідна для зв'язування кофакторів мембрани тромбоцитів.

Вітамін К також необхідний для синтезу різних інших білків, включаючи білки-антикоагулянти (C, S і Z), остеокальцин та матричний білок GLA. Показано, що недостатню кількість карбоксильованого остеокальцину відзначають у людей зі зниженою мінеральною щільністю кісток та осіб похилого віку з підвищеною частотою переломів. Зниження рівня деяких підтипів вітаміну К призводить до посилення кальцифікації артерій. На сьогодні кровоспинні препарати вітаміну К доступні лише в ін'єкційній формі [12].

Показаннями до застосування препаратів, що зупиняють кровотечу, є такі захворювання та стани [12]:

- кровотеча після хірургічних операцій (або профілактика інтраопераційної кровотечі за наявності у пацієнта високого ризику такого ускладнення);
- різні стани, що асоціюються з підвищенням фібринолітичної активності крові;

- профілактика вторинної гіпофібриногенемії при переливанні консервованої крові у великих кількостях;
- підвищена кровоточивість при захворюваннях печінки (дефіцит К-залежних факторів зсідання);
- кровотеча як ускладнення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, променевої хвороби тощо;
- маткові кровотечі;
- малі хірургічні втручання у хворих на гемофілію.

Зазвичай ін'єкційні форми гемостатиків (так звані кровоспинні уколи) застосовують у стаціонарі при травмах або хірургічних втручаннях. А після амбулаторних процедур або при гінекологічних кровотечах зазвичай достатньо кровоспинних препаратів у формі таблеток [12].

При кровотечах, пов'язаних із гострим фібринолізмом, та тромбоцитопеніях використовують інгібітори фібринолізу (амінокапронову та транексамову кислоти); у разі масивних кровотеч у хірургії, акушерстві, травматології застосовують фібриноген; при легеневих, маткових кровотечах, променевої хворобі — кальцію хлорид; при передозуванні антикоагулянтів непрямої дії — менадіон. Для зупинки капілярних кровотеч та кровотеч із паренхиматозних органів препаратами вибору є етамзилат, тромбін, тахокомб, губка гемостатична з амбенон, карбазохром. Етамзилат, коагулянти використовують при геморагічних діатезах, носових, маткових, кишкових, ниркових кровотечах,

Антигеморагічні препарати місцевої дії — при тонзилектомії, екстракції зубів, кровоточивості ясен [13]. Апротинін також ефективний при гострому панкреатиті та різних видах шоку.

При застосуванні антигеморагічних препаратів можливе виникнення побічних ефектів — алергічних реакцій, тромбозів та тромбоемболій, нудоти, блювання. Амінокапронова кислота, етамзилат спричиняють катаральні явища у верхніх дихальних шляхах; транексамова кислота — порушення кольорового

зору, апротинін — бронхоспазм, менадін підвищує ризик розвитку гемолітичної хвороби у новонароджених.

Усі антигеморагічні препарати протипоказані при тромбозах, тромбоемболіях, ДВЗ-синдромі. Інгібітори фібринолізу заборонено використовувати у період вагітності, фібриноген — при інфаркті міокарда, кальцію хлорид — при атеросклерозі, гіперкальціємії, менадін — у разі гемолітичної хвороби новонароджених. Губка гемостатична протипоказана при кровотечах із великих судин, етамзилат — при порфірії.

Амінокапронову кислоту не можна застосовувати одночасно з апротиніном, транексамову кислоту — при масивному тромбоутворенні. Апротинін несумісний із глюкокортикостероїдами, а також з інфузійними середовищами, які містять амінокислоти. Етамзилат не слід змішувати в одному шприці з іншими ЛП. При одночасному застосуванні кальцію хлориду з хінідіном і серцевими глікозидами підвищується їх кардіотоксичність. Небезпечна також його комбінація з антигіпертензивними препаратами [11].

До протипоказань до застосування кровоспинних таблеток та розчинів для ін'єкцій відносять: індивідуальну непереносимість; схильність до тромбозів та тромбоемболічних ускладнень; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання у фазі коагулопатії або дефіциту факторів згортання; ниркову недостатність; тяжку форму ішемічної хвороби серця; застосування антикоагулянтних препаратів [12].

Застосування лікарських рослин при розладах системи крові спонукало дослідників вивчити ефекти, що спостерігаються, за допомогою методів доказової медицини. Найбільш популярні сімейства рослин включають Складноцвіті (*Compositae*), Ясноткові (*Lamiaceae*), Бобові (*Fabaceae*) та Астрові (*Asteraceae*). Представники цих сімейств застосовувалися для зупинки кровотечі у традиційній та народній медицині різних культур [12].

Гемостатична активність рослинних екстрактів здебільшого пояснюється кількома механізмами, включаючи стимуляцію коагуляції за рахунок підвищення активності фактора XII та рівня фібриногену в плазмі крові,

інгібування фібринолізу, звуження судин або гладкої мускулатури та агрегації тромбоцитів. Передбачається, що біологічно активні сполуки, які часто беруть участь у зупинці кровотечі, класифікуються як дубильні речовини, сапоніни, глікозиди та інші феноли. Крім того, підтверджено антифібринолітичну дію броуплазміну (таніну), метилового ефіру 8-О-ацетилшанжизиду (іридоїдного глікозиду) та лігніну. Також було встановлено прокоагулянтну активність кількох ферментів протеаз, виявлених у клітинах рослин. Однак «натуральний» не обов'язково означає «безпечний». Практично всі лікарські трави можуть проявляти терапевтичну дію у певному діапазоні доз і мати токсичний ефект у вищих дозах [14]. В аптеках України представлені рослинні гемостатичні препарати на основі екстрактів кропиви, водяного перцю та деревію [12].

Гемостатичні препарати для місцевого застосування містять тромбін, фермент, що каталізує перетворення фібриногену на фібрин у крові, кінцевий етап каскаду згортання крові. Наприкінці 1970-х років Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США Food and Drug Administration (FDA) схвалило бичачий тромбін для місцевого застосування як допоміжний засіб для досягнення гемостазу в хірургії. Перший препарат являв собою білкову субстанцію, отриману при взаємодії тромбіну бичачого походження та кальцію хлориду; його наносять безпосередньо на місця кровотечі з метою досягнення гемостазу. З того часу було вивчено безліч методів отримання тромбіну, включаючи бичачий, людський та рекомбінантний.

Спочатку тромбін був бичачого походження, але його застосування ускладнювалося утворенням антитіл, які перехресно реагують з факторами згортання крові людини. Людський тромбін, який виділяють з об'єднаної донорської плазми, характеризується нижчим ризиком індивідуальної непереносимості та зазвичай застосовується у поєднанні з желатиновими губками (гемостатична губка). Рекомбінантний людський тромбін (*rhThrombin*) було отримано при промисловому синтезі тромбіну, він виключає ризик утворення антитіл або передачі патогенів через кров, і 2008 р. був схвалений FDA для широкого хірургічного застосування у людей [12].

За останній час було розроблено широкий спектр гемостатичних агентів для використання в хірургії. Такі агенти можуть бути розділені на 3 категорії: гемостатики (механічні, активні, текучі), герметики (фібринові та синтетичні) та клеї (ціанокрилати, альбумін та глутаральдегід) [15]. Вони відрізняються за механізмом дії, складом, зручністю, можливістю використання на вологій та сухій тканинах, імуногенністю та ціною.

Висновки до розділу 1

Гемостаз представляє собою зупинку кровотечі з травматично пошкоджених судин з подальшим відновленням їх цілісності та прохідності для циркулюючої в судинах крові.

Існує дві ланки системи гемостазу – тромбоцитарно-судинна та коагуляційна. Розлад гемостазу та поява кровотеч різного ступеня тяжкості можуть бути пов'язані із порушенням будь-якого компонента цих двох систем.

Природній гемостаз людини забезпечує висококонтрольований процес, який підтримує кровотік, коли відбувається тромботична відповідь на ураження тканин, та включає комплексну взаємодію між коагуляцією та фібринолітичними факторами, тромбоцитами та стінкою судини.

Розлади системи гемостазу займають провідне місце в загальній патології людини внаслідок того, що є одним із найчастіших патологічних станів, що виникають у практичній медицині та відрізняються значним різноманіттям.

Ефективне управління кровотечею для досягнення гемостазу має важливе значення для отримання позитивних результатів. Ідеальний набір характеристик гемостазу має поєднувати біодеградацію з мінімальними побічними явищами та забезпечувати швидку реакцію після досягнення гемостазу, запобігаючи при цьому тромбозу.

Для зупинки кровотеч використовуються антигеморагічні препарати, які підрозділяються на інгібітори фібринолізу (амінокислоти, інгібітори протеїназ крові); гемостатичні препарати (резорбтивної та місцевої дії); коагулянти синтетичного та рослинного походження.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АНТИГЕМОРАГІЧНИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

2.1. Класифікація антигеморагічних засобів

Класифікаційна система АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) прийнята ВООЗ в якості міжнародного стандарту методології, призначеного для проведення статистичних досліджень у сфері споживання лікарських засобів у різних країнах. У системі АТС лікарські засоби класифікуються відповідно до їх основного терапевтичного застосування (тобто за основним активним інгредієнтом). Основний принцип полягає в тому, що для кожної готової лікарської форми визначено тільки один код АТС. Лікарський препарат може мати і більше ніж один код, якщо він містить різні дози активної речовини або представлений в декількох лікарських формах, терапевтичні показання до застосування яких різні. Препарати, що не мають міжнародних кодів, виділені у кілька додаткових груп (**). Коди груп офіційно не затверджені ВООЗ і можуть не співпадати з іншими країнами [12].

Згідно з АТС-класифікацією, засоби, що впливають на гемостаз, належать до групи В «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез», яка представлена підгрупами другого рівня:

- В01 «Антитромботичні засоби»;
- В02 «Антигеморагічні засоби»;
- В03 «Антианемічні засоби»;
- В05 «Кровозамінники та перфузійні розчини»;
- В06 «Інші гематологічні засоби».

Лікарські засоби підгрупи В02 «Антигеморагічні засоби» представлені двома підгрупами третього рівня (табл. 2.1):

- В02А «Інгібітори фібринолізу»;
- В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» [12].

Таблиця 2.1 – Розподіл лікарських засобів у підгрупі В02

«Антигеморагічні засоби»

Класифікаційна категорія	
Підгрупа 3-го рівня	Підгрупа 4-го рівня
<i>B02A Інгібітори фібринолізу</i>	
B02A A Амінокислоти	B02A A01 Кислота амінокапронова
	B02A A02 Кислота транексамова
B02A B Інгібітори протейназ	B02A B01 Апротинін
	B02A B05 Улінастатин
	B02A B10** Габесат
<i>B02B Вітамін К та інші гемостатичні засоби</i>	
B02B A Вітамін К	B02B A01 Фітоменадіон
	B02B A01 Менадіон
B02B B Препарати фібриногену	B02B B01 Фібриноген людини
B02B C Гемостатичні засоби для місцевого застосування	B02B C30 Фібриноген людський
B02B D Фактори згортання крові	B02B D01 Комбінація факторів згортання IX, II, VII, X
	B02B D02 Фактор згортання VIII
	B02B D03 Засоби, що виявляють конкурентну дію по відношенню до інгібітора фактора згортання VIII
	B02B D04 Фактор згортання IX
	B02B D06 Фактор Фон Віллебранта В комбінації з фактором згортання VIII
	B02B D08 Фактор згортання VIIa
	B02B D09 Нонаког альфа
B02B X Інші гемостатичні засоби для системного застосування	B02B X01 Етамзилат
	B02B X05 Ельтромбопаг
	B02B X06 Еміцізумаб
	B02B X10** Гемостатичні засоби рослинного походження
	B02B X19**Рекомбінантний тромбопоетин

2.2. Аналіз зареєстрованих антигеморагічних засобів на фармацевтичному ринку України

З метою вивчення стану забезпечення фармацевтичного ринку України було проаналізовано асортимент антигеморагічних засобів, які представлені на вітчизняному ринку у липні 2024 року, з використанням Державного реєстру готових ЛЗ [16], довідника Компендіум [12].

Структура асортименту сформована підгрупами В02А «Інгібітори фібринолізу» і В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби».

Асортимент препаратів досліджуваної групи на фармацевтичному ринку України представлений 127 позиціями, серед яких підгрупа В02А «Інгібітори фібринолізу» складається з 48 ЛЗ, що становить 38%, а підгрупа В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» — з 79 ЛЗ, що становить 62 % (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл кількості ЛЗ у підгрупі В02 «Антигеморагічні засоби»

Класифікаційна категорія		Кількість ЛЗ	Частка у групі,%	Загальна частка підгрупи,%
АТХ-код групи	АТХ-код підгрупи			
<i>В02А Інгібітори фібринолізу, разом</i>		(48)		(37,8)
В02А А Амінокислоти	В02А А01 Кислота амінокапронова	8	16,7	91,7
	В02А А02 Кислота транексамова	36	75,0	
В02А В Інгібітори протеїназ	В02А В01 Апротинін	2	4,1	8,3
	В02А В05 Улінастатин	1	2,1	
	В02А В10** Габесат	1	2,1	
<i>В02В Вітамін К та інші гемостатичні засоби, разом</i>		(79)		(62,2)
В02В А Вітамін К	В02В А01 Фітоменадіон	1	1,3	2,4
	В02В А01 Менадіон	1	1,3	
В02В В Препарати фібриногену	В02В В01 Фібриноген людини	1	1,3	1,3

B02B C Гемостатичні засоби для місцевого застосування	B02B C30 Фібриноген людський	1	1,3	1,3
---	------------------------------	---	-----	-----

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5
B02B D Фактори згортання крові	B02B D01 Комбінація факторів згортання IX, II, VII, X	3	3,8	68,4
	B02B D02 Фактор згортання VIII	22	27,8	
	B02B D03 Засоби, що виявляють конкурентну дію по відношенню до інгібітора фактора згортання VIII	-		
	B02B D04 Фактор згортання IX	12	15,2	
	B02B D06 Фактор Фон Віллебранта в комбінації з фактором згортання VIII	14	17,7	
	B02B D08 Фактор згортання VIIa	2	2,4	
	B02B D09 Нонаког альфа	1	1,3	
B02B X Інші гемостатичні засоби для системного застосування	B02B X01 Етамзилат	5	6,3	26,6
	B02B X05 Ельтромбопаг	4	5,1	
	B02B X06 Еміцизумаб	3	3,8	
	B02B X10** Гемостатичні засоби рослинного походження	8	10,1	
	B02B X19**Рекombінантний тромбопостин	1	1,3	
Загальна кількість		127	100	100 (100)

Антигеморагічні засоби представлені фірмами-виробниками з 18 країн світу. Аналіз пропозицій препаратів на вітчизняному ринку свідчить про переважання зарубіжних виробників – 67,7 %, на вітчизняних виробників припадає 32,3 %. Це свідчить про імпортозалежність фармацевтичного ринку

антигеморагічних засобів, при цьому частка зарубіжних виробників порівняно з дослідженнями 2016 року [17] зростає з 60,0 % до 67,7 %, а з 2009 року [18] по 2016 рік майже не змінилася, що говорить про збільшення кількості імпортованих препаратів на українському фармацевтичному ринку саме в останні роки.

Головними країнами, що експортують на український фармацевтичний ринок антигеморагічні ЛЗ, є Індія – 11,8 %, Італія – 8,7 %, Австрія й Бельгія – по 7,9 %, Іспанія – 6,3 %, Німеччина й Швейцарія – по 4,7 %, США – 3,9 % (рис. 2.1).

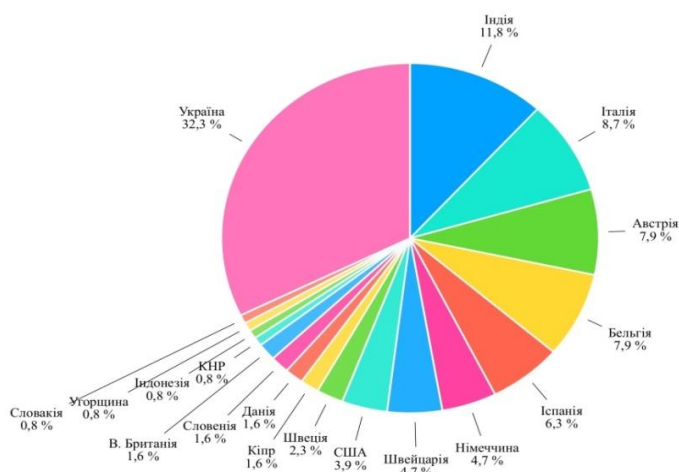


Рисунок 2.1 - Країни-виробники антигеморагічних лікарських засобів, які представлені на українському фармацевтичному ринку

Головним вітчизняним виробником асортименту антигеморагічних засобів є ФК «Здоров'я», частка продукції якого найбільша і складає 12,2 % серед 19 українських фармацевтичних компаній (рис. 2.2).

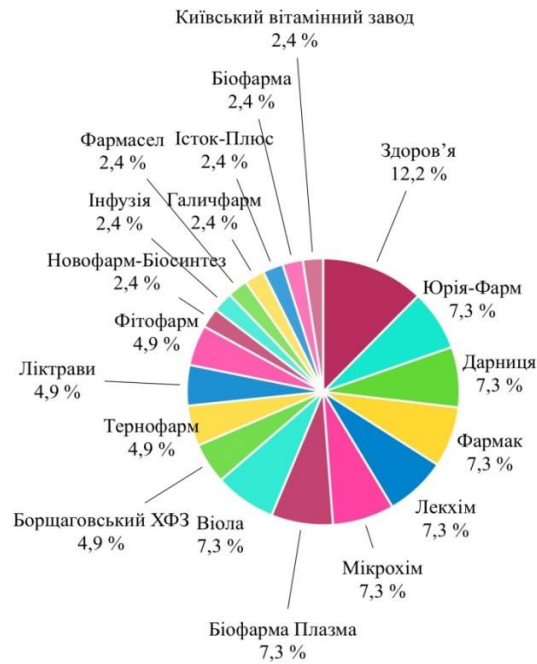


Рисунок 2.2 - Частки українських виробників антигеморагічних лікарських засобів

В класифікаційній категорії B02A «Інгібітори фібринолізу» суттєво переважає підгрупа «Амінокислоти», частка якої становить 91,7% порівняно з Інгібіторами протеїназ (8,3%). Встановлено, що найбільш глибокий асортимент ЛЗ досліджуваної підгрупи спостерігається у засобів B02A A02, що містять транексамову кислоту (табл.2.2). Лікарські засоби, що містять транексамову кислоту, розподіляються наступним чином: 52,8% — зарубіжних виробників (серед яких 73,7% ЛЗ виробляє Індія) та 47,2 % — вітчизняних. Кислота амінокапронова повністю виробляється українськими фармацевтичними підприємствами (100%).

Підгрупа B02A B «Інгібітори протеїназ» представлена лише чотирма ЛЗ: «Ю-Тріп» (Індія), «Контривен» (Україна), «Гордокс» (Угорщина), «Габесат» (Італія).

У категорії B02B Вітамін К та інші гемостатичні засоби ЛЗ розподілені:

B02B A Вітамін К — 2,5% (Україна, Словачія);

B02B B Препарати фібриногену — 1,3% (Швеція);

B02B C Гемостатичні засоби для місцевого застосування - 1,3% (Австрія);

B02B D Фактори згортання крові — 68,3% (з яких вітчизняного виробництва 5,6%, іноземного - 94,4%);

B02B X Інші гемостатичні засоби для системного застосування — 26,6% (з яких вітчизняного виробництва 52,4%, іноземного - 47,6%).

Максимальну частку препаратів складають препарати факторів зсідання крові (42,5% у загальній структурі асортименту) та транексамової кислоти (28,3%); амінокапронова кислота та гемостатичні засоби рослинного походження — по 6,3%. Інші позиції не отримали істотної ваги.

За лікарськими формами антигеморагічні засоби мають наступну структуру (кількість ЛЗ, %) (рис.2.3):

- порошок для приготування розчину для інфузій/ін'єкцій - 56 (44,1%);
- розчини для ін'єкцій та інфузій - 44 (34,6%);
- таблетки - 15 (11,8%);
- суха лікарська рослинна сировина (листя, трава) - 5 (3,9%);
- екстракт рідкий - 3 (2,4%);
- порошок для орального застосування - 2 (1,6%);
- розчин - 1 (0,8%);
- матриця для склеювання тканин - 1 (0,8%).

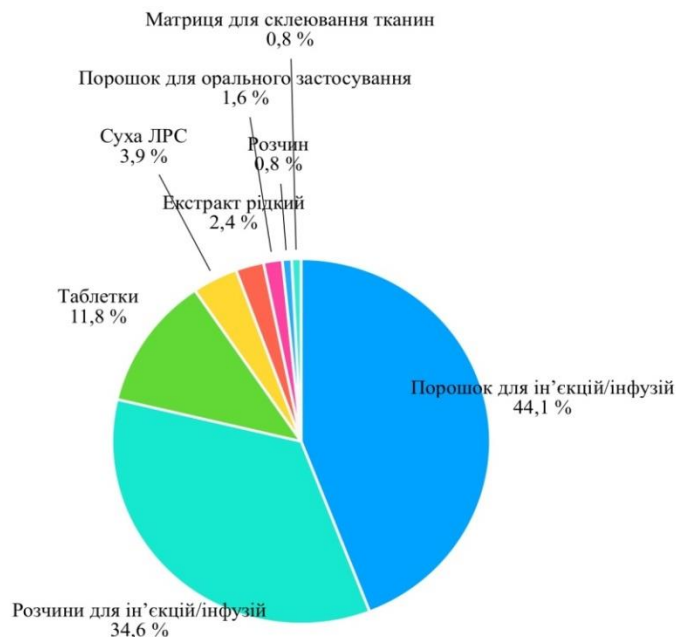


Рисунок 2.3 - Розподіл асортименту антигеморагічних засобів за формами випуску

Найбільшу питому вагу отримали порошки для приготування розчину для ін'єкцій/інфузій, розчини для парентерального застосування, меншу — таблетки. Незначні частки припадають на лікарську рослинну сировину у вигляді листя та трави і рідкі екстракти. Найменші відсотки — у порошків для орального застосування, розчину й матриці для склеювання тканин. Повністю відсутні специфічні дитячі лікарські форми (сиропи, гранули тощо) [16].

2.3. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів

Український ринок лікарських засобів сформований двома сегментами: роздрібним і госпітальним. Препарати групи В належать до трійки лідерів за обсягом госпітальних закупівель у грошовому та у натуральному вираженні [1].

За даними компанії «Proxima Research» про результати проведених закупівель лікарських засобів національною агенцією «Медичні закупівлі України» та міжнародними організаціями, уповноваженими забезпечити потребу в рамках державних програм МОЗ України, а також за інформацією щодо закупівель лікарських засобів у медичних закладах приватної форми власності, визначено, що державні видатки за результатами чотирьох місяців 2024 року залишаються низькими й становлять менше 10% від загального споживання лікарських засобів у зазначений період [19]. Серед АТС-груп другого рівня в централізованих закупівлях лідирують B02 «Антигеморагічні засоби». У розрізі міжнародних непатентованих найменувань (МНН) за централізованими програмами найбільші обсяги поставок у грошовому вираженні припадають на МНН — фактор згортання VIII + фактор фон Віллебранда. Найбільше закуповують препарат Імунат, порошок для розчину для інфузій (Австрія) [19].

Підгрупа препаратів B02 в натуральних показниках перевищує реалізацію цих препаратів у грошовому, тому вони мають великий попит і низьку ціну, особливо — вітчизняного виробництва та ті, що мають рослинне походження [1].

За даними [1] засоби групи B02 у медицині частіше використовують у гінекології, анестезіології, хірургії (табл. 2.3), також їх призначають у терапії, неврології, офтальмології, педіатрії, гастроентерології, отоларингології, урології, алергології, ортопедії, травматології, дерматології, кардіології, ендокринології тощо. Аналіз розподілу реалізації препаратів групи B02 Антигеморагічні засоби серед виявлених медичних напрямів (рецептурних) і вільних (безрецептурних) продажів показує, що гінекологія має найбільшу реалізацію у грошовому вираженні 37,6%, а в натуральному вираженні переважають обсяги реалізації препаратів B02 у вільних продажах — 40,6% [1].

Таблиця 2.3 - Частки в обсягах реалізації антигеморагічних препаратів

Напрямок	Частка в загальному вартісному обсязі реалізації, %	Частка в загальному натуральному обсязі реалізації, %
Вільні продажі	14,2	40,6
Гінекологія	37,6	25,4
Анестезіологія	21,9	14,2
Хірургія	11,9	8,0
Інші медичні напрями	14,4	11,8

Рослинні препарати представлені тільки 8 позиціями [16], але мають популярність через натуральні інгредієнти, форми випуску, вітчизняне виробництво, низьку ціну [1].

Важливим напрямком маркетингових досліджень ринку є аналіз цінової кон'юнктури ЛЗ [20]. Вивчення кон'юнктури фармацевтичного ринку необхідно для того, щоб правильно оцінити його поточний стан, передбачити можливі зміни і розробити відповідну стратегію розвитку [17].

Було здійснено аналіз цінової кон'юнктури вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних ЛЗ [21]. Із цією метою станом на липень 2024 року відбулося проведення розрахунків коефіцієнтів ліквідності роздрібних цін. Цей коефіцієнт відображає ступінь розвитку конкуренції на конкретному сегменті ринку у визначений період і певною мірою характеризує доступність ЛЗ для споживачів та показує співвідношення між максимальною й мінімальною ціною конкретного ЛЗ у певний період часу [22].

Розрахунки коефіцієнта ліквідності ціни проводили за формулою [23]:

$$K_{liq} = (C_{max} - C_{min}) / C_{min}, \quad (2.1)$$

де K_{liq} – коефіцієнт ліквідності ціни;

C_{max} – максимальна ціна ЛЗ на ринку, грн;

C_{min} – мінімальна ціна ЛЗ на ринку, грн.

Узагальнені показники ліквідності ціни для антигеморагічних засобів наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Показники ліквідності роздрібних ціни для підгрупи B02 «Антигеморагічні засоби» у 2024 році

Препарат	Виробник	C_{min} , грн	C_{max} , грн	K_{liq}
1	2	3	4	5
<i>B02A Інгібітори фібринолізу:</i>				
<i>B02A A01 Кислота амінокапронова</i>				
АКК®, розчин, 50 мг/мл	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	255,70	304,50	0,19
КИСЛОТА АМІНОКАПРОНОВА-ДАРНИЦЯ, р-н для інфузій, 50 мг/мл	ПрАТ "ФФ "Дарниця", Україна	70,49	83,50	0,18
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА, порошок для орал. застос. 1 г у саше	ТОВ "Істок-Плюс", Україна	93,30	247,50	1,65
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА розчин для інфузій, 50 мг/мл	ТОВ "Новофарм-Біосинтез", Україна	60,20	100,80	0,67
КИСЛОТА АМІНОКАПРОНОВА розчин для інфузій, 50 мг/мл	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	60,00	89,20	0,49
КИСЛОТА АМІНОКАПРОНОВА розчин для інфузій 5 %	ПрАТ "Інфузія", Україна	53,50	92,54	0,73
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА, порошок для орал. застос. по 1 г	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна	147,87	220,00	0,49
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА таблетки по 500 мг	ПрАТ "ФІТОФАРМ", Україна	65,32	102,20	0,56
<i>B02A A02 Кислота транексамова</i>				
ТРЕНАКСА 250 таблетки, вкриті оболонкою	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія	168,50	195,00	0,16
ТРЕНАКСА 500 таблетки, вкриті оболонкою	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія	269,85	444,52	0,65
ГЕМАКСАМ р-н для ін'єкцій, 50 мг/мл; по 5 мл	ТОВ "ФАРМАСЕЛ", Україна	1850,00	2610,00	0,41
ГЕМОТРАН® розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл	АТ "Фармак", Україна	112,10	239,68	1,14
ГЕМОТРАН® розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл	АТ "Фармак", Україна	343,25	888,25	1,59
ТРАМІКС® розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл	ПрАТ "Галичфарм", Україна	254,22	325,00	0,28

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5
НЕОТРАНЕКС розчин для ін'єкцій 500 мг/5 мл	Біоіндастріа Лабораторіо Італіано Медіціналі С.П.А., Італія	401,83	662,30	0,65
ВИДАНОЛ® таблетки, вкриті оболонкою, 500 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія	1023,90	1731,51	0,69
САНГЕРА розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	428,35	826,70	0,93
ТРАНСТОП розчин для ін'єкцій 100 мг/мл	Ауробіндо Фарма Лімітед - ЮНІТ ІV, Індія	-	-	-
АЗЕПТИЛ розчин для ін'єкцій, 500 мг/5 мл	Медокемі ЛТД (Ампульний Ін'єкцій- ний Завод), Кіпр	678,76	795,10	0,17
ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА- ЗДОРОВ'Я р-н для ін'єкцій, 100 мг/мл	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна	445,79	483,39	0,08
ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА- ЗДОРОВ'Я р-н для ін'єкцій, 50 мг/мл	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна	247,08	297,00	0,20
ТРЕНАКСА розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл	Лабіана Фармацевтікалс, С.Л.У., Іспанія	249,40	405,46	0,63
ГЕМОТРАН® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг	АТ "Фармак", Україна	165,00	473,36	1,87
ТУГІНА-500 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг	Тулп Лаб Пвт. Лтд., Індія	147,00	276,90	0,88
ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА- ЗДОРОВ'Я таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна	244,14	316,00	0,29
ГЕМОАКТИВ розчин для ін'єкцій, по 100 мг/мл	ПТ НОВЕЛЛ ФАРМАСЬЮТІКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ, Індонезія	-	-	-
АЦЕМІК таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг	Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд., Індія	202,47	283,60	0,40
ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл	ПрАТ "Лекхім- Харків", Україна	163,37	305,00	0,87

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5
ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл	ПрАТ "Лекхім-Харків", Україна	90,90	122,50	0,35
МАКСІТРАН®, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл	ТОВ НВФ "МІКРОХІМ", Україна	210,10	233,70	0,11
АТРАКСАН, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл; по 5 мл в ампулах	ПрАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна	184,54	266,00	0,44
АТРАКСАН розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл; по 5 мл в ампулах	ПрАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна	95,50	125,00	0,31
ЄВРОНЕКС розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл	Стеріл-Джен Лайф Сайнсїс (Пі) Лімітед, Індія	367,40	432,90	0,18
ГЕМОАКТИВ-МБ розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл	ІММАКУЛ ЛАЙФСАЙНСІЗ ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД, Індія	-	-	-
МАКСІТРАН® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг	ТОВ НВФ "МІКРОХІМ", Україна	-	-	-
МАКСІТРАН® розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулах	ТОВ НВФ "МІКРОХІМ", Україна	210,10	233,70	0,11
ТЕКСАКАЙНД розчин для ін'єкцій 100 мг/мл	Манкайнд Фарма Лімітед, Індія	-	-	-
ТРЕНАКСА розчин для ін'єкцій по 500 мг/5 мл	Іммакул Лайфсайнсїз Приват Лімітед, Індія	249,40	405,46	0,63
ТРАНААР, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі	Манкайнд Фарма Лімітед, Індія	-	-	-
СКАЙТРАН, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл в ампулах	Манкайнд Фарма Лімітед, Індія	152,10	189,00	0,24
ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА АГЕТАН 0,5 Г/5 МЛ, розчин для ін'єкцій, по 5 мл у ампулах	ТОВ "Медохімія", Кіпр	-	-	-
СТЕРКСАМІК, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл в ампулі	Стерил-Джен Лайф Сайнсїз (Пі) Лтд., Індія	332,00	421,51	0,27
ТРАНЕКСАМ, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл по 5 мл в ампулі	ПрАТ "Лекхім-Харків", Україна	-	-	-

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5
ТУГІНА, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі	Стерил-Джен Лайф Сайєнсиз (П) Лтд, Індія	147,00	276,90	0,88
<i>B02A В Інгібітори протеїназ</i>				
Ю-ТРИП, розчин для ін'єкцій, 100 000 МО; по 4 мл у флаконі	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед, Індія	-	-	-
КОНТРИВЕН, розчин для ін'єкцій, 10 000 КІО/мл; по 1 мл в ампулі	ТОВ "ФЗ "БІОФАРМА", Україна	837,31	1277,75	0,53
ГОРДОКС, розчин для ін'єкцій, 10000 КІОД/мл по 10 мл в ампулі	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина	6666,96	8584,43	0,29
ГАБЕСАТ, порошок ліофілізований для розчину для інфузій по 100 мг у флаконах та розчинник по 5 мл	Біоіндустрія Італійська Лабораторія лікарських засобів С.П.А., Італія	-	-	-
<i>B02B Вітамін К та інші гемостатичні засоби:</i>				
<i>B02B А Вітамін К</i>				
КАНАВІТ, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл по 1 мл в ампулі	ЕйчБіЕм Фарма с.р.о., Словачка Республіка	547,20	1110,55	1,03
ВІКАСОЛ-ДАРНИЦЯ, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл по 1 мл в ампулі	ПрАТ "ФФ "Дарниця", Україна	140,63	262,87	0,87
<i>B02B В Препарати фібриногену</i>				
ФІБРИГА, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 1 г порошку; по 50 мл розчиннику (вода для ін'єкцій)	Октафарма АБ, Швеція	25458,58	26850,00	0,05
<i>B02B С Гемостатичні засоби для місцевого застосування</i>				
ТАХОКОМБ, матриця для склеювання тканин; по 1 матриці розміром 2,5 см х 3,0 см у блистері	Такеда Австрія ГмбХ, Австрія	-	-	-

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5
<i>B02B D Фактори згортання крові</i>				
НОВОСЕВЕН®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО)	А/Т Ново Нордіск, Данія	54162,80	54162,80	0,00
ОКТАПЛЕКС 500 МО, порошок та розчинник для розчину для інфузій по 500 МО	Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес м.б.Х., Австрія	16325,00	18891,50	0,16
<i>B02B X Інші гемостатичні засоби для системного застосування</i>				
ПЕРЦЮ ВОДЯНОГО ЕКСТРАКТ, екстракт рідкий по 25 мл	ПрАТ ФФ "Віола", Україна	12,35	35,90	1,91
ВОДЯНОГО ПЕРЦЮ ЕКСТРАКТ РІДКИЙ по 25 мл у флаконах	ПрАТ "ФІТОФАРМ", Україна	12,29	36,63	1,98
КРОПИВИ ЛИСТЯ, листя по 50 г	ТОВ "Тернофарм", Україна	-	-	-
ЕМАПЛАГ®, розчин для ін'єкцій, по 15000 ОД/мл; по 1 мл у флаконі	Шеньян Саншайн Фармасьютікал Ко., Лтд., КНР	4262,70	5200,00	0,22
КРОПИВИ ЛИСТЯ, листя по 50 г	ПрАТ ФФ "Віола", Україна	32,07	67,32	1,10
ДЕРЕВІЮ ТРАВА, трава по 50 г	ПрАТ ФФ "Віола", Україна	27,00	67,32	1,49
ПЕРЦЮ ВОДЯНОГО ЕКСТРАКТ, екстракт рідкий для перорального застосування, спиртовий, по 25 мл	ТОВ "Тернофарм", Україна	11,40	31,80	1,79
ДЕРЕВІЮ ТРАВА, трава по 50 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна	20,50	61,75	2,01
КРОПИВИ ЛИСТЯ, по 50 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна	23,82	76,80	2,22
ЕТАМЗИЛАТ, розчин для ін'єкцій 12,5 %; по 2 мл в ампулі	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна	36,62	65,90	0,80
ЕТАМЗИЛАТ-ДАРНИЦЯ, розчин для ін'єкцій, 125 мг/мл по 2 мл	ПрАТ "ФФ"Дарниця", Україна	37,40	53,10	0,42
ЕТАМЗИЛАТ-КВ, таблетки по 250 мг по 10 таблеток у блістері	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна	87,81	173,25	0,97
ДИЦИНОН, розчин для ін'єкцій, 250 мг/2 мл; по 2 мл в ампулі	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія	408,21	1342,35	2,29

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5
ДИЦИНОН, таблетки по 250 мг по 10 таблеток у блістері	Лек фармацевтична компанія д. д., Словенія	540,62	1140,00	1,11
РЕВОЛАД™, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг	Глаксо Оперейшнс ЮК ЛТД, Велика Британія	7060,00	9432,30	0,34
РЕВОЛАД™, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг	Глаксо Оперейшнс ЮК ЛТД, Велика Британія	7700,00	7710,00	0,001
ЕЛЬТРОМБОПАГ-ВІСТА, таблетки, вкриті оболонкою, 25 мг	Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія	6700,00	8223,10	0,23
ЕЛЬТРОМБОПАГ-ВІСТА, таблетки, вкриті оболонкою, 50 мг	Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія	7000,00	8216,00	0,17
ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 30 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг)	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія	78500,00	79500,00	0,01
ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 60 мг/1 мл; по 1 мл (30 мг)	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія	158500,00	161000,00	0,02
ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія	398500,00	402500,00	0,01

Як свідчать одержані результати, коефіцієнти ліквідності ціни для антигеморагічних ЛЗ на фармацевтичному ринку України знаходяться в межах від 0,01 до 2,29, тобто коливання цін становлять 1,0-229,0 %. Коливання ціни не зафіксоване для препарату НОВОСЕВЕН®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО) виробника Ново Нордиск (Данія), оскільки в наявності він представлений лише в одній аптеці. Найменше коливання ціни встановлено для препарату РЕВОЛАД™, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг виробника Глаксо Оперейшнс ЮК ЛТД (Велика Британія). Найбільше коливання цін спостерігається для ЛЗ ДИЦИНОН, розчин для ін'єкцій, 250 мг/2 мл; по 2 мл в ампулі виробника Лек Фармацевтична компанія д. д. (Словенія).

В цілому можна стверджувати, що найбільш доступними є препарати рослинного походження вітчизняного виробництва, а також ЛЗ з амінокапроною кислотою наступних українських виробників: ПрАТ

«Інфузія», ТОВ «Юрія-Фарм», ТОВ «Новофарм-Біосинтез», ПрАТ «ФІТОФАРМ», ПрАТ «ФФ «Дарниця». Серед препаратів з транексамовою кислотою найдешевшими є ГЕМОТРАН®, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл АТ «Фармак»; ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл ПрАТ «Лекхім-Харків»; АТРАКСАН, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, по 5 мл в ампулах ПрАТ «НВЦ "Борщагівський ХФЗ». Серед іноземних слід відмітити недорогі ЛЗ з транексамовою кислотою індійських виробників: ТУГІНА-500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг (Туліп Лаб Пвт. Лтд.); ТУГІНА, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі (Стерил-Джен Лайф Сайєнсиз (П) Лтд); СКАЙТРАН розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл в ампулах (Манкайнд Фарма Лімітед). Найдорожчий препарат відноситься до підгрупи В02В Х06 «Інші гемостатичні засоби для системного застосування. Еміцизумаб» — ГЕМЛІБРА®, розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл, виробник Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (Швейцарія). З 54 лікарських засобів підгрупи В02В D «Фактори згортання крові» в роздрібній аптечній мережі представлено тільки два препарати: НОВОСЕВЕН®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО), виробник Ново Нордіск (Данія) і ОКТАПЛЕКС 500 МО, порошок та розчинник для розчину для інфузій по 500 МО, виробник Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х. (Австрія).

Таким чином, серед антигеморагічних засобів найбільш доступними на роздрібному українському фармацевтичному ринку є: препарати рослинного походження вітчизняного виробництва, але вони мають низьку швидкість кровоспинної дії, та ЛЗ з амінокапроною кислотою, для яких характерним є високий ступінь прояву побічних ефектів.

Висновки до розділу 2

У результаті аналізу асортименту антигеморагічних засобів, представлених на українському фармацевтичному ринку в 2024 році, встановлено, що асортимент представлений 127 позиціями і структура сформована підгрупами: B02A «Інгібітори фібринолізу» (48 ЛЗ, що становить 38%) і B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» (79 ЛЗ, 62%).

Антигеморагічні засоби представлені фірмами-виробниками з 18 країн світу. Аналіз пропозицій препаратів на вітчизняному ринку свідчить про переважання зарубіжних виробників – 67,7%, на вітчизняних виробників припадає 32,3%, що свідчить про імпортозалежність фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів. Головними країнами, що експортують на український фармацевтичний ринок антигеморагічні ЛЗ, є Індія (11,8%), Італія (8,7%), Австрія (7,9 %), Бельгія (7,9 %), Іспанія (6,3 %), Німеччина (4,7%), Швейцарія (4,7 %), США (3,9 %). Головним вітчизняним виробником асортименту антигеморагічних засобів є ФК «Здоров'я», частка продукції якого найбільша і складає 12,2 % серед 19 українських фармацевтичних компаній.

Найбільшу питому вагу серед лікарських форм антигеморагічних засобів, які зареєстровані в Україні у 2024 році, отримали порошки для приготування розчину для ін'єкцій/інфузій (44,1%), розчини для парентерального застосування (34,6%), меншу — таблетки (11,8%). Незначні частки припадають на лікарську рослинну сировину у вигляді листя та трави (3,9%) і рідкі екстракти (2,4%). Найменші відсотки — у порошоків для орального застосування (1,6%), розчину (0,8%) й матриці для склеювання тканин (0,8%). Повністю відсутні специфічні дитячі лікарські форми (сиropи, гранули тощо).

Український ринок ЛЗ сформований двома сегментами: роздрібним і госпітальним. Препарати групи В належать до трійки лідерів за обсягом госпітальних закупівель у грошовому та у натуральному вираженні. Серед АТС-груп другого рівня в централізованих закупівлях лідирують B02 «Антигеморагічні засоби». У розрізі міжнародних непатентованих найменувань

за централізованими програмами найбільші обсяги поставок припадають на МНН — фактор згортання VIII + фактор фон Віллебранда.

Як свідчать одержані результати, коефіцієнти ліквідності ціни для антигеморагічних ЛЗ на фармацевтичному ринку України знаходяться в межах від 0,01 до 2,29. Найбільш доступними на роздрібному українському фармацевтичному ринку є: препарати рослинного походження вітчизняного виробництва, але вони мають низьку швидкість кровоспинної дії, та ЛЗ з амінокапроною кислотою, для яких характерним є високий ступінь прояву побічних ефектів.

РОЗДІЛ 3

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО АНТИГЕМОРАГІЧНОГО ЗАСОБУ

3.1. Обґрунтування лікарської форми

Сьогодні широко затребувані медичні вироби для місцевого гемостазу. Гемостатичні матеріали поділяються на кілька груп на підставі наступних критеріїв:

- за формою випуску (губки, порошки, гелі-клеї, пасти, розчини);
- за матеріалом виготовлення (залежно від форми випуску);
- за наявністю додаткових хімічно активних речовин;
- за застосуванням – для травм та поранень паренхіматозних органів, зупинок кровотеч різної етіології.

Гемостатичні матеріали для місцевого застосування за формою випуску поділяються на гелі, клеї, порошки, матеріали, губки, розчини та пудри.

Гемостатичні гелі використовують в основному в стоматології та ортопедії. Це зумовлено їхньою здатністю заповнювати собою щелепні канали. Гемостатичні клеї досить широко застосовуються, та їх ефективність при внутрішніх операціях доведено практично. Гемостатичні розчини вирізняються великим спектром механізмів утворення коагуляту. Це можуть бути як розчини гемостатичних порошків та гемостатичних препаратів, так і електроактивовані водні розчини. Розчини вводяться в кров і впливають на весь організм пацієнта. Відповідно, гемостаз відбувається незалежно від розташування органу та його функцій, тобто по всьому організму під час оперативного втручання. Тим не менш, у паренхіматозній хірургії дані зразки не використовуються у зв'язку з невеликою ефективністю.

Для швидкої зупинки кровотеч у стоматології після видалення зуба доцільним є використання гемостатичних губок.

До традиційних гемостатичних засобів можна віднести матеріали на основі колагену, желатину та целюлози. Існує кілька додаткових видів гемостатиків. Це альгінати та віск.

До біоактивних речовин відносяться матеріали на основі біологічно активних полімерів природного походження, що мають задані фізико-хімічні та структурно-механічні якості. Завдяки унікальним структурним властивостям (наприклад, молекулярна маса, кількість та склад функціональних груп, пружність та міцність), біоактивні матеріали можуть бути націлені на регуляцію фаз загоєння або шляхом прямої взаємодії з клітинами, або опосередковано через позаклітинний матрикс. Вони здатні модулювати клітинні сигнальні шляхи, тим самим регулюючи зростання, диференціацію та функціонування ключових учасників процесу загоєння, таких як фібробласти, кератиноцити, макрофаги та ендотеліальні клітини. Розширений спектр дії біоактивних речовин у порівнянні з інтерактивними відкриває нові можливості місцевого лікування ран навіть з ознаками некрозу, а також інфікованих ранових поверхонь [48].

Колаген, хітозан, альгінат є найбільш поширеними біоактивними полімерами. Вони мають антибактеріальну, протизапальну, проліферативну дію, вносячи тим самим зміни в процес загоєння. Дані біополімери мають властивості, що дозволяють формувати їх у гідрогель, губку, плівку і змішувати з іншими полімерами, надаючи при цьому підвищеної механічної міцності та біоміметичних властивостей.

Колаген є найбільш відомим і традиційним засобом який давно використовується. Як структурний білок організму, він першим займає місце при кровотечі на шляху крові та формених елементів, контактує з ними в субендотеліальному шарі, викликаючи їхню адгезію, дегрануляцію тромбоцитів і діє прокоагулянтно. Цей механізм було перенесено на застосування колагену як місцевого гемостатика. Крім того, при використанні губки цей матеріал викликає гемостаз за рахунок гігроскопічного ефекту.

Колаген — фібрилярний білок, основний компонент позаклітинного матриксу. Раневі покриття на його основі мають кровоспинну дію, служать

каркасом для ранових клітин при закритті тканинного дефекту. При ферментативному гідролізі колаген вивільняє біоактивні пептиди з різними біологічними функціями. Функціональні пептиди, отримані з колагену, залежно від їх амінокислотного складу, мають імуномодулюючі, хемотаксичні, антибактеріальні, антиоксидантні властивості.

Біоматеріали на основі колагену (плівки, гідрогелі, губки тощо) відрізняються можливістю контрольованої біодеградації (залежно від складу та способу зшивки), завдяки чому широко використовуються для доставки лікарських компонентів.

Колаген становить основу сполучної тканини організму людини і надає їй міцність та еластичність. У сполучній тканині міститься від 1 до 9% колагену. Губки на основі колагену мають гарну гемостатичну дію завдяки своїй капілярно-пористій структурі. При контакті гемостатичної колагенової губки з поверхнею, що кровоточить, виникає адгезія і агрегація тромбоцитів, і це призводить до ефективного гемостазу. Ефективність гемостазу забезпечується також за рахунок гігроскопічного ефекту [49].

На сьогоднішній день для виробництва гемостатичних колагенових губок використовується тваринний колаген, головним джерелом отримання якого є шпик шкур великої рогатої худоби. Однак так само як і при використанні будь-якого білкового продукту, при застосуванні гемостатичних губок на основі тваринного колагену відзначають наступні побічні ефекти: гіпертермія, алергічні реакції. Зберігається ймовірність трансмісивних хвороб, у тому числі зооантропонозних інфекцій.

Отже, патофізіологічна картина раневого процесу формулює нові вимоги до лікарського засобу: здатність регулювати кислотність, вологість, можливість надавати спрямовану дію на біохімічні реакції з метою підвищення ефективності процесу ранозагоювань, а також висока біосумісність матеріалу. Дана біфункціональна характеристика притаманна полімерам природного та синтетичного походження.

Губка на основі колагену має високу сорбційну здатність по рановому екссудату і крові, що супроводжується гелеутворенням. При цьому створюються оптимальні умови загоєння рани у вологому середовищі та її захист від вторинної контамінації. У такому середовищі колаген сприяє залученню макрофагів у навколоранову область, що в результаті прискорює ріст, дозрівання та структурування грануляційної тканини, стимулює міграцію, проліферацію, крайову та острівцеву епітелізацію клітин шкіри, значно прискорюючи процес ранозагоювання.

Сорбуюча здатність губки до води становить до 6000%. Колагенові губки згодом розсмоктуються. В колагенові губки мігрують ендотеліальні фібробласти та інші клітки, у результаті чого матеріал розсмоктується під дією колагенази і заміщається грануляційною тканиною [37].

Використання гемостатичних губок для зупинки кровотечі у стоматології пов'язано як із зручністю у використанні даної форм під час оперативного втручання, так і з їх специфічними особливостями, а саме:

- необхідна за розміром частина губки легко відокремлюється та поміщається на ранову поверхню, що значно економить час хірургів;
- високі абсорбційні властивості губки за рахунок структури матеріалу;
- високий ступінь деградації губки; як правило, сліди застосування зникають на 7-й день після проведення операції. Ця властивість сприяє зниженню інтервалу часу контакту структур органу зі стороннім об'єктом, що забезпечує мінімальну реакцію тканин. Крім цього, використання матеріалів, що деградуються, при зупинці кровотечі не вимагає проведення релапаротомій для вилучення кровоспинного матеріалу. Необхідно додати, що швидкість біодеградації тією чи іншою мірою можна контролювати додаванням до основної речовини губки інших лікарських інгредієнтів;
- відсутність токсичного впливу на організм продуктів розпаду матеріалу губок;
- можливість за допомогою губок проводити місцеву терапію, завдяки комбінуванню основної речовини губки з лікарськими препаратами, які не тільки

прискорюють гемостаз, але й мають антибактеріальні, протиспайкові та інші ефекти.

Серед недоліків гемостатичних засобів для місцевого застосування слід зазначити:

- не всі зразки губок володіють необхідними адгезивними властивостями, що призводить до зміщення гемостатичного імплантату та повторній кровотечі;
- недосконалість форм випуску проявляється у незручності використання тих чи інших геометричних форм у певних умовах операції.

Залишена в рані або порожнині губка повністю розсмоктується. При контакті губки гемостатичної колагенової з поверхнею, що кровоточить відбувається адгезія і агрегація тромбоцитів, що призводить до швидкої зупинки капілярно-паренхіматозної кровотечі. Колаген піддається біодеградації і поступово розсмоктується в організмі протягом 3-6 тижнів, що дозволяє залишати матеріал у місці застосування без подальшого видалення.

Продукти біодеградації (лізису) колагену з губки стимулюють процеси ранової репарації, прискорюючи загоєння ран [50].

За даними літератури на основі порівняльних досліджень, колагенові губки мають кращі гемостатичні властивості завдяки капілярно-пористій структурі. В основі механізму гемостатичної дії колагенової губки лежать її високі сорбційні властивості у поєднанні зі здатністю моделювати поверхню рани, механізм гемостатичної дії колагену характеризується швидкою взаємодією його з тромбоцитами, що призводить до активації адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів. Ці якості губок дозволяють успішно їх застосовувати фахівцями у хірургії [51].

3.2. Характеристика АФІ і допоміжних речовин

Транексамова кислота — антифібринолітична речовина, активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ).

CAS №: 1197-18-8.

Формула: $C_8H_{15}NO_2$.

Мол. маса: 157,21 г/моль.

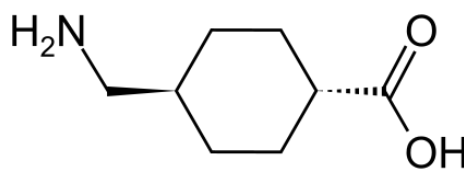


Рис. 3.1 – Формула транексамової кислоти

Транексамова кислота — препарат-антифібринолітик, який оборотно зв'язується з плазміногеном і запобігає взаємодії з фібрином, інгібуючи таким чином розрідження фібринових тромбів.

Місцеве застосування транексамової кислоти може інгібувати місцевий фібриноліз на ділянці кровотечі, маючи при цьому мінімальну загальну абсорбцію. Розчини для місцевого застосування готуються як 5% розчин препарату для внутрішньовенного застосування (100 мг/мл) та зберігають у холодильнику протягом 5 днів [28].

Транексамова кислота чинить антигеморагічну дію шляхом інгібування фібринолітичних властивостей плазміну. Відбувається формування комплексу з участю транексамової кислоти та плазміногену; транексамова кислота зв'язується з плазміногеном при перетворенні з участю плазміну. Дія комплексу транексамової кислоти і плазміну на активність фібрину нижча, ніж дія тільки одного плазміну. Дані досліджень *in vitro* показали, що високі дози транексамової кислоти зменшували показники активності вказаного комплексу.

Побічні ефекти спостерігаються рідко. Деякі з них включають зміни кольорового зору, утворення тромбів та алергічні реакції. Більша обережність рекомендується людям із захворюваннями нирок. Транексамова кислота вважається безпечною для використання під час вагітності та годування груддю.

Транексамова кислота використовується для профілактики та лікування крововтрати в різних ситуаціях, таких як стоматологічні процедури, рясні менструальні кровотечі та операції з високим ризиком втрати крові [29, 30].

Транексамова кислота зменшує пери- та післяопераційну крововтрату, потребу в переливанні крові та повторні втручання, викликані кровотечею.

Транексамова кислота є засобом, який має велике значення для зменшення майже будь-яких кровотеч, він дешевий і зручний у застосуванні та має принципово мало протипоказань. Транексамова кислота включена до списку основних лікарських засобів ВООЗ [30].

Гемостатичні засоби використовуються в різних стоматологічних процедурах, в тому числі:

- Хірургічні операції в порожнині рота. Гемостатичні засоби використовуються для контролю кровотечі під час видалення зубів, пародонтальних операцій та встановлення імплантатів.
- Реставраційна стоматологія. Гемостатичні засоби можна використовувати під час підготовки коронок і мостовидних протезів для зменшення кровотечі та покращення видимості.
- Ендодонтія. Гемостатичні засоби можна використовувати під час процедур лікування корневих каналів для контролю кровотечі та покращення видимості.

Використання гемостатичних засобів у стоматології є важливим методом контролю кровотечі та може покращити комфорт пацієнта, скоротити час процедури та покращити результати лікування.

Колаген — один із позаклітинних, близькоспоріднених білків, що є основним компонентом сполучної тканини і зумовлює її міцність і гнучкість. Він є фібрилярним білком глікопротеїдної природи, що складається із макромолекул, які мають унікальну триспіральну структуру, становить близько 1/3 усіх білків організму ссавців і 70% маси білків шкіри. Входить до складу кісток, сухожилів, судин, хрящів, шкіри переважно у вигляді нерозчинних позаклітинних волокон. Колаген в організмі людини виконує важливу регуляторну роль функціонування сполучної тканини (якісний склад структури клітин, забезпечення пружності та еластичності тканини, запобігання їх зневодненню, забезпечення зволоження більш глибоких шарів шкіри та уповільнення її старіння) [31].

Амінокислотний склад колагену надзвичайно специфічний і різко відрізняється від амінокислотного складу інших білків. Поліпептидний ланцюг молекули колагену складається з 19 амінокислот, де кожна третя є гліцином. У складі колагену є амінокислоти, які відсутні в інших білках, наприклад, оксипролін і оксилізін (до 23%), але немає триптофану, цистину й дуже мало птирозину та метіоніну [32].

Склад колагену мало залежить від вихідної сировини. Макромолекула колагену має розмір приблизно 300 нм, діаметр 1,5 нм, мол. м. у середньому 300000. Первинна структура молекули колагену являє собою три пептидних ланцюги по 1050 амінокислотних залишків кожен, скручених у лівогвинтову спіраль, які у свою чергу переплетені в одну правогвинтову спіраль, утворюючи спільну молекулу. Потрійну спіраль молекули колагену стабілізують водневі міжспіральні комплекси та комплекси електростатичних і гідрофобних зв'язків. Така структурна модель молекули колагену була запропонована в 1961 р. і майже без змін є загальноприйнятою на сьогодні [31].

У сполучній тканині молекули колагену за рахунок міжмолекулярних поперечних зв'язків об'єднуються у фібрили та волокна діаметром близько 2 і 20 мкм відповідно, утворюючи складну морфологічну структуру, що має велику міцність. Фібрили нативного колагену мають характерну структуру: через 64 нм чергуються світлими та темними зонами, обумовленими чергуванням полярних і неполярних ділянок уздовж молекули (головна прикмета ідентифікації колагену).

В організмі колаген синтезується із протоколагену у фібробластах і хондроцитах, входить до складу сполучної тканини, заповнює міжклітинний простір і разом з протеогліканами бере участь у міжклітинній взаємодії, впливає на рухливість клітин, на морфогенез органів і тканин під час розвитку організму.

Структура колагенових волокон залежить від типу тканини та її спеціалізації. Найбільш поширені типи колагену [31]:

- головний компонент сухожиль, зв'язок та кісток;
- понад 50% протеїну хрящової тканини;

- зміцнювальний компонент стінок кровоносних судин, кишечника;
- зміцнювальний компонент базальної пластини епітелію фільтрів кровоносних капілярів і клубочків нефронів.

Основним сировинним джерелом отримання колагену є шкіра великої рогатої худоби, де міститься до 95% речовини.

В табл. 3.1 наведені дані про структуру колагенів різних тканин. З них найважливіше значення мають наступні типи [33].

Таблиця 3.1 – Найбільш поширені типи колагенів

Тип	Тканина	Поліпептидні ланцюги	Характерні особливості
I	Шкіра, сухожилки, кістки, дентин, фасції	$[\alpha 1 (I)] 2 \alpha 2$	1% - гідроксилізіну, 33% - гліцину, 13% - проліну, мало глікозильований, широкі фібрили
II	Хрящі	$[\alpha 1 (II)] 3$	>1% гідроксилізіну, сильно глікозильований, фібрили тонші, ніж у колагену I типу
III	Шкіра, матка, кровоносні судини, ясна	$[\alpha 1 (III)] 3$	багато гідроксипроліну, мало гідроксилізіну, мало глікозильований, містить S-S-зв'язки на C-кінці
IV	Базальні мембрани	$[\alpha 1 (IV)] 2 \alpha 2 (IV)$	дуже багато гідроксилізіну, багато гідроксипроліну, мало аланіну, майже повністю глікозильований

Кількість розчинного колагену, що екстрагується з різних тканин, складає від 5 до 13% і різко зменшується з віком волокон [32]. Нерозчинний колаген можна частково або повністю перевести у розчинний шляхом солюбілізації (ферментативної, хімічної або механічної обробки), який може відрізнятися за своїми властивостями від колагену, отриманого шляхом екстракції зі сполучної тканини. Це пояснюється тим, що при хімічній обробці (лугами, кислотами, солями) можливе часткове розщеплення не тільки міжмолекулярних зв'язків, але й бокових ланцюгів, функціональних груп молекул тощо, тобто руйнування

конформації потрійної спіралі молекул колагену. Вихід розчинного колагену можна збільшити шляхом наступної механічної обробки. Порівняно з синтетичними полімерами визначають перспективність використання біополімеру.

Молекула колагену (рис. 3.2) побудована з 3-х ланцюгів і являє собою потрійну спіраль, що утримується водневими зв'язками між C=O і N-H-групами сусідніх ланцюгів (молекула тропоколагену) [33].

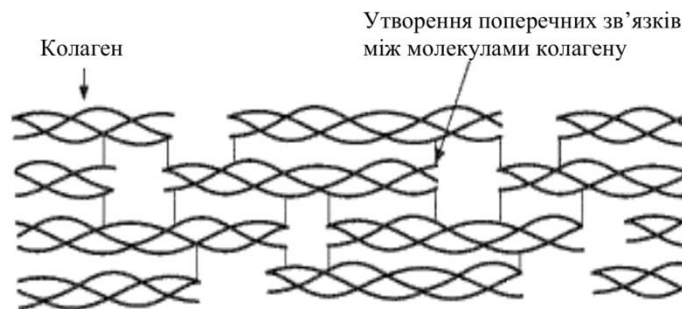


Рис. 3.2 – Будова колагенової фібрили

Колаген, як біополімер, у медицині, фармації та косметології має цінні високоспецифічні властивості: слабку антигенність, нетоксичний та неканцерогенний, повністю всмоктується та утилізується організмом, має виражену пролонгувальну дію та здатність стимулювати процеси регенерації пошкоджених тканин, а також велику сорбційну здатність. Ці позитивні властивості, перш за все, розчинність, яка зумовлена будовою (наявністю триспіральної сітки ковалентних міжмолекулярних зв'язків), зрілістю (віком) волокон та методом отримання колагену, враховують при виробництві ліків [41]. Продукти денатурації колагену (желатин, глютин) мають значно менші пролонгувальні, регенераційні та інші цінні властивості, притаманні нативному колагену. Колаген утворює в'язкі розчини, може виступати як гелеутворювач, активно впливати на біологічну доступність активних речовин [31].

На сьогодні колаген застосовується як: ранове покриття; гемостатичний матеріал для зупинення кровотечі; розсмоктувальний пластирний матеріал-замінник власної сполучної тканини; формування різних з'єднань, тимчасової тампонади та закриття кісткових дефектів, зубного каналу тощо;

зволожувальний компонент у косметології; допоміжна речовина при виробництві основ для пролонгованих препаратів (мазей, офтальмологічних і дерматологічних плівок, гомеостатичних губок, різних волокон). Риб'ячий колаген є багатим джерелом амінокислот пептидів, стимулюючих і підтримуючих синтез колагену — основного компонента сполучної тканини.

Застосування колагену при виробництві фармацевтичних препаратів дозволяє активно впливати на фармакокінетику багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів і спрямовано регулювати цей процес. Фармацевтичні препарати на основі колагену мають високу терапевтичну ефективність [32].

Хітозан – сополімер, який складається з β -(1 $\rightarrow$ 4)-зв'язаних 2-ацетамідо-2-дезоксид-Д-глюкопіранози та 2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранози одиниць.

Хітозан є водорозчинним біосумісним і біодеградованим полімером (рис. 3.3)

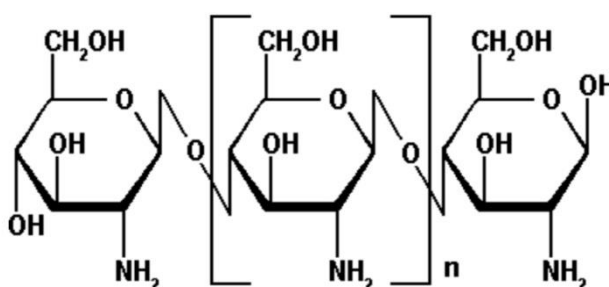


Рис. 3.3 – Молекула хітозану

Хітозан, як правило, одержують лужним деацетилюванням хітину (рис. 3.4), який є основним компонентом екзоскелету ракоподібних. Хітин за структурою дуже схожий на целюлозу, проте менш реактогенний. Деацетилювання хітину дає хітозан, відносно реакційну сполуку. Його виробляють у різних формах, таких як порошок, паста, плівки, волокна, гелі та губки. Хітозан розчинний у оцтовій, молочній, яблучній, мурашиній та янтарних кислотах [66].

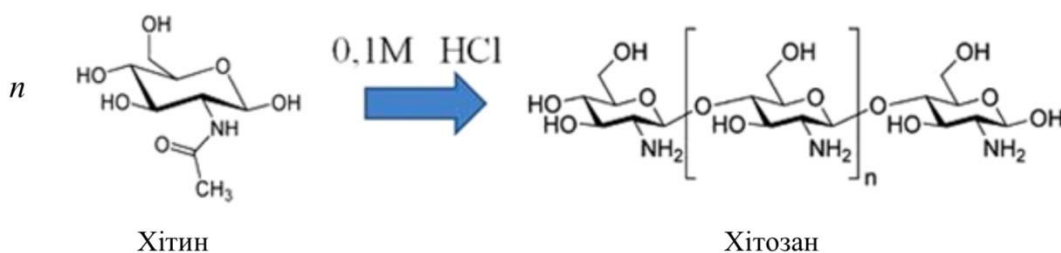


Рис. 3.4 – Процес отримання хітозану

Хітозан є псевдопластичним матеріалом і здатний підвищувати в'язкість у кислому середовищі. На в'язкість розчину хітозану також впливає молекулярна вага, ступінь деацетилювання, рН, іонна сила, концентрація та температура. В'язкість розчину зменшується внаслідок підвищення температури і збільшується при збільшенні концентрації хітозану. Вплив рН на в'язкість залежить від конкретного типу використовуваної кислоти [67].

Характеристики хітозану, необхідні для конкретного застосування, залежать від ступеню деацетилювання (ДА) та його молекулярної маси. Ступінь ДА молекулярного ланцюга хітину збільшується за рахунок підвищення температури або міцності лужного розчину. В'язкість хітозану також впливає на біологічні, особливо ранозаживляючі властивості, а також біодеградацію у лізоцимі [68].

Завдяки своїй катіонній природі хітозан є потужним антимікробним агентом з бактерицидним, чи бактеріостатичним ефектом залежно від структури [69]. Хітозан піддається біодеградації у результаті якої утворюються нетоксичні олігосахариди. Вони вступають у реакції метаболічних процесів та в подальшому виводяться з організму. Швидкість біодеградації хітозану залежить від молекулярної маси та періоду розпаду N- ацетил-D-глюкозамінових залишків і залежить від ступеня деацетилювання [70].

Гемостатична активність хітозану пов'язана з наявністю позитивних зарядів в основі його структури. Зокрема негативно заряджені мембрани еритроцитів та тромбоцитів крові взаємодіють з аміногрупами хітозану, що мають протилежний заряд. У результаті цієї реакції відбувається реорганізація

та послаблення щільних білкових зв'язків, що пояснює ефект покращання проникності клітин при застосуванні даного полісахариду [71].

Хітозанові губки широко використовуються завдяки нетоксичності та біологічній сумісності. Хітозанові губки призначені для поглинання великої кількості рідини (20-кратна кількість від маси сухої губки) [51].

Хітозан має здатність до біорезорбції, антибактеріальної, антивірусної та фунгіцидної активності, має кровоспинні властивості, в організмі хітозан розщеплюється до *n*-ацетил- β -D-глюкозаміну та β -D-глюкозаміну [72], які, у свою чергу, входять до складу глікозаміноглікану – гіалуронової кислоти. Хітозан стимулює гемостаз та проліферативну активність лейкоцитів, активує фагоцитоз, продукцію цитокінів (IL-1 β , IL-2) та факторів росту (TGF- β , PDGF) [73].

Гідрофільність та наявність катіонного заряду роблять хітозан відповідним полімером для доставки інших активних інгредієнтів і лікарських компонентів [74].

3.3. Розробка стадій технологічного процесу одержання гемостатичної губки з транексамовою кислотою

Колагенові губки одержують шляхом сублімаційного сушіння гелю колагену, іноді такий гель додатково спінюють пропусканням інертного газу. У тканинах людини колаген тісно пов'язаний із гіалуроновою кислотою та іншими макромолекулами. З метою наближення властивостей лікарського засобу до нативного колагену у склад губок додаються полісахариди: солі гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфат, солі гепаринів, альгінову кислоту, хітозан [36].

Для додання губкам специфічних лікувальних властивостей проводиться спеціальна обробка губки різними медикаментозними засобами (антибіотиками, протеолітичними ферментами, гемостатичними агентами і т.п.).

Губка, що розробляється, буде спеціалізованою і матиме односпрямовану гемостатичну дію.

Найважливішою властивістю губок, яка забезпечує їхню фармакологічну дію, є пористість. Вважають, що гемостатичний та абсорбційний ефекти пов'язані з пористістю губок та їхньою здатністю поглинати кров або ексудат з ранової поверхні, вони відновлюють цілісність пошкоджених судин та прискорюють процес відновлення пошкоджених тканин епідермісу [52]. Під пористістю розуміють наявність пустот у загальному об'ємі полімерної матриці. Пори (пустоти) класифікують залежно від їх розміру та форми на чотирнадцять різних типів (загальні, зв'язані, ефективні, основні (оригінальні), вторинні, мікропорожнисті, міжзернисті, внутрішньогранулярні, розчинні, переломні, міжкристалічні, плесневі, феєстральні, вигнуті) (рис. 3.5). За формою пори теж бувають різні, наприклад, циліндричні відкриті, циліндричні сліпі, форма чорнила, форма лійки та шорсткі [50].

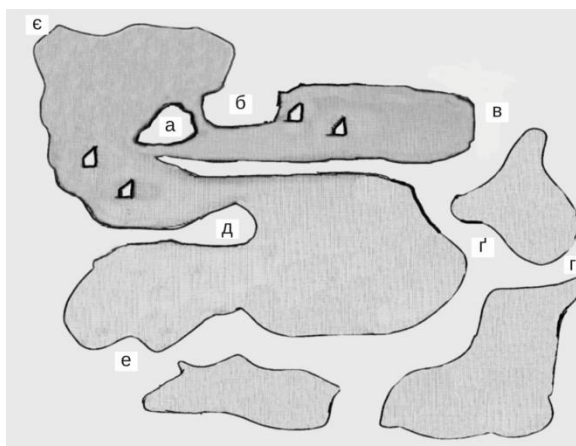


Рис. 3.5 – Типи пор: закритий (а), відкритий (б, в, г, г, д), сліпий чи безвихідний/мішковий (б, д), форми чорнильниці (б), відкритоциліндричний (е), вирвоподібний (г), глухоциліндричний (д), шорсткий (є)

Розмір та морфологію пор можна легко контролювати властивостями введених речовин «пороген» (porogen), що використовуються для утворення пор у структурах, які формуються. У технології губок найчастіше використовують такі речовини «порогени», як натрію хлорид, натрію гідрокарбонат, амонію карбонат. Технологія вилужування речовиною «порогеном» дає можливість контролювати структуру пор та добре зарекомендувала себе при підготовці пористих каркасів для тканинної інженерії. Ця техніка включає відливання

полімерно-порогенного композиту з наступним промиванням введеного порогену водою [53].

Також одним із методів формування пор у структурованих губках є метод із використанням частинок льоду, який є придатним для приготування пористих каркасів із різних полімерів природного походження, наприклад, з колагену, желатину, гіалуронової кислоти та хітозану. Колагенові пористі каркаси, які одержані із використанням даного методу, складаються із з'єднаних між собою пористих структур, що містять великі пори, які оточені дрібнішими порами. Великі пори мають сферичну форму і мають такий самий розмір, як і частинки льоду, натомість дрібні пори мають дуже різну морфологічну структуру та різні розміри. Варто відзначити, що щільність великих пор можна контролювати відсотковим співвідношенням часток льоду під час технологічного процесу, а саме у процесі висушування. На сьогодні технологічно доведено, що колагенові каркаси, при отриманні яких частка частинок льоду становила 50 %, характеризуються найбільш однорідною структурою губки та відповідною пористістю (рис. 3.6) [54].

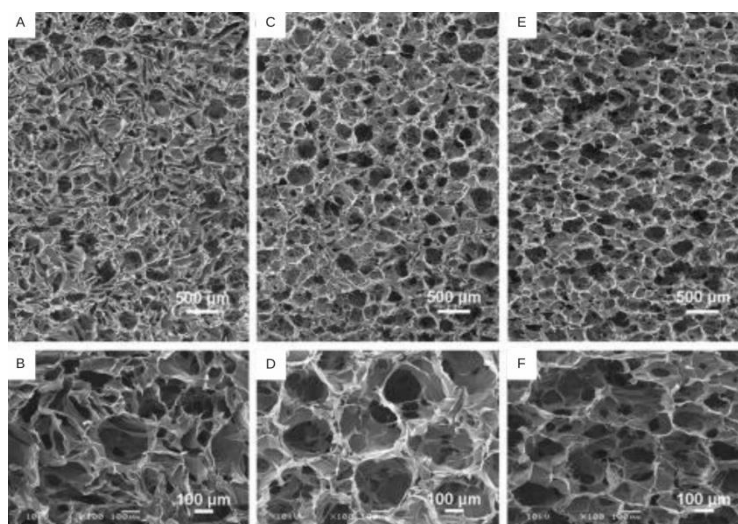


Рис. 3.6 – Зображення скануючої електронної мікроскопії 2 % колагенових губок із додаванням частинок льоду: 25 % льоду (А, В), 50 % льоду (С, D), 75 % льоду (Е, F)

Таким чином, розмір та характер пор відіграє ключову роль у забезпеченні фармакологічного ефекту, адже механізм дії гемостатичних губок полягає в

захоплені тромбоцитів у коагуляційний каскад, який активується шляхом перетворення розчинного фібриногену в нерозчинний фібрин, що зупиняє кровотечу. Фізіологічне утворення ж тромбіну в губці є достатнім для припинення кровотечі, саме через його дію на фібриноген у крові (рис. 3.7) [46].

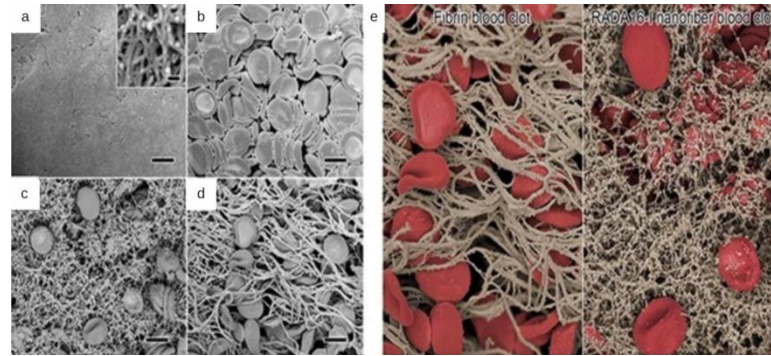


Рис.3.7 – Зображення скануючої електронної мікроскопії нановолокон з RADA16-I (a), еритроцитів і тромбоцитів в антикоагулянті цільної крові (b), згустка крові з нановолокна RADA16-I (c), фібринового згустка крові (d) та зображення фібрину та RADA16-I нановолокнянні згустки крові (e) [55]

На сьогодні для визначення пористості можна використовувати декілька методів, застосування яких передбачає вимірювання маси губки, розміру пор та тиску [50].

Найчастіше визначають пористість найпростішим прямим (мікроскопічним) методом [56].

Діаметр пор губки повинен бути більше 0,75мм і менше 4мм. Вміст води в колагеновій губці не повинен перевищувати 20%. Модуль пружності колагену повинен знаходитись в межах 10-50 Н/см; щільність губки має дорівнювати 2-7мг/см³.

Сировиною для виробництва гемостатичної губки є сублімаційно висушений колаген, отриманий з глибоко заморожених сухожил'я коней та хітозан із молекулярною масою 300 кДа та ступенем деацетилювання 82%, одержаний із панцирів камчатських крабів без будь-яких домішок.

Губка на основі колагену виконана з суміші фібрил колагену та волокон хітозану, причому фібрили колагену закріплені в просторі за допомогою сітчастої структури на основі молекул хітозану.

Таблиця 3.2 – Склад губки гемостатичної

Найменування компонентів	Кількість, %
Транексамова кислота	5,0
Колаген у перерахунку на суху речовину	47,5
Хітозан у перерахунку на суху речовину	47,5
Разом:	100,0

Процес виробництва губки гемостатичної з транексомовою кислотою на основі колагену та хітозану складається з наступних стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини

Підготовка і відважування колагену і хітозану. Отримання водного розчину транексомової кислоти. Отримання 2%-розчину оцтової кислоти.

Стадія 2. Отримання гелю колагену з хітозаном

Наважки хітозану і колагену розчиняють у 2%-вій оцтовій кислоті на водяній бані при 60 °C протягом 1 години до утворення однорідної суспензії. Після розчинення видаляють залишки оцтової кислоти до початку утворення колагенових фібрів. Утворену суміш полімерів гомогенізують для одержання гелю.

Стадія 3. Додавання транексомової кислоти

До гелю колагену з хітозаном, перемішуючи, додають 5%-вий водний розчин транексомової кислоти (вагове співвідношення колагену та транексомової кислоти 2:1).

Стадія 4. Отримання піни

Гель збивають у змішувачі і при цьому змішують зі стерильним відфільтрованим повітрям. Піна, що утворюється, піднімається вгору, і з неї відбирають фракцію з розміром бульбашок 1-3 мм. Піну зі сталевієї ємності переливають у бочку, яку протягом приблизно 3 хвилин повільно обертають для одержання однорідної піни. Отриманою однорідною піною заповнюють

сушильні контейнери. Дно контейнера виконане з текстильної тканини, проникної для рідин, щоб з піни збігала рідина. Через 18-24 години, піну, з якої збігла рідина, обробляють газоподібним аміаком, отриманим з 26%-вого аміачного розчину. У результаті через надлишок аміаку рН піни зміщується в лужну область. При наступному сушінні аміак видаляють, і в результаті одержують нейтральний продукт.

Стадія 5. Отримання блоків

Піну сушать у теплом повітрі в сушильній камері зі сталі високої марки протягом 120-150 годин. У результаті одержують колагенову губку, сформовану в блоки.

Стадія 6. Отримання губки

Блоки колагену з хітозаном нарізають за допомогою вертикально-різальної машини. Спочатку обрізають сторони блоку й одержують блок з вертикальними гранями довжиною 50 см. Потім цей блок розрізають по вертикалі на бруски шириною 11 см. Бруски потім знову обрізають зверху і знизу і потім з них нарізають смужки розмірами 50x1 см. Висоту смужок колагенової губки вибирають з урахуванням характеристик кінцевого продукту, який необхідно отримати. Далі смужки нарізають на розміри 1x1x1 см.

Колагенові губки піддають візуальному контролю. Губки з одним або більш із зазначених нижче дефектів відбраковують:

- губки із середнім діаметром пор менше 0,75 мм або більше 4 мм;
- губки з неоднорідною структурою пор;
- губки з окремими порами, глибина яких перевищує товщину губки.

Відсортовані губки зберігають не більше 2 років в дезінфікованій легкій металевій ємності при температурі 15-25°C.

Стадія 7. Фасування губок

Губки пакують у стерильну целофанову-пергаментну упаковку/блістер і герметизують за допомогою термозварювання. Далі на упаковку наносять номер серії та розрізають контурну стрічку з губками №10.

На блістери з губками прикріплюють етикетку з назвою кінцевої продукції, номером серії, датою виготовлення, кількістю та передають на стадію пакування.

Стадія 8. Пакування в пачки та маркування

Відділ контролю якості проводить контроль зовнішнього вигляду та кількісного вмісту АФІ.

Контурні чарункові упаковки пакують в марковані відповідно аналітично-нормативної документації пачки по 1 упаковці губок в пачку. В кожену пачку вкладають інструкцію для засосування. Перевіряють комплектність та відповідність друку на пачках оригінал-макету.

Стадія 9. Пакування пачок у коробки

Пачки пакують в групову упаковку на пакувальному столі. В кожену коробку вкладають листівку-вкладиш. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

Після підтвердження відповідності серії препарату АНД готовий лікарський засіб разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 ° С.

У результаті були отримані губки гемостатичні з транексамовою кислотою на основі колагену й хітозану (рис. 3.8).



Рисунок 3.8 – Зразки губок гемостатичних з транексамовою кислотою на основі колагену й хітозану

На основі розробленої технології виробництва гемостатичної губки складаємо технологічну схему виробничого процесу (рис. 3.9).

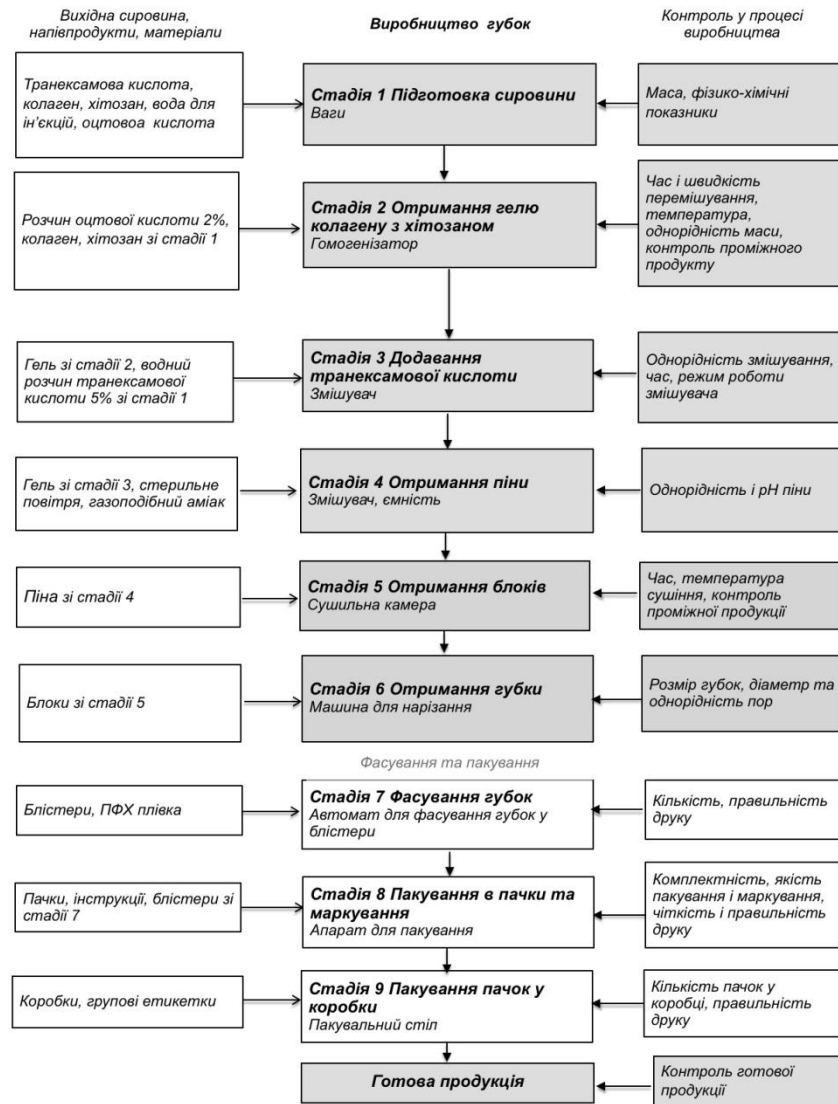


Рисунок 3.9 – Технологічна схема виробництва губок гемостатичних

3.4. Контроль якості в процесі виробництва готового продукту

Гемостатичні засоби для місцевого використання повинні відповідати наступним вимогам [36]:

- створювати оптимальне мікросередовище для загоєння ран;
- мати високу абсорбційну здатність у відношенні ранового ексудату;
- запобігати проникненню мікроорганізмів;
- мати достатню проникність для газів (кисню, вуглекислоти): для забезпечення перебігу репаративних процесів;
- мати проникність для води, але виключати висушування дна рани;

- мати еластичність, можливість моделювання поверхонь зі складним рельєфом;
- не володіти пірогенною, антигенною і токсичною дією;
- не мати місцевої подразнюючої й алергійної дії;
- мати можливість бути носієм лікарських речовин;
- зручність застосування для медичного персоналу й хворого.

Показники якості готового продукту наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Показники якості гемостатичних губок

Найменування показника	Значення показника
Фармакотерапевтична група	Гемостатичні засоби для місцевого застосування
Код АТХ	B02B C
Опис	Стерильна гемостатична губка, що розсмоктується, білого кольору, структура пориста, активізує тромбоцити в момент дотику крові з матриксом губки
Призначення	Для зупинки кровотеч в процесі операцій, при видаленні зубів, при травмах, носових, гемороїдальних кровотечах
АФІ	Транексамова кислота 5%
Значення pH	5,4
Вміст молочної кислоти, %	2,6
Вміст амонію, %	0,2
Вміст золи сульфатної, %	0,4
Вміст розчинного білка, %	0,1
Мікробіологічна чистота, КУО/г	< 11-33
Вміст колагену у перерахунку на суху речовину, %	95
Вологість, %	14
Модуль пружності, Н/см	10-45
Розмір пор (середнє значення), мм	2,1
Щільність, мг/см ³	2,5-6,1

Губки медичні досліджують за певними технологічними показниками, а саме, визначають товщину та середню масу губок, відсоток вологопоглинання, час розчинення, деградацію *in vitro* та рН водних розчинів губок [50].

Середню масу губок визначають шляхом зважування кожної із 10 губок однієї серії на аналітичних вагах, розраховують середню масу. Вважають, що губки витримали випробування, якщо жодна із індивідуальних мас не відхиляється від середньої маси на величину, що перевищує $\pm 10 \%$. Якщо хоча б одна з 10 губок не витримувала випробування, тоді визначення проводять додатково ще на 20 губках [50].

Визначення товщини губки. Товщину губок вимірювали за допомогою товщиноміру цифрового SHANE 5335-10 (0-10/0,001 мм), Китай з точністю до 10 мкм.

Визначення рН водних розчинів губок. Значення рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ 2.0., Т. 1, п. 2.2.3) [46]. Всі випробування проводили при кімнатній температурі. Потенціометр калібрували з використанням стандартних буферних розчинів.

Визначення зовнішнього вигляду. Губки медичні контролювали за зовнішнім виглядом і характерними органолептичними властивостями (забарвлення, запах, консистенція), а також за ознаками фізичної нестабільності (розшарування, ламкість, щільність, однорідність поверхні). Оцінку «5» отримали губки з найкращими описовими характеристиками, відповідно оцінкою «1» охарактеризовано губки з найбільш невідповідними показниками.

*Визначення *in vitro* деградації.* Деградацію визначали шляхом занурення губки в 10 мл фосфатного буферного розчину (рН 7,4) на 1 добу. Дослідження проводили за кімнатної температури (25 ± 3 °C) та в умовах камери інкубації (37 °C) з наступним порівнянням результатів випробування. Через 24 години губку повторно висушували та розраховували зміну в масі. *In vitro* деградацію губок розраховували за формулою [45]:

$$\text{Деградація (\%)} = (X_k - X_p) / X_p \cdot 100 \%, \quad (3.1)$$

де X_k – кінцева маса губки після висушування, г;

X_p – початкова маса губки, г.

Після визначення відсотка *in vitro* деградації губок одержані відсоткові значення за 1 добу експериментальних досліджень переводять у години та визначають час повного розчинення губок при двох температурних режимах ((25 $\pm$ 3) °C, 37 °C).

Визначення часу розчинення губок. Після визначення відсотка *in vitro* деградації губок відсоткові значення за 1 добу експерименту переводили у години та визначали час повного розчинення при двох температурних режимах (за кімнатної температури ((25 $\pm$ 3) °C) та в умовах камери інкубації (37 °C).

Визначення відсотка вологопоглинання. Для визначення відсотка вологопоглинання готували симуляційний розчин, що містить 8,398 г/л натрію хлориду і 0,278 г/л кальцію хлориду, у який занурювали на 10 хв попередньо зважений шматочок сухої губки розміром 1×1 см² (X_0). Губку виймали та після видалення поверхневої вологи фільтрувальним папером повторно зважували (X_1). Дана пропорція вмісту іонів відповідає кількості та співвідношенню в сироватці крові людини. Вологопоглинання (%) розраховували за формулою:

$$\text{Вологопоглинання (\%)} = (X_1 - X_0) / X_0 \cdot 100 \%, \quad (3.2)$$

де X_0 – маса губки до поглинання, г;

X_1 – маса губки після поглинання, г.

Дану методику можна використовувати для моделювання кривої вологопоглинання та визначення часу повного розчинення (деградація). З цією метою губку зважують через певні проміжки часу до повного розчинення. Експеримент проводять паралельно при двох різних температурах: кімнатній ((25 $\pm$ 3) °C) та в термостаті (37 °C) з наступною інтерпретацією результатів [47].

Визначення виходу транексамової кислоти. Вихід транексамової кислоти (A) в розчині визначали через 5, 15, 30, 60 хв і 1 год. і розраховували за формулою:

$$A = (V_p / V_t) \cdot 100 \%, \quad (3.3)$$

де V_p - практичний вихід транексамової кислоти;

V_t - теоретичний вихід транексамової кислоти.

Із використанням оцінки профілю якості цільового продукту проводили визначення якості та ефективності розроблених губок гемостатичних, із попереднім аналізом показників якості, яким вони повинні відповідати, та які повинні бути досягнуті для гарантії бажаної якості з урахуванням безпечності та ефективності розробленої форми. У таблиці 3.4 представлено оцінку профілю якості цільового продукту для губок гемостатичних із транексамовою кислотою.

Таблиця 3.4 – Критичні показники губок гемостатичних із транексамовою кислотою

Показник якості	Вимоги	Обґрунтування
1	2	3
Час повного розчинення/ ступінь деградації	Відповідно до вимог цільового профілю якості продукту	Дані два показники є взаємозалежними та найбільше характеризують якість розробленого засобу, оскільки дозволяють спрогнозувати час повного розчинення губок гемостатичних, а тому є критичними показниками
Відсоток вологопоглинання	Має відповідати встановленим вимогам	Відсоток вологопоглинання впливає на ефективність розробленого засобу. Чим більший відсоток вологопоглинання, тим краще та в більшому об'ємі губки поглинатимуть ексудат
Кількісний вміст АФІ	Має відповідати закладеним вимогам ($\pm 10\%$)	Концентрація АФІ є критичним показником якості, оскільки порушення меж допуску кількісного вмісту АФІ впливає на фармакологічну дію та якість засобу в цілому

Із використанням критичних атрибутів якості (Critical Quality Attribute CQAs) визначено особливості/властивості, які повинні знаходитись у межах належних вимог, для забезпечення необхідної якості губок гемостатичних із транексамовою кислотою та які пов'язані з АФІ, допоміжними речовинами, проміжною продукцією та готовим засобом. У таблиці 3.5 наведено критичні атрибути якості для губок гемостатичних із транексамовою кислотою.

Таблиця 3.5 – Цільовий профіль якості губок гемостатичних із транексамовою кислотою

Атрибут якості	Характеристика	Обґрунтування
1	2	3
Форма випуску	Губка гемостатична	Призначенні для зовнішнього використання, для закриття ран різної етіології, при кровотечах зовнішньої локалізації як місцевий гемостатик
Спосіб застосування	Місцевий	
АФІ	Транексамова кислота (5%)	
Стабільність	24 місяця	Зберігати при кімнатній температурі у щільно запакованій первинній тарі
Пакування	Стерильна целофанова-пергаментна упаковка/блістер	
Зовнішній вигляд	Білі, пухкі, структуровані губки, м'які, без сторонніх включень	
Ідентифікація АФІ		
Транексамова кислота	Наявність (методом хроматографії)	

Продовження таблиці 3.5

1	2	3
Аналіз АФІ		
Транексамова кислота, %	4,5-5,5	Відповідно до вимог ДФУ, 2.2.29 [46]
<i>In vitro</i> деградація, год	24	
Вологопоглинання, %	Не менше 3000	
pH	6,5-7,0	
Стерильність	Стерильність форми	
Відсутність токсичних речовин	Відсутність токсичних речовин	

Критичними атрибутами якості є час повного розчинення губок та відсоток вологопоглинання.

Зовнішній вигляд готового продукту наведено на рис. 3.10.



Рисунок 3.10 – Губки гемостатичні з транексамовою кислотою на основі колагену

Отримані губки можна просочувати розчином будь-якого антибіотика або стерильним фізіологічним розчином, їм можна надати бажану форму і розмір за допомогою стерильних ножиць без втрати функціональних властивостей.

Таким чином, в основі механізму гемостатичної дії колагенової губки лежать її високі сорбційні властивості у поєднанні зі здатністю моделювати поверхню рани. Механізм гемостатичної дії колагену характеризується швидкою взаємодією його з тромбоцитами, що призводить до активації адгезивно-

агрегаційних властивостей тромбоцитів. Ці якості губок дозволяють успішно їх застосовувати фахівцями у хірургії та стоматології.

Висновки до розділу 3

Одним з найбільш перспективних напрямків виготовлення ранозагоювальних та кровоспинних засобів високої ефективності (порівняно з традиційними перев'язувальними засобами з целюлози та нетканих текстильних матеріалів) є ЛЗ на базі біологічно активних високомолекулярних природних та синтетичних полімерів з додаванням АФІ антигеморагічної дії.

Біоматеріали на основі колагену відрізняються можливістю контрольованої біодеградації, завдяки чому широко використовуються для доставки лікарських компонентів.

В основі механізму гемостатичної дії колагенової губки лежать її високі сорбційні властивості у поєднанні зі здатністю моделювати поверхню рани, механізм гемостатичної дії колагену характеризується швидкою взаємодією його з тромбоцитами, що призводить до активації адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів. Ці якості губок дозволяють успішно їх застосовувати фахівцями у хірургії.

Було проведено дослідження з розробки губки гемостатичної з транексамовою кислотою для зовнішнього використання. У процесі дослідження встановлено цільовий профіль якості, визначено критичні атрибути якості, проведено оцінку ризиків для забезпечення відповідності губки гемостатичної цільовому профілю. У результаті було запропоновано та обґрунтовано технологію отримання розробленої форми з транексамовою кислотою для зовнішнього використання.

ВИСНОВКИ

Ефективне управління кровотечею для досягнення гемостазу має важливе значення для отримання позитивних результатів. Ідеальний набір характеристик гемостазу має поєднувати біодеградацію з мінімальними побічними явищами та забезпечувати швидку реакцію після досягнення гемостазу, запобігаючи при цьому тромбозу.

Для зупинки кровотеч використовуються антигеморагічні препарати, які підрозділяються на інгібітори фібринолізу (амінокислоти, інгібітори протеїназ крові); гемостатичні препарати (резорбтивної та місцевої дії); коагулянти синтетичного та рослинного походження.

У ході дослідження було здійснено аналіз асортименту антигеморагічних засобів, представлених на українському фармацевтичному ринку в 2024 році, і встановлено, що асортимент представлений 127 позиціями, а структура сформована підгрупами: B02A «Інгібітори фібринолізу» (48 ЛЗ, що становить 38%) і B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» (79 ЛЗ, 62%).

Антигеморагічні засоби представлені фірмами-виробниками з 18 країн світу. Аналіз пропозицій препаратів на вітчизняному ринку свідчить про переважання зарубіжних виробників – 67,7%, на вітчизняних виробників припадає 32,3%, що свідчить про імпортозалежність фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів.

Найбільшу питому вагу серед лікарських форм антигеморагічних засобів, які зареєстровані в Україні у 2024 році, отримали порошки для приготування розчину для ін'єкцій/інфузій (44,1%), розчини для парентерального застосування (34,6%), таблетки (11,8%). Незначні частки припадають на лікарську рослинну сировину у вигляді листя та трави (3,9%) і рідкі екстракти (2,4%). Найменші частки у порошоків для орального застосування (1,6%), розчину (0,8%) й матриці для склеювання тканин (0,8%). Повністю відсутні специфічні дитячі лікарські форми (сиropи, гранули тощо).

Український ринок ЛЗ сформований двома сегментами: роздрібним і госпітальним. Препарати групи В належать до трійки лідерів за обсягом госпітальних закупівель у грошовому та у натуральному вираженні. Серед АТС-груп другого рівня в централізованих закупівлях лідирують В02 «Антигеморагічні засоби». У розрізі міжнародних непатентованих найменувань за централізованими програмами найбільші обсяги поставок припадають на МНН — фактор згортання VIII + фактор фон Віллебранда.

Як свідчать одержані результати, найбільш доступними на роздрібному українському фармацевтичному ринку є: препарати рослинного походження вітчизняного виробництва, але вони мають низьку швидкість кровоспинної дії, та ЛЗ з амінокапроною кислотою, для яких характерним є високий ступінь прояву побічних ефектів.

Встановлено, що найбільш перспективним напрямком виготовлення ранозагоювальних та кровоспинних засобів високої ефективності (порівняно з традиційними перев'язувальними засобами з целюлози та нетканих текстильних матеріалів) є виробництво ЛЗ на базі біологічно активних високомолекулярних природних та синтетичних полімерів з додаванням АФІ антигеморагічної дії.

Біоматеріали на основі колагену відрізняються можливістю контрольованої біодеградації, завдяки чому широко використовуються для доставки лікарських компонентів, отже, було прийнято рішення розробляти ЛЗ гемостатичної дії для місцевого застосування у формі губки на основі колагену.

В основі механізму гемостатичної дії колагенової губки лежать її високі сорбційні властивості у поєднанні зі здатністю моделювати поверхню рани, механізм гемостатичної дії колагену характеризується швидкою взаємодією його з тромбоцитами, що призводить до активації адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів. Ці якості губок дозволяють успішно їх застосовувати фахівцями у хірургії.

У процесі розробки губки гемостатичної з транексамовою кислотою для зовнішнього використання було встановлено цільовий профіль якості, визначено критичні атрибути якості, проведено оцінку ризиків для забезпечення

відповідності губки гемостатичної цільовому профілю. У результаті було запропоновано та обґрунтовано технологію отримання розробленої лікарської форми з транексамовою кислотою для зовнішнього використання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Карпюк У. В., Чопак І. С., Ємельянова О. І., Кисличенко В. С. Аналіз обсягів реалізації рослинних лікарських засобів із кровоспинною дією. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12. № 2 (30). С. 196-201.
2. Карпюк У. В., Кисличенко В. С. Аналіз асортименту лікарських засобів гемостатичної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19. № 2. С. 53-59.
3. Рядних О. К. Гемостаз. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3223/gemostaz> (дата звернення: 10.06.2024).
4. Фізіологія з основами анатомії людини / за ред Л. М. Малоштан. Харків: Золоті сторінки, 2016. 432 с.
5. Міщенко В. П., Міщенко І. В. Фізіологія системи гемостазу. Полтава: АСМІ, 2013. 124 с.
6. Анатомія та фізіологія з патологією / за ред. Я. І. Федонюка, Л. С. Білика, Н. Х. Микули. Тернопіль: Укрмедкнига, 2015. 680 с.
7. Стасишин О. В. Спадкові порушення в системі гемостазу: фокус на сучасні можливості діагностики. *Український медичний часопис*. 2020. URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-195042-spadkovi-porushennya-v-sistemi-gemostazu-fokus-na-suchasni-mozhливosti-diaagnostiki (дата звернення: 10.06.2024).
8. Досенко В. Є. Патофізіологія системи гемостазу. *Health-ua*. 2021. URL: <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/gematologiya/66425-patofziologiya-sistemi-gemostazu> (дата звернення: 10.06.2024).
9. Гришко Ю. М. Порушення гемостазу та фізико-хімічних властивостей крові. *Світ медицини та біології*. 2016. № 4 (58). С. 137-141.
10. Versteeg H., Heemskerk J., Levi M., Reitsma P. New Fundamentals in Hemostasis. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011> (дата звернення: 10.06.2024).

11. Щокіна К. Г. Антигеморагічні препарати. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2813/> (дата звернення: 10.06.2024).
12. Антигеморагічні засоби. *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/b02/> (дата звернення: 10.06.2024).
13. Лаба І. С., Азаренко Ю. С., Євтушенко О. М. Маркетингове дослідження фармацевтичного ринку України у сегменті антигеморагічних засобів для зупинки стоматологічних кровотеч. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7. № 3. С. 74-82.
14. Карпюк У. В. Теоретичне та практичне обґрунтування створення, стандартизації, виробництва рослинних засобів кровоспинної та гіроглікімічної дії: дис. ... докт. фарм. наук. Харків, 2018. 446 с.
15. Лукашенко А. В., Віноградова М. О. Порівняння гемостатичних засобів, що використовуються в хірургії. *Клінічна онкологія*. 2020, Т. 10. № 3-4 (39-40). С. 100-108.
16. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 10.06.2024).
17. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку антигеморагічних лікарських засобів / С. А. Куценко, В. В. Малий, А. Б. Ольховська, Ю. С. Маслій. *Social pharmacy in health care*. 2016. Т. 2. № 3. С. 65-74.
18. Гудзенко О. П., Кулдиркаєва К. В. Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку антигеморагічних препаратів. *Вісник фармації*. 2009. № 4 (60). С. 64-67.
19. Госпітальні поставки та закупівлі лікарських засобів: підсумки 4 місяців 2024 р. *Аптека*. 2024. № 22/23 (1443/1444). URL: <https://www.apteka.ua/article/695896> (дата звернення: 10.06.2024).
20. Павлов К. В., Лялюк А. М., Павлова О. М. Маркетинг: теорія і практика: підручник. Луцьк: Волиньполіграф, 2022. 408 с.
21. Онлайн платформа *tabletki.ua*. URL: tabletki.ua (дата звернення: 15.06.2024).
22. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. Менеджмент і маркетинг у фармації. Київ: Медицина, 2018. 752 с.

23. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади: навч. посіб. Вінниця: Нова книга, 2014. 464 с.
24. Кулдиркаєва К. В. Інтегрований ABC/VEN/ частотний аналіз споживання гемостатичних лікарських засобів в рамках регіонального ринку. *Укр. мед. альм.* 2009. № 5. С. 105–107.
25. Ярних Т. Г., Рубан О. І., Ольховська А. Б. Аналіз асортименту антигеморагічних лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: зб. наук. ст. IV Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 24-25 берез. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 362-363.
26. Яковлєва Л. В., Грішина Н. В. Результати споживання антигеморагічних ЛЗ в Україні протягом 2016-2018 років. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*: матеріали XI наук.-практ. інтернет-конференції. Харків: видавництво НФаУ, 24 травня 2019. С. 137-138.
27. Молигон О. С. Коректори зсідаючої системи крові та їх клінічне застосування. URL: <https://repository.ldufk.edu.ua/bitstream/34606048/12372/1/Молигон%20О.%20Коректори....pdf> (дата звернення: 10.06.2024).
28. Ausen K., Fossmark R., Spigset O. Safety and Efficacy of Local Tranexamic Acid for the Prevention of Surgical Bleeding in Soft-Tissue Surgery: A Review of the Literature and Recommendations for Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2022. № 149(3). P. 774-787. Doi: 10.1097/PRS.00000000000008884.
29. Melvin J. S., Stryker L. S., Sierra R. J. Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2015. № 23 (12). P. 732-740.
30. Tengborn L., Blombäck M., Berntorp E. Tranexamic acid — an old drug still going strong and making a revival. *Thrombosis Research.* 2015. № 135 (2). P. 231-242.

31. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навчал. посіб. / за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
32. Перцев І. М., Сенюк І. В. Колаген. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3607/kolagen> (дата звернення: 10.06.2024).
33. Біохімія сполучної тканини / за ред. Л. В. Гайової. Київ: НМУ ім. О. О. Богомольця, 2020. 62 с.
34. Фармацевтична хімія: підруч. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вінниця: НОВА КНИГА, 2011. 560 с.
35. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Технологія ліків: підручник. Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. 640 с.
36. Коваленко О. М. Сучасні ранові покриття (огляд). *Сучасні медичні технології*. 2019. № 4. С. 88-97.
37. Heimbach D. M., Warden G. D., Luterman A. Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment. *J. Burn. Care Rehabil.* 2013. № 24. P. 42–48.
38. Shakespeare P. G. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries. *Clin. Dermatol.* 2015. Vol. 23(4). P. 413–418.
39. Saffle J. R. Closure of the excised burn wound: temporary skin substitutes. *Clin. Plast. Surg.* 2009. Vol. 36(4). P. 627–641.
40. Sheridan R. Closure of the excised burn wound: autografts, semipermanent skin substitutes, and permanent skin substitutes. *Clin. Plast. Surg.* 2009. Vol. 36(4). P. 643–651.
41. Коляда М. К., Плаван В. П., Комановська К. Колагенвмісні відходи харчової та легкої промисловості як сировина для отримання біоматеріалів. *Перспективні полімерні матеріали та технології: монографія* / за заг. ред. Плаван В.П. Київ: КНУТД, 2015. С. 298-304.

42. Павлюк Б. В., Чубка М. Б., Дебрівський В. В. Розробка губки гемостатичної желатинової з мірамістином із використанням методу «якість шляхом розробки» (QBD). *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 3. С. 4-15.
43. Characteristics of structured medical hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound. B. Pavliuk, M. Chubka, T. Hroshovyi et al. *Pol Merkur Lekarski*. 2020. Vol. 22. № 48(288). P. 422–426.
44. Pavliuk B., Chubka M., Hroshovyi T. The development of composition and characterization of biodegradable hemostatic and absorbable sponges for medical application. *Farmacia*. 2020. Vol. 68 (3), №. 3. P. 419-425.
45. Vijayanand K., Deepak K. Interpreting Blood-biomaterial interactions from surface free energy and work of adhesion. *Trends Biomater: Artif Organs*. 2005. № 18. P. 73–84.
46. Державна Фармакопея України в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
47. Preparation and characteristics of gelatin sponges crosslinked by microbial transglutaminase. H. Long, K. Ma, Z. Xiao et al. *Peer. J*. 2017. Vol. 9 (5). e3665. DOI: 10.7717/peerj.3665.
48. Mathew-Steiner S.S., Roy S., Sen C.K. Collagen in Wound Healing. *Bioengineering*. 2021. № 8(5). URL: <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING8050063> (дата звернення: 20.10.2024).
49. Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*. 2020. URL: <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.582779> (дата звернення: 20.10.2024).
50. Павлюк Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А., Дебрівський В. В. Губки медичні / гемостатичні як сучасні перспективи засоби для зупинки кровотеч та закриття ран. *Фармацевтичний часопис*. 2022. № 2. С. 40-51.

51. Ikram S., Islamia J. M. Chitosan & its derivatives: a review in recent innovations. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2015. Vol. 6 (1). P. 14–30.
52. Optimization of preparation process and characterization of carboxymethyl chitosan/sodium alginate hemostatic sponge. Z. Hu, S Li, J. Ren et al. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2017. Vol. 213. P. 012045.
53. Chen G., Kawazoe N. Fabrication of porous scaffolds with a controllable microstructure and mechanical properties by porogen fusion technique. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011. Vol. 12 (2). P. 890–904.
54. Chen G., Kawazoe N. Preparation of polymer-based porous scaffolds for tissue engineering. *Characterisation and Design of Tissue Scaffolds*. 2016. P. 105–125.
55. Clotting mimicry from robust hemostatic bandages based on self-assembling peptides. B. B. Hsu, Q. Q. Ouyang, Y. Cheng et al. *ACS Nano*. 2015. Vol. 9 (9). P. 9394–9406.
56. Human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch to control intraoperative severe pulmonary hemorrhage and air leakage after correction of a ruptured thoracic aortic aneurysm. R. Lorusso et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011. Vol. 91 (3). P. 917–919.
57. Промислова технологія лікарських засобів: підручник / Є. В. Гладух та ін. Харків: НФаУ Оригінал, 2016. 632 с.
58. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва / за ред. Д.І.Дмитрієвського. Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. 280 с.
59. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Київ: МОЗУ, 2020. 356 с.
60. Characteristics of structured medical/hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound. B. Pavliuk, M. Chubka, T. Hroshovyi, I. Stechyshyn. *Pol. Med. J.* 2020. Vol. 288. P. 35–39.
61. Konstantelias A. A., Polyzos K. A., Falagas M. E. Gentamicin-collagen sponges for the prevention of surgical site infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical Infections*. 2016. Vol. 17 (5). P. 601–609.

62. Imani R., Rafienia M., Hojjati Emami S. Synthesis and characterization of glutaraldehyde-based crosslinked gelatin as a local hemostat sponge in surgery: An in vitro study. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2013. Vol. 23 (3). P. 211–224.
63. A comprehensive review of topical hemostatic agents. H. E. Achneck, B. Sileshi, R. M. Jamiolkowski et al. *Annals of Surgery*. 2010. Vol. 251. № 2. P. 217–228.
64. Z. Chen, L. Han, C. Liu, Y. Du. A rapid hemostatic sponge based on large, mesoporous silica nanoparticles and N-alkylated chitosan. *Nanoscale*. 2018. Vol. 10 (43). P. 20234–20245.
65. Pua U. Application of gelatin sponge sandwich as a hemostatic aid to percutaneous suture-mediated arteriotomy closure. *Journal of Vascular Surgery*. 2013. Vol. 57 (2). P. 583–585.
66. Ikram S., Islamia J. M. Chitosan & Its Derivatives: a Review in Recent Innovations». *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2015. Vol. 6. № 1. P. 14–30.
67. Alvarenga E. S. Characterization and Properties of Chitosan. *Biotechnol. Biopolym.* 2011. V.5. P.57-61.
68. Chandur V. K., Badiger M., Rao K. R. S. S. Characterizing Formulations Containing Derivatized Chitosan With Polymer Blending. *Analysis*. 2011. Vol.1. № 4. P. 950–967.
69. Ahmed S., Ahmad M., Ikram S. Chitosan: A Natural Antimicrobial Agent. *Review*. 2014. Vol.1. № 3. P. 201–208.
70. Ngo D. H. eBiological effects of chitosan and its derivatives. *Food Hydrocoll.* Vol. 51. P. 200–216.
71. Rosenthal R. The effect of chitosan on transcellular and paracellular mechanisms in the intestinal epithelial barrier». *Biomaterials*. 2012. Vol 33. № 9. P. 2791–2800.
72. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *International Wound Journal*. 2017. № 14(6). P. 1276-1289. URL: <https://doi.org/10.1111/IWJ.12797>.
73. Nourian Dehkordi A., Mirahmadi Babaheydari F., Chehelgerdi M., Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based

therapeutic strategies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. № 10(1). P. 1-20.
URL: <https://doi.org/10.1186/S13287-019-1212-2>.

74. Liu H., Wang C., Li C. et al. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Advances*. 2018. № 8(14). P. 7533-7549.

Додаток А

Комунальний заклад вищої освіти
«Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

HEALTH & EDUCATION**Випуск 3**

Видавничий дім
«Гельветика»
2024

Головний редактор:

Штрімайтис Оксана Вікторівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, проректор з наукової роботи, КЗВО «Рівненська медична академія»

Члени редакційної колегії:

Бенедикт Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії факультету післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Блонська Оксана Миколаївна, доктор філософії (фармація), доцент, завідувач кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Демянчук Михайло Ростиславович, доктор педагогічних наук, доцент, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, КЗВО «Рівненська медична академія»

Захарко Наталія Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Калаур Світлана Миколаївна, доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри соціальної роботи та менеджменту соціокультурної діяльності; керівник Центру післядипломної освіти, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Коробко Лариса Ростиславівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії, декан медико-фармацевтичного факультету, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, КЗВО «Рівненська медична академія»

Кульбашна Ярослава Аркадіївна, доктор педагогічних наук, кандидат медичних наук, професор, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кухтенко Олександр Сергійович, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет

Лебедь Сергій Олександрович, кандидат фармацевтичних наук, начальник, Державна служба з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Рівненській області

Лукашук Микола Миколайович, кандидат педагогічних наук, викладач з предметів хімія і біологія, КЗВО «Рівненська медична академія»

Майстрок Микола Іванович, доктор наук з фізичного виховання та спорту, професор, професор кафедри фізичної терапії, ерготерапії, Хмельницький національний університет

Мялюк Оксана Петрівна, кандидат біологічних наук, завідувач кафедри фундаментальних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Нагорна Ольга Борисівна, кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, доцент кафедри здоров'я людини і фізичної реабілітації, Національний університет водного господарства та природокористування

Примачок Людмила Леонтіївна, доктор психологічних наук, доцент, завідувач кафедри фізичної терапії, ерготерапії, КЗВО «Рівненська медична академія»

Романишина Оксана Ярославівна, доктор педагогічних наук, професор кафедри інформатики та методики її навчання, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Северіна Ганна Іванівна, доктор фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

Яцек Смерека (Jacek Smereka), MD, PhD, докторант, стоматолог-хірург, професор, Вроцлавський медичний університет, Польща

Фоміна Людмила Василівна, доктор медичних наук, професор, начальник навчального відділу, професор кафедри анатомії людини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Харченко Євген Миколайович, доктор медичних наук, професор психіатрії, професор кафедри фізичної реабілітації і ерготерапії, КЗВО «Рівненська медична академія»

Чорноус Віра Петрівна, кандидат педагогічних наук, доцент кафедри суспільно-гуманітарних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Шківир Оксана Леонідівна, доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри педагогіки, Хмельницька гуманітарно-педагогічна академія

Науковий журнал «Health & Education» зареєстровано Національною радою України з питань телебачення і радіомовлення (Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення № 1186 від 11.04.2024 року)

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 011 – Освітні, педагогічні науки, 015 – Професійна освіта (за спеціалізаціями) відповідно до Наказу МОН України № 768 від 20.06.2023 р. (Додаток 3); за спеціальностями 222 – Медицина, 226 – Фармація, промислова фармація, 227 – Терапія та реабілітація відповідно до Наказу МОН № 1309 від 25.10.2023 р. (Додаток 4)

Мови розповсюдження: українська, англійська, польська, німецька, французька, румунська.

Офіційний сайт журналу: journals.medacad.rivne.ua/index.php/health-education

Журнал ухвалено до друку Вченою радою Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (протокол № 3 від 13 листопада 2024 року)

Статті у виданні перевірені на наявність плагіату за допомогою програмного забезпечення StrikePlagiarism.com від польської компанії Plagiat.pl.

ISSN (print) 2786-7919
ISSN (online) 2786-7927

© Комунальний заклад вищої освіти
«Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, 2024
© Оформлення «Видавничий дім «Гельветика», 2024

forms, with a total share of 78.7 %. During the analysis of the price situation in the domestic pharmaceutical market of antihemorrhagic medicines, it was found that the most affordable in the Ukrainian retail pharmaceutical market are herbal medicines of domestic production and medicines based on aminocaproic acid.

The conducted research gives grounds to assert that modern therapy of these diseases requires improved approaches to treatment and implementation of the latest pharmacotherapy regimens and development of new antihemorrhagic drugs to provide proper pharmaceutical care.

Key words: anti haemorrhagic agents, medicinal products, dosage form, haemostasis, haemostatic agents, tranexamic acid, blood loss.

Вступ. Крововилив є однією з основних причин смертності під час отримання бойових травм. Надання вчасної медичної допомоги – пріоритетна ланка медицини, що створює унікальні виклики догоспітальній медичній допомозі пораненим учасникам бойових дій та цивільним особам, оскільки травма призводить до порушення цілісності судинної стінки [1; 2].

Бойові травми виникають у результаті поранення від вогнепальної зброї, вибухових предметів та інших небезпечних дій. Ці травми часто можуть бути дуже серйозними й призводити до пошкодження органів, крововтрати, а також психологічних наслідків, як-от стрес або посттравматичний стресовий розлад. В основі забезпечення нормального кровотоку лежить складний, але збалансований процес – гемостаз, який становить систему захисту організму від кровотечі при ушкодженні цілісності стінки судини. Інтенсивність кровотечі залежить від виду судини (артеріальна чи венозна), її діаметра й тиску крові в судинах. Баланс між прокоагулянтами та антикоагулянтами лежить в основі гемостазу. Порушення балансу може призвести до виникнення кровотечі або тромбозу [3; 4].

Коагулопатична кровотеча часто спостерігається на ранніх етапах після великої травми (у кожного четвертого пацієнта при госпіталізації), з підвищенням смертності в 3–5 разів [5; 6]. Крім того, значна кількість смертей унаслідок крововиливів відбувається в перші кілька годин після поранення як у цивільних, так й у військових [7]. Більшість внутрішньолікарняних смертей відбувається протягом першої години після прибуття в лікарню [7; 8]. Тому гемостатичні препарати для догоспітального та раннього госпітального призначення особливо важливі. З огляду на це, зараз гостро стоїть інтерес до гемостатичної реанімації на догоспітальному етапі, так званої дистанційної гемостатичної реанімації [9; 10].

Мета та завдання. Враховуючи нестабільність вітчизняного фармацевтичного ринку та воєнні дії, які відбуваються на території України, аналіз асортименту антигеморагічних ЛЗ дає змогу виявити фактори, що впливають на надання своє-

часної фармацевтичної опіки хворим, та напрями покращення фізичної і економічної доступності ЛЗ цього сегмента. Тому дослідження асортименту антигеморагічних ЛЗ та аналіз сегмента цих препаратів на фармацевтичному ринку України станом на 2024 рік є актуальними та своєчасними.

Методи дослідження. Для маркетингового аналізу антигеморагічних лікарських засобів використано дані Державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2024 року, інформаційно-пошукової програми «Моріон» та класифікаційної анатомо-терапевтичної системи (далі – АТС) лікарських засобів електронного ресурсу Compendium.online. У роботі застосовано методи структурного, статистичного та графічного аналізу, а також проведено їх узагальнення й систематизацію [11; 12].

Результати й обговорення. На першому етапі досліджень офіційної інформації щодо кількості зареєстрованих та дозволених до медичного застосування в Україні антигеморагічних ЛЗ було сформовано інформаційний набір даних із 127 найменувань лікарських препаратів без урахування форми випуску та дозування. АТС-класифікація поділяє всі лікарські препарати на основні групи п'яти рівнів за назвою анатомічного органу чи системи, що є мішенню дії препарату, за основними терапевтичними та/або фармакологічними властивостями ЛЗ; за конкретними індивідуальними терапевтичними або фармакологічними властивостями ЛЗ; за основними структурними та хімічними властивостями; за індивідуальними особливостями хімічної структури. Препарати, що не мають міжнародних кодів, виокремлені в кілька додаткових груп, відмічені знаком «**». Коди цих груп офіційно не затверджені ВООЗ і можуть не збігатися з такими в інших країнах [11].

Згідно з АТС-класифікацією, засоби, що впливають на гемостаз, належать до групи В «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез», яка представлена підгрупами другого рівня:

В01 «Антитромботичні засоби»;

В02 «Антигеморагічні засоби»;

forms, with a total share of 78.7 %. During the analysis of the price situation in the domestic pharmaceutical market of antihemorrhagic medicines, it was found that the most affordable in the Ukrainian retail pharmaceutical market are herbal medicines of domestic production and medicines based on aminocaproic acid.

The conducted research gives grounds to assert that modern therapy of these diseases requires improved approaches to treatment and implementation of the latest pharmacotherapy regimens and development of new antihemorrhagic drugs to provide proper pharmaceutical care.

Key words: anti haemorrhagic agents, medicinal products, dosage form, haemostasis, haemostatic agents, tranexamic acid, blood loss.

Вступ. Крововилив є однією з основних причин смертності під час отримання бойових травм. Надання вчасної медичної допомоги – пріоритетна ланка медицини, що створює унікальні виклики догоспітальній медичній допомозі пораненим учасникам бойових дій та цивільним особам, оскільки травма призводить до порушення цілісності судинної стінки [1; 2].

Бойові травми виникають у результаті поранення від вогнепальної зброї, вибухових предметів та інших небезпечних дій. Ці травми часто можуть бути дуже серйозними й призводити до пошкодження органів, крововтрати, а також психологічних наслідків, як-от стрес або посттравматичний стресовий розлад. В основі забезпечення нормального кровотоку лежить складний, але збалансований процес – гемостаз, який становить систему захисту організму від кровотечі при ушкодженні цілісності стінки судини. Інтенсивність кровотечі залежить від виду судини (артеріальна чи венозна), її діаметра й тиску крові в судинах. Баланс між прокоагулянтами та антикоагулянтами лежить в основі гемостазу. Порушення балансу може призвести до виникнення кровотечі або тромбозу [3; 4].

Коагулопатична кровотеча часто спостерігається на ранніх етапах після великої травми (у кожного четвертого пацієнта при госпіталізації), з підвищенням смертності в 3–5 разів [5; 6]. Крім того, значна кількість смертей унаслідок крововиливів відбувається в перші кілька годин після поранення як у цивільних, так й у військових [7]. Більшість внутрішньолікарняних смертей відбувається протягом першої години після прибуття в лікарню [7; 8]. Тому гемостатичні препарати для догоспітального та раннього госпітального призначення особливо важливі. З огляду на це, зараз гостро стоїть інтерес до гемостатичної реанімації на догоспітальному етапі, так званої дистанційної гемостатичної реанімації [9; 10].

Мета та завдання. Враховуючи нестабільність вітчизняного фармацевтичного ринку та воєнні дії, які відбуваються на території України, аналіз асортименту антигеморагічних ЛЗ дає змогу виявити фактори, що впливають на надання своє-

часної фармацевтичної опіки хворим, та напрями покращення фізичної і економічної доступності ЛЗ цього сегмента. Тому дослідження асортименту антигеморагічних ЛЗ та аналіз сегмента цих препаратів на фармацевтичному ринку України станом на 2024 рік є актуальними та своєчасними.

Методи дослідження. Для маркетингового аналізу антигеморагічних лікарських засобів використано дані Державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2024 року, інформаційно-пошукової програми «Моріон» та класифікаційної анатомо-терапевтичної системи (далі – АТС) лікарських засобів електронного ресурсу Compendium.online. У роботі застосовано методи структурного, статистичного та графічного аналізу, а також проведено їх узагальнення й систематизацію [11; 12].

Результати й обговорення. На першому етапі досліджень офіційної інформації щодо кількості зареєстрованих та дозволених до медичного застосування в Україні антигеморагічних ЛЗ було сформовано інформаційний набір даних із 127 найменувань лікарських препаратів без урахування форми випуску та дозування. АТС-класифікація поділяє всі лікарські препарати на основні групи п'яти рівнів за назвою анатомічного органу чи системи, що є мішенню дії препарату, за основними терапевтичними та/або фармакологічними властивостями ЛЗ; за конкретними індивідуальними терапевтичними або фармакологічними властивостями ЛЗ; за основними структурними та хімічними властивостями; за індивідуальними особливостями хімічної структури. Препарати, що не мають міжнародних кодів, виокремлені в кілька додаткових груп, відмічені знаком «**». Коди цих груп офіційно не затверджені ВООЗ і можуть не збігатися з такими в інших країнах [11].

Згідно з АТС-класифікацією, засоби, що впливають на гемостаз, належать до групи В «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз», яка представлена підгрупами другого рівня:

В01 «Антитромботичні засоби»;

В02 «Антигеморагічні засоби»;

B03 «Антианемічні засоби»;

B05 «Кровозамінники та перфузійні розчини»;

B06 «Інші гематологічні засоби».

ЛЗ підгрупи B02 «Антигеморагічні засоби» представлені двома підгрупами третього рівня:

B02A «Інгібітори фібринолізу»;

B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» [12].

Розподіл лікарських засобів у підгрупах B02 «Антигеморагічні засоби» представлено в таблиці 1.

Наступним етапом роботи було вивчення стану забезпечення фармацевтичного ринку України антигеморагічними ЛЗ з використанням Державного реєстру готових ЛЗ [12] та довідника Компендіум [11].

Структура асортименту сформована підгрупами B02A «Інгібітори фібринолізу» і B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби». Згідно з аналізом офіційних джерел інформації про

стан зареєстрованих та дозволених до медичного застосування в Україні антигеморагічних ЛЗ для місцевого застосування, сформовано інформаційний набір даних із 127 найменувань лікарських препаратів. Установлено, що розглянуті лікарські препарати представлені у двох анатомічних групах B02A «Інгібітори фібринолізу» та B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби». Асортимент групи B02A «Інгібітори фібринолізу» налічує 48 ЛЗ (що становить 38 %), групи B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» налічує 79 ЛЗ (що становить відповідно 62 %). Розподіл кількості лікарських засобів у підгрупі B02 «Антигеморагічні засоби» представлено в таблиці 2.

Подальшим етапом досліджень було вивчення сегментів ринку досліджуваних препаратів за ознакою країни-виробника. Антигеморагічні засоби представлені фірмами-виробниками з 18 країн світу. Установлено, що відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України,

Таблиця 1

Розподіл лікарських засобів у підгрупах B02 «Антигеморагічні засоби»

Класифікаційна категорія	
Підгрупа 3-го рівня	Підгрупа 4-го рівня
B02A Інгібітори фібринолізу	
B02A A Амінокислоти	B02A A01 Кислота амінокапронова B02A A02 Кислота транексамова
B02A B Інгібітори протеїназ	B02A B01 Апротинін B02A B05 Улінастатин B02A B10** Габесат
B02B Вітамін К та інші гемостатичні засоби	
B02B A	B02B A01 Фітоменадион
Вітамін К	B02B A01 Менадион
B02A B Інгібітори протеїназ	B02A B01 Апротинін B02A B05 Улінастатин B02A B10** Габесат
B02B B Препарати фібриногену	B02B B01 Фібриноген людини
B02B C Гемостатичні засоби для місцевого застосування	B02B C30 Фібриноген людський
B02B D Фактори згортання крові	B02B D01 Комбінація факторів згортання IX, II, VII, X B02B D02 Фактор згортання VIII B02B D03 Засоби, що виявляють конкурентну дію по відношенню до інгібітора фактора згортання VIII B02B D04 Фактор згортання IX B02B D06 Фактор Фон Віллебранта в комбінації з фактором згортання VIII B02B D08 Фактор згортання VIIa B02B D09 Нонаког альфа
B02B X Інші гемостатичні засоби для системного застосування	B02B X01 Етамзилат B02B X05 Ельтромбопаг B02B X06 Еміцизумаб B02B X10** Гемостатичні засоби рослинного походження B02B X19**Рекомбінантний тромбопоетин

Таблиця 2

Розподіл кількості ЛЗ у підгрупі B02 «Антигеморагічні засоби»

Класифікаційна категорія		Кількість ЛЗ	Частка у групі, %	Загальна частка підгрупи, %
АТХ-код групи	АТХ-код підгрупи			
B02A Інгібітори фібринолізу, разом		48		37,8
B02A A Амінокислоти	B02A A01 Кислота амінокапронова	8	16,7	91,7
	B02A A02 Кислота транексамова	36	75,0	
B02A B Інгібітори протеїназ	B02A B01 Апротинін	2	4,1	8,3
	B02A B05 Улінастатин	1	2,1	
	B02A B10** Габесат	1	2,1	
B02B Вітамін К та інші гемостатичні засоби, разом		79		62,2
B02B A Вітамін К	B02B A01 Фітоменадіон	1	1,3	2,4
	B02B A01 Менадіон	1	1,3	
B02B B Препарати фібриногену	B02B B01 Фібриноген людини	1	1,3	1,3
B02B C Гемостатичні засоби для місцевого застосування	B02B C30 Фібриноген людський	1	1,3	1,3
B02B D Фактори згортання крові	B02B D01 Комбінація факторів згортання IX, II, VII, X	3	3,8	68,4
	B02B D02 Фактор згортання VIII	22	27,8	
	B02B D03 Засоби, що виявляють конкурентну дію щодо інгібітора фактору згортання VIII	-		
	B02B D04 Фактор згортання IX	12	15,2	
	B02B D06 Фактор Фон Віллебранта в комбінації з фактором згортання VIII	14	17,7	
	B02B D08 Фактор згортання VIIa	2	2,4	
	B02B D09 Нонаког альфа	1	1,3	
	B02B X01 Етамзилат	5	6,3	26,6
B02B X Інші гемостатичні засоби для системного застосування	B02B X05 Ельтромбопаг	4	5,1	
	B02B X06 Еміцизумаб	3	3,8	
	B02B X10** Гемостатичні засоби рослинного походження	8	10,1	
	B02B X19**Рекомбінантний тромбоектин	1	1,3	
Загальна кількість		127	100	100 (100)

із 127 зареєстрованих препаратів, що належать до загальної кількості вибірки, 67,7 % препаратів найменувань виробляють іноземні компанії. Решта 32,3 % препаратів на фармацевтичному ринку України представлені вітчизняними виробниками. Це свідчить про імпортозалежність фармацевтичного ринку антигеморагічних засобів, при цьому частка зарубіжних виробників, як порівняти з дослідженнями 2016 року, зросла з 60,0 % до 67,7 %, а з 2009 до 2016 року майже не змінилася, що говорить про збільшення кількості імпортованих препаратів на українському фармацевтичному ринку саме за останні роки [13; 14].

Головними країнами, що експортують на український фармацевтичний ринок антигеморагічні ЛЗ, є Індія – 11,8 %, Італія – 8,7 %, Австрія

й Бельгія – по 7,9 %, Іспанія – 6,3 %, Німеччина та Швейцарія – по 4,7 %, США – 3,9 % (рис. 1).

У класифікаційній категорії B02A «Інгібітори фібринолізу» суттєво переважає підгрупа «Амінокислоти», частка якої становить 91,7 % проти інгібіторів протеїназ (8,3 %). Установлено, що найбільший асортимент ЛЗ досліджуваної підгрупи належить до засобів групи B02A A02, що містять транексамову кислоту. ЛЗ, до складу яких входить транексамова кислота, виробляють майже в рівних кількостях зарубіжними та вітчизняними виробниками. Частка зарубіжного виробництва становить 52,8 %, з яких 73,7 % ЛЗ виробляє Індія, а 47,2 % препаратів припадає на вітчизняне виробництво. Натомість виробництво препаратів кислоти амінокапронової повністю

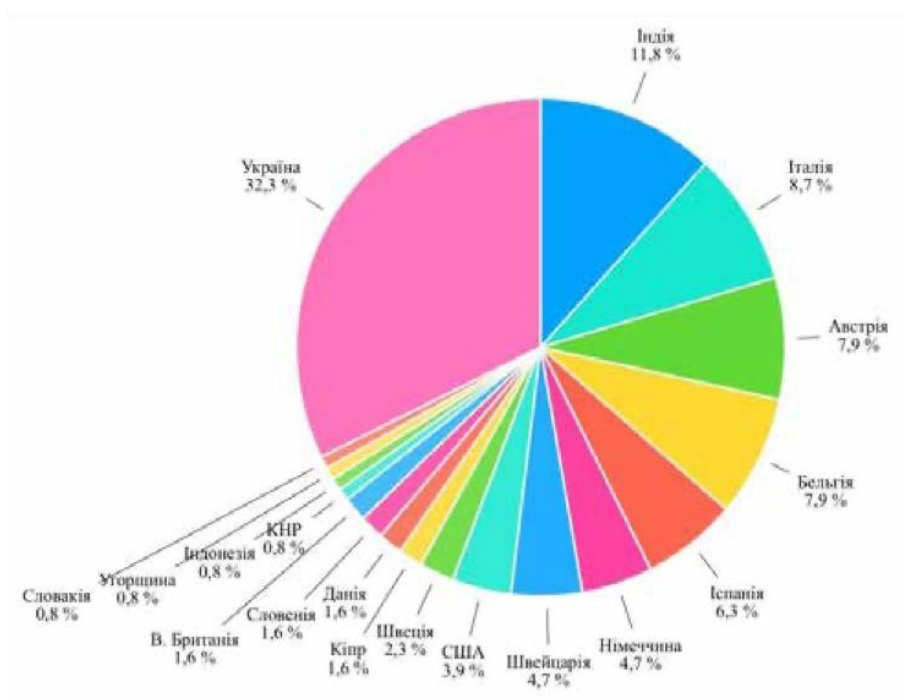


Рис. 1. Країни-виробники антигеморагічних ЛЗ, які представлені на українському фармацевтичному ринку

реалізується українськими фармацевтичними підприємствами (100 %). Підгрупа B02A B «Інгібітори протеїнази» представлена лише чотирма ЛЗ: «Ю-Тріп» (Індія), «Контривен» (Україна), «Гордокс» (Угорщина), «Габесат» (Італія).

У категорії B02B Вітамін К та інші гемостатичні засоби ЛЗ у % еквіваленті за виробниками продукції розподілені так:

B02B A Вітамін К – 2,5 % (Україна, Словаччина);

B02B B Препарати фібриногену – 1,3 % (Швеція);

B02B C Гемостатичні засоби для місцевого застосування – 1,3 % (Австрія);

B02B D Фактори згортання крові – 68,3 % (вітчизняне виробництво 5,6 %, іноземне – 94,4 %);

B02B X Інші гемостатичні засоби для системного застосування – 26,6 % (з яких вітчизняного виробництва 52,4 %, іноземного – 47,6 %).

Максимальну частку антигеморагічних лікарських засобів становлять препарати факторів згортання крові (42,5 % у загальній структурі асортименту) та транексамової кислоти (28,3 %). Частки препаратів амінокапронової кислоти та гемостатичних засобів рослинного походження підгрупи B02B X10 становлять по 6,3 %.

Вітчизняний сегмент виробництва досліджуваних препаратів забезпечують 19 компаній-вироб-

ників. Основним вітчизняним виробником антигеморагічних ЛЗ є ФК «Здоров'я», частка продукції якої найбільша й становить 12,2 % (рис. 2).

Під час розподілу ринку препаратів за лікарськими формами (далі – ЛФ) встановлено, що ЛЗ випускають у різних ЛФ. Основна кількість препаратів представлена у вигляді парентеральних ЛФ, а саме порошок для приготування розчину для інфузій / ін'єкцій – 56 (44,1 %), розчини для ін'єкцій та інфузій – 44 (34,6 %). Інша частина антигеморагічних засобів представлена на ринку України у таких ЛФ: таблетки 15 (11,8 %), суха лікарська рослинна сировина (листя, трава) – 5 (3,9 %), порошок для орального застосування – 2 (1,6 %), екстракт рідкий – 3 (2,4 %), розчин – 1 (0,8 %).

Проте на вітчизняному ринку антигеморагічних ЛЗ досі відсутні ЛФ для використання в педіатричній практиці [15].

Розподіл асортименту антигеморагічних засобів за формою випуску представлено на рис. 3.

Отже, найбільша асортиментна група препаратів представлена у вигляді парентеральних ЛФ, загальна частка становить 78,7 %. Привернув увагу новий лікарський препарат у формі матриці для склеювання тканин виробництва компанії Такеда (Австрія), активною речовиною якої є тромбін з крові людини, ліофілізований фібриноген людини. Проте цей лікарський препарат

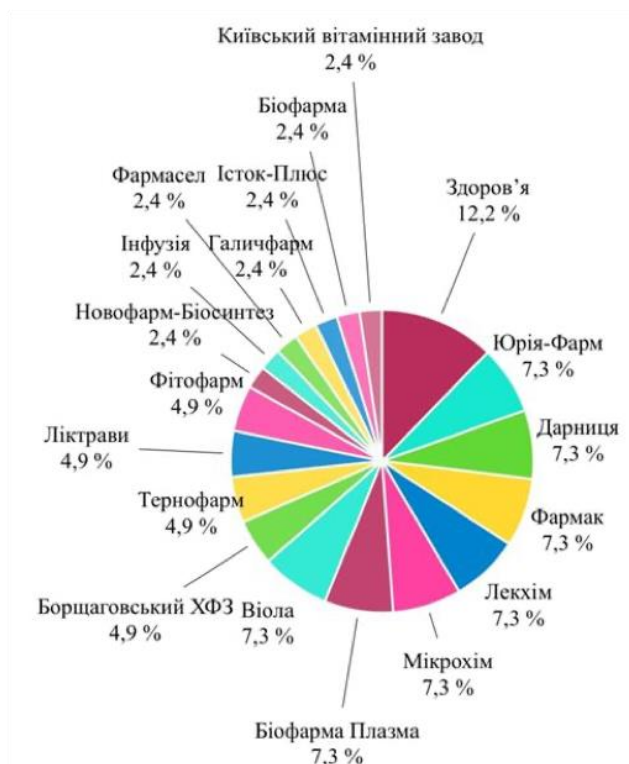


Рис. 2. Розподіл антигеморагічних лікарських засобів вітчизняного виробництва за фірмою-виробником

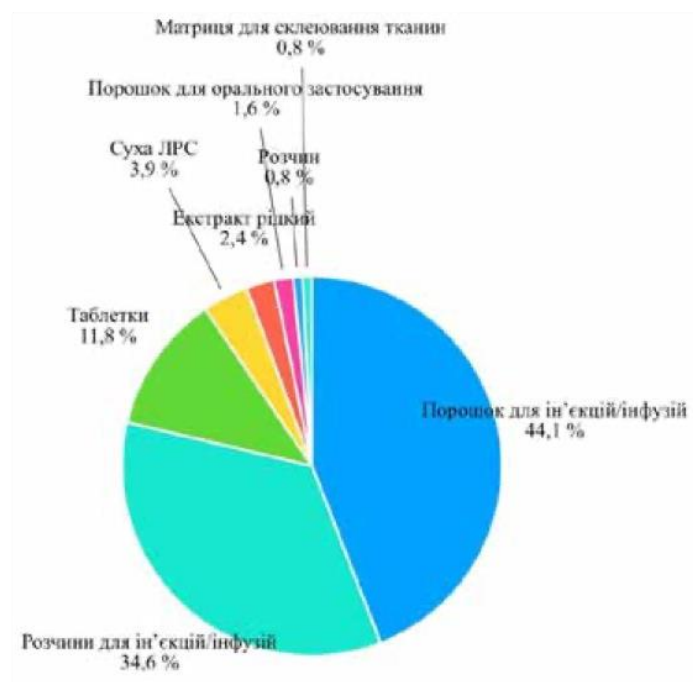


Рис. 3. Розподіл асортименту антигеморагічних ЛЗ за формою випуску

доволі дороговартісний та відсутній у вільному продажі на фармацевтичному ринку України.

Надалі провели маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антигеморагічних засо-

бів. Вітчизняний ринок лікарських засобів сформований двома сегментами: роздрібним і госпітальним. Препарати групи В належать до трійки лідерів за обсягом госпітальних

закупівель у грошовому та натуральному вираженні [16].

Заданими компанії Proxima Research про результати проведених закупівель лікарських засобів національною агенцією «Медичні закупівлі України» та міжнародними організаціями, уповноваженими забезпечити потребу в межах державних програм МОЗ України, а також за інформацією щодо закупівель лікарських засобів у медичних закладах приватної форми власності, визначено, що державні видатки за результатами чотирьох місяців 2024 року залишаються низькими й становлять менш ніж 10 % від загального споживання лікарських засобів у зазначений період [17]. Серед АТС-груп другого рівня в централізованих закупівлях лідирують B02 «Антигеморагічні засоби». У розрізі міжнародних непатентованих найменувань (далі – МНН) за централізованими програмами найбільші обсяги поставок у грошовому вираженні припадають на МНН – фактор згортання VIII + фактор фон Віллебранда. Найбільше закуповують препарат «Імунат», порошок для розчину для інфузій (Австрія) [17].

Підгрупа препаратів B02 в натуральних показниках перевищує реалізацію цих препаратів у грошовому, тому вони мають великий попит і низьку ціну, особливо вітчизняного виробництва рослинного походження [16].

Лікарські засоби групи B02 в медичній практиці найчастіше використовують у гінекології, анестезіології, хірургії, крім того, вони отримали широке застосування в терапії, неврології, офтальмології, педіатрії, гастроентерології, отоларингології, урології, алергології, ортопедії, травматології, дерматології, кардіології, ендокринології тощо [16].

Важливим напрямом маркетингових досліджень ринку є аналіз цінової кон'юнктури ЛЗ [18]. Вивчення кон'юнктури фармацевтичного ринку необхідне для того, щоб правильно оцінити його поточний стан, передбачити можливі зміни й розробити відповідну стратегію розвитку [18].

Здійснено аналіз цінової кон'юнктури вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних ЛЗ [19]. Задля цього станом на липень 2024 року відбулося проведення розрахунків коефіцієнтів ліквідності роздрібних цін. Цей коефіцієнт відображає ступінь розвитку конкуренції на конкретному сегменті ринку у визначений період і певною мірою характеризує доступність ЛЗ для споживачів та показує співвідношення між максимальною й мінімальною ціною конкретного ЛЗ в певний період часу [20].

Розрахунки коефіцієнта ліквідності ціни проводили за формулою [21]:

$$K_{liq} = (C_{max} - C_{min}) / C_{min}, \quad (1)$$

де K_{liq} – коефіцієнт ліквідності ціни;

C_{max} – максимальна ціна ЛЗ на ринку, грн;

C_{min} – мінімальна ціна ЛЗ на ринку, грн.

У результаті одержаних результатів встановлено, що коефіцієнти ліквідності ціни для антигеморагічних ЛЗ на фармацевтичному ринку України перебувають у межах від 0,01 до 2,29, тобто коливання цін становить 1,0–229,0 %. Коливання ціни не зафіксоване для препарату НОВОСЕН®[®], порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО) виробника Ново Нордиск (Данія), оскільки в наявності він представлений лише в одній аптеці. Найменше коливання ціни встановлено для препарату РЕВОЛАД™, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг виробника Глаксо Оперейшнс ЮК ЛТД (Велика Британія). Найбільше коливання цін спостерігається для ЛЗ ДИЦИНОН, розчин для ін'єкцій, 250 мг/2 мл; по 2 мл в ампулі виробника Лек Фармацевтична компанія д. д. (Словенія).

Загалом можна стверджувати, що найбільш доступними є препарати рослинного походження вітчизняного виробництва, а також ЛЗ з амінокапроною кислотою таких українських виробників: ПрАТ «Інфузія», ТОВ «Юрія-Фарм», ТОВ «Новофарм-Біосинтез», ПрАТ «ФІТОФАРМ», ПрАТ «ФФ «Дарниця». Серед препаратів з транексамовою кислотою найдешевшими є ГЕМОТРАН®[®], розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл АТ «Фармак»; ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл ПрАТ «Лекхім-Харків»; АТРАКСАН, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, по 5 мл в ампулах ПрАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ»». Серед іноземних слід відмітити недорогі ЛЗ з транексамовою кислотою індійських виробників: ТУГІНА-500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг (Туліп Лаб Пвт. Лтд.); ТУГІНА, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі (Стерил-Джен Лайф Сайєнсиз (П) Лтд); СКАЙТРАН розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл в ампулах (Манкайнд Фарма Лімітед). Найдорожчий препарат належить до підгрупи B02B X06 «Інші гемостатичні засоби для системного застосування. Еміцизумаб» – ГЕМЛІБРА®[®], розчин для ін'єкцій по 150 мг/1 мл, виробник Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд (Швейцарія). Із 54 лікарських засобів підгрупи B02B D «Фактори згортання крові» в роздрібній аптечній мережі представлено тільки два препарати: НОВОСЕН-

ВЕН®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 2 мг (100 КМО), виробник Ново Нордіск (Данія) і ОКТАПЛЕКС 500 МО, порошок та розчинник для розчину для інфузій по 500 МО, виробник Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х. (Австрія). Слід відмітити, що ЛЗ підгрупи В02В D «Фактори згортання крові» доволі дороговартісні та представлені лише зарубіжними виробниками.

Отже, серед антигеморагічних ЛЗ найбільш доступними на роздрібному українському фармацевтичному ринку є препарати рослинного походження вітчизняного виробництва й ЛЗ на основі амінокапронової кислоти. Щодо рослинних препаратів, то це може бути пов'язано з їх походженням, формою випуску, а також місцевим локальним виробництвом [15].

Висновки.

1. Аналіз зареєстрованих лікарських засобів за системою АТС установив, що В02 «Антигеморагічні засоби» представлені двома підгрупами третього рівня: В02А «Інгібітори фібринолізу» та В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби». Асортимент групи В02А «Інгібітори фібринолізу» налічує 48 ЛЗ (що становить 38 %), групи В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» налічує 79 ЛЗ (що становить відповідно 62 %).

2. У класифікаційній категорії В02А «Інгібітори фібринолізу» суттєво переважає підгрупа «Амінокислоти», частка якої становить 91,7 %, як порівняти з інгібіторами протеїназ (8,3 %).

3. У класифікаційній категорії В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» суттєво переважають ЛЗ підгрупи В02В D02 Фактор згортання VII (27,8 %), ЛЗ підгрупи В02В D04 Фактор згортання IX (15,2 %), ЛЗ підгрупи В02В D06 Фактор Фон Віллебранта в комбінації з фактором згортання VIII (17,7 %), ЛЗ підгрупи В02В X10** Гемостатичні засоби рослинного походження (10,1 %).

3. Асортимент антигеморагічних ЛЗ вітчизняного виробництва забезпечують 19 компаній-виробників. Основним вітчизняним виробником антигеморагічних ЛЗ є ФК «Здоров'я» частка продукції якої найбільша й становить 12,2 %.

4. При розподілі ринку препаратів гемостатичної дії за ЛФ встановлено, що основна кількість препаратів представлена у вигляді парентеральних ЛФ, загальна частка яких становить 78,7 %.

5. Під час аналізу цінової кон'юнктури вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних ЛЗ встановлено, що найбільш доступними на роздрібному українському фармацевтичному ринку є препарати рослинного походження вітчизняного виробництва та ЛЗ на основі амінокапронової кислоти.

6. Проведені дослідження дають підстави стверджувати, що сучасна терапія даних захворювань потребує вдосконалених підходів до лікування та впровадження новітніх схем фармакотерапії і розробки нових антигеморагічних ЛЗ з метою надання належної фармацевтичної опіки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Peng HT. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res.* 2020;7(1):13. Published 2020 Mar 25. doi:10.1186/s40779-020-00241-z
2. Quinn J, Panasenko SI, Leshchenko Y, Gumeniuk K, Onderková A, Stewart D, Gimpelson AJ, Buriachyk M, Martinez M, Parnell TA, Brain L, Sciulli L, Holcomb JB. Prehospital Lessons From the War in Ukraine: Damage Control Resuscitation and Surgery Experiences From Point of Injury to Role 2. *Mil Med.* 2024 Jan 23;189(1-2):17-29. doi: 10.1093/milmed/usad253. PMID: 37647607.
3. Van den Berg HM, Srivastava A. Hemostasis – A Balancing Act [published correction appears in *N Engl J Med.* 2024 Feb 8;390(6):580]. *N Engl J Med.* 2023;389(9):853-856. doi:10.1056/NEJMe2304535
4. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma Acute Care Surg.* 2008;65(4):748–54.
5. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma Acute Care Surg.* 2008;65(4):748–54.
6. Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anesthesiol.* 2015;29(2):212–9.
7. Kornblith, L. Z., Moore, H. B., & Cohen, M. J. (2019). Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 17(6), 852–862. <https://doi.org/10.1111/jth.14450>
8. Wada, T., & Yamakawa, K. (2019). Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future: A comment. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 17(9), 1571–1574. <https://doi.org/10.1111/jth.14571>
9. Pidcock HF, Spinella PC. RDCR symposium fifth-year anniversary edition: global prehospital care rooted in a history of military innovation. *Transfusion.* 2016;56(Suppl 2):S107–9.
10. Chang R, Eastridge BJ, Holcomb JB. Remote damage control resuscitation in austere environments. *Wilderness Environ Med.* 2017;28(2):S124–34.
11. Компендіум online. URL: <http://compendium.com.ua>.
12. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>.

13. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку антигеморагічних лікарських засобів / С. А. Куценко, В. В. Малий, А. Б. Ольховська, Ю. С. Маслій. *Social pharmacy in health care*. 2016. Т. 2. № 3. С. 65–74.
14. Гудзенко О. П., Кулдирикаєва К. В. Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку антигеморагічних препаратів. *Вісник фармації*. 2009. № 4 (60). С. 64–67.
15. Карпюк У. В., Кисличенко В. С. Аналіз асортименту лікарських засобів гемостатичної дії. *Медицина та клінічна хімія*. 2017. Т. 19. № 2. С. 53–59
16. Карпюк У. В., Чопак І. С., Смельянова О. І., Кисличенко В. С. Аналіз обсягів реалізації рослинних лікарських засобів із кровоспинною дією. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12. № 2 (30). С. 196–201.
17. Госпітальні поставки та закупівлі лікарських засобів: підсумки 4 місяців 2024 р. *Аптека*. 2024. № 22/23 (1443/1444). URL: <https://www.apteka.ua/article/695896> (дата звернення: 10.06.2024).
18. Павлов К. В., Лялюк А. М., Павлова О. М. *Маркетинг: теорія і практика: підручник*. Луцьк: Волиньполіграф, 2022. 408 с
19. Онлайн платформа tabletki.ua. URL: tabletki.ua (дата звернення: 15.06.2024).
20. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. *Менеджмент і маркетинг у фармації*. Київ: Медицина, 2018. 752 с.
21. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. *Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади: навч. посіб.* Вінниця: Нова книга, 2014. 464 с.

REFERENCES

1. Peng H. T. (2020). Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Military Medical Research*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00241-z>
2. Quinn, J., Panasenko, S. I., Leshchenko, Y., Gumeniuk, K., Onderková, A., Stewart, D., Gimpelson, A. J., Buriachyk, M., Martinez, M., Parnell, T. A., Brain, L., Sciulli, L., & Holcomb, J. B. (2024). Prehospital Lessons From the War in Ukraine: Damage Control Resuscitation and Surgery Experiences From Point of Injury to Role 2. *Military medicine*, 189(1-2), 17–29. <https://doi.org/10.1093/milmed/usad253>
3. Van den Berg, H. M., & Srivastava, A. (2023). Hemostasis – A Balancing Act. *The New England journal of medicine*, 389(9), 853–856. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2304535>
4. Hess, J. R., Brohi, K., Dutton, R. P., Hauser, C. J., Holcomb, J. B., Kluger, Y., Mackway-Jones, K., Parr, M. J., Rizoli, S. B., Yukioka, T., Hoyt, D. B., & Bouillon, B. (2008). The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *The Journal of trauma*, 65(4), 748–754. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181877a9c>
5. Hess, J. R., Brohi, K., Dutton, R. P., Hauser, C. J., Holcomb, J. B., Kluger, Y., Mackway-Jones, K., Parr, M. J., Rizoli, S. B., Yukioka, T., Hoyt, D. B., & Bouillon, B. (2008). The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *The Journal of trauma*, 65(4), 748–754. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181877a9c>
6. Davenport, R. A., & Brohi, K. (2016). Cause of trauma-induced coagulopathy. *Current opinion in anaesthesiology*, 29(2), 212–219. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000295>
7. Kornblith, L. Z., Moore, H. B., & Cohen, M. J. (2019). Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 17(6), 852–862. <https://doi.org/10.1111/jth.14450>
8. Wada, T., & Yamakawa, K. (2019). Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future: A comment. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 17(9), 1571–1574. <https://doi.org/10.1111/jth.14571>
9. Pidcoke, H. F., & Spinella, P. C. (2016). RDCR Symposium fifth-year anniversary edition: global prehospital care rooted in a history of military innovation. *Transfusion*, 56 Suppl 2, S107–S109. <https://doi.org/10.1111/trf.13606>
10. Chang, R., Eastridge, B. J., & Holcomb, J. B. (2017). Remote Damage Control Resuscitation in Austere Environments. *Wilderness & environmental medicine*, 28(2S), S124–S134. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2017.02.002>
11. *Kompendium online*. URL: <http://compendium.com.ua>.
12. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [The State Register of medicines of Ukraine] <http://www.drlz.com.ua/> [in Ukrainian].
13. Kutsenko, S.A., Malyi, V.V., Olkhovska, A.B., & Maslii, Yu.S. (2016). Marketynhovi doslidzhennia vitchyznianoho rynku antyhemorahichnykh likarskykh zasobiv [Market research of antihemorrhagic domestic market drugs]. *Social Pharmacy in Health Care*, 2 (3), 65–74 [in Ukrainian].
14. Hudzenko, O.P., & Kuldyrkaieva, K.V. (2009). Marketynhovyi analiz vitchyznianoho rynku antyhemorahichnykh preparativ [Marketing analysis of the domestic market of antihemorrhagic drugs]. *Visnyk farmatsii – Journal of Pharmacy*, 4 (60), 64–67 [in Ukrainian]
15. Karpiuk U.V. Kyslychenko V. S. (2017). Analiz asortymentu likarskykh zasobiv hemostatychnoi dii [Analysis of assortment of medicinal products of hemostatic action]. *Medychna ta klinichna khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, 19 (2), 53–59 [in Ukrainian]
16. Karpiuk U. V., Chopak I. S., Yemelianova O. I., Kyslychenko V. S. (2019). Analiz obsiahiv realizatsii roslynnykh likarskykh zasobiv iz krovospynnoi diiei [Analysis of sales volumes of herbal medicines with haemostatic effect]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, – 2 (30), 196–201 [in Ukrainian]
17. Hospitalni postavky ta zakupivli likarskykh zasobiv: pidsumky 4 misiatsiv 2024 r [Hospital supplies and procurement of medicines: results of 4 months of 2024] (2024) *Apteka*. 22/23 (1443/1444). URL: <https://www.apteka.ua/article/695896> (data zvernennia: 10.06.2024).

18. Pavlov K. V., Lialiuk A. M., Pavlova O. M. (2022) Marketynh: teoriia i praktyka: pidruchnyk [Marketing: theory and practice: a textbook] Lutsk: Volynpolihraf, [in Ukrainian]
19. Onlain platforma tabletki.ua. URL: tabletki.ua (data zvernennia: 15.06.2024).
20. Hromovyk B. P., Hasiuk H. D., Levytska O. R. (2018) Menedzhment i marketynh u farmatsii [Management and marketing in pharmacy]. Kyiv: Medytsyna, [in Ukrainian]
21. Hromovyk B. P., Hasiuk H. D., Levytska O. R. (2014) Farmatsevtychnyi marketynh: teoretychni ta prykladni zasady: navch. posib. [Pharmaceutical Marketing: Theoretical and Applied Principles: A Study Guide] Vinnytsia: Nova knyha, [in Ukrainian]

МЕДИЦИНА

Бадюк О. О., Адамчук Н. В., Охабська І. І., Корнієнко В. Г., Марущак М. І. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ЗА УМОВИ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ.....	3
Гладких Ф. В. СТАН ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ ГЕПАТОЦИТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АВТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КРІОЕКСТРАКТІВ ПЛАЦЕНТИ ТА СЕЛЕЗІНКИ, А ТАКОЖ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН.....	12
Марущак М. І., Дейнека Н. Д., Ничик Б. В., Мялюк О. П., Хмеляр І. М. ОСОБЛИВОСТІ ПРОФЕСІЙНОГО СТРЕСУ СЕРЕД МЕДИЧНИХ СЕСТЕР РІЗНОГО ПРОФІЛЮ.....	22
Марущак М. І., Охмак А. В., Каськів М. В., Коробко Л. Р., Мялюк О. П. ПОШИРЕНІСТЬ ОБЛІТЕРУВАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК ТА ФАКТОРИ, ЩО НА НЬОГО ВПЛИВАЮТЬ.....	32
Хухліна О. С., Дудка І. В., Дудка Т. В., Смандич В. С., Ткач Є. П. ЗМІНИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ КОМОРИДНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ.....	43

ФАРМАЦІЯ

Бордюк М. А., Шевчук Т. М., Ковалець А. В. ФРАКТАЛЬНО-ПЕРКОЛЯЦІЙНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРОВАНОСТІ ПРЕСОВАНИХ ТАБЛЕТОК ЛІЗИНОПРИЛУ.....	51
Коврегін О. В., Михайленко О. О., Людас Іванаускас, Владимирова І. М. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ЗИМОЛЮБКИ ЗОНТИЧНОЇ ТРАВИ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ.....	58
Кононенко Н. М. ВПЛИВ НОВОЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ФОРМУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ГЛЮКОЗНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ.....	64
Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАТЕРОГЕННОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА КВЕРЦЕТИНУ НА МОДЕЛІ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО АТЕРОАРТЕРІОСКЛЕРОЗУ В КРОЛІВ.....	70
Костюк І. А. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ НОМЕНКЛАТУРИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В УРЯДОВІЙ ПРОГРАМІ «ДОСТУПНІ ЛІКИ».....	81
Лебедь С. О. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ВИЯВЛЕННЯ ФАЛЬСИФІКОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПЕРІОД ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ.....	90

Михалець А. Р., Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Бессарабов В. І. ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ З БІОТЕХНОЛОГІЧНОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ЯК СПОСІБ РОЗВ'ЯЗАННЯ ПРОБЛЕМ ПОЛІПРАГМАЗІЇ В ГЕРІАТРІЇ.....	100
Роїк О. М., Мінська А. А., Матюшенко І. С. МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИГЕМОРАГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	111
Роїк О. М., Мустафаєва К. І. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ.....	121
Смішко Р. О., Лижнюк В. В. ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.....	129
Удовиський В. В., Бессарабов В. І. РОЗРОБЛЕННЯ ТА ВАЛІДАЦІЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ШВИДКОСТІ ОКИСНЕННЯ ДОФАМІНУ В МОДЕЛЬНІЙ ХІМІЧНІЙ СИСТЕМІ.....	138
Шевченко В. О., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Захарко Н. В. ОЦІНКА РИЗИКІВ ПРИ РОЗРОБЦІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ.....	147

ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ

Білевич Д. А., Худецький І. Ю. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕКІС ТАЗА: ХАРАКТЕРИСТИКА, ДІАГНОСТИКА, ПОШИРЕНІСТЬ.....	153
Виноградов О. О. ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ В ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ПІД ВПЛИВОМ ПРОГРАМИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ.....	158
Гоголь Р. В. ВПЛИВ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА МАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА В ОСІБ З ЙОГО БОЛЬОВОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ	165
Кравець А. С. ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГЕРІАТРИЧНОГО СТАТУСУ В ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА САРКОПЕНІЧНЕ ОЖИРІННЯ ТА ОСТЕОАРТРОЗ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА.....	173

ПРОФЕСІЙНА ОСВІТА

Демянчук М. Р., Довгалець О. М., Артеменко Л. В., Переходько Н. М., Демянчук Т. М. ООНОВЛЕННЯ ВИМОГ ДО РЕЗУЛЬТАТІВ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ СЕСТРИНСЬКОЇ СПРАВИ В МЕДИЧНИХ АКАДЕМІЯХ: ВІД ЗНАНЬ, УМІНЬ, НАВИЧОК ДО КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ.....	181
Єфремова О. В. МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ДИТЯЧИХ СТОМАТОЛОГІВ ЗАСОБАМИ СИТУАТИВНО-КОМУНІКАТИВНИХ МОДЕЛЕЙ ПРОФЕСІЙНОЇ ВЗАЄМОДІЇ.....	187



IV Міжнародна науково-практична
інтернет-конференція

ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ

22 березня 2024 р.
м. Харків, Україна

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

**ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ**

**PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS
OF MODERN BIOTECHNOLOGY**

**Матеріали
IV міжнародної науково-практичної
Інтернет-конференції**

**Materials
of the IV International Scientific and Practical
Internet Conference**

**ХАРКІВ
KHARKIV
2024**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

**ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ**

**Матеріали
IV міжнародної науково-практичної
Інтернет-конференції**

**22 березня 2024 року
Харків**

7. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use. [(accessed on 10 October 2011)]; Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products Q1B. 1996 May; Available online: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA412.pdf>.
8. Campo V.L., Carvalho I. Hypolipemic statins and new therapeutic trends. Quim. Nova. 2007;30:425. doi: 10.1590/S0100-40422007000200033.

Аналіз ринку антигеморагічних засобів групи B02 на фармацевтичному ринку України

Роїк О.М., Мінська А.А.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

roik.om@knutd.edu.ua

Крововилив є основною причиною смертності під час отримання бойових травм, якої можна було б уникнути, якщо вчасно надати медичну допомогу [1]. Бойові травми можуть включати поранення від вогнепальної зброї, вибухових предметів та від інших небезпечних дій. Ці травми часто можуть бути дуже серйозними і призводити до пошкодження органів, втрати крові, а також психологічних наслідків, таких як стрес або посттравматичний стресовий розлад. В основі забезпечення нормального кровотоку лежить складний, але збалансований процес - гемостаз. Баланс між прокоагулянтами та антикоагулянтами лежить в основі гемостазу. Порушення балансу може призвести до виникнення кровотечі або тромбозу [2].

Коагулопатична кровотеча часто спостерігається на ранніх етапах після великої травми (у кожного четвертого пацієнта при госпіталізації), з підвищенням смертності у 3-5 разів [3, 4]. Крім того, значна кількість смертей внаслідок крововиливів відбувається в перші кілька годин після поранення як у цивільних, так і у військових [5]. Більшість внутрішньолікарняних смертей відбувається протягом першої години після прибуття в лікарню [6]. Тому гемостатичні препарати для догоспітального та раннього госпітального

призначення особливо важливі. У зв'язку з цим наразі гостро стоїть інтерес до гемостатичної реанімації на догоспітальному етапі, так званої «Дистанційної гемостатичної реанімації» [7, 8].

За результатами аналізу реєстру кровоспинних ЛЗ, зареєстрованих в Україні, для зупинки кровотеч, було сформовано інформаційну базу препаратів даної категорії. Кровоспинні засоби відповідно до класифікаційної системи АТС відносяться до категорії В «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез». Антигеморагічні засоби належать до підкатегорії В02. В свою чергу «Антигеморагічні засоби» поділяються на підгрупи В02А «Інгібітори фібринолізу» та В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» [9,10].

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено 126 лікарських засобів (ЛЗ), які належать до групи В02, з них 59 вітчизняного виробництва, та 67 – імпортованого. Данні ЛЗ представлені у формі таблеток, ін'єкційних та інфузійних розчинів, матриці для склеювання тканин (ТАХОКОМБ), порошку та розчиннику для розчину для інфузій, ліофілізату для розчину для ін'єкцій по 250 МО (РЕФАКТО АФ), рідких екстрактів, та у вигляді ЛРС (трава та листя). Більшість препаратів на ринку України представлені у перентеральній та ін'єкційній лікарських формах. Проте, порошки та ліофілізати більш зручні у використанні в військово-польових умовах.

До групи В02А «Інгібітори фібринолізу» належить 58 ЛЗ, з них 33 вітчизняного виробництва. Група В02А поділяється на дві підгрупи В02А А «Амінокислоти» та група В02А В «Інгібітори протеїназ». Група В02АА «Амінокислоти» налічує 53 ЛЗ, серед яких 31 препарат вітчизняного виробництва. Група В02А В «Інгібітори протеїназ» налічує 5 ЛЗ, серед яких 2 вітчизняних. Найбільшими вітчизняними виробниками на ринку України є: ТОВ «Юрія-Фарм», АТ "Фармак", Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод".

Крім того на вітчизняному ринку широко представлені вироби медичного призначення (ВМП), які максимально затребувані в військовій практиці для

надання першої невідкладної допомоги. Широкого застосування набули медичні вироби до складу яких входить хітозан, амінокапронова кислота та альгінат натрію. Такі засоби представлені у вигляді бинтів, пластрів, пов'язок. В Україні на ринку представлений вітчизняний ВМП (ТОВ «Юрія-Фарм») який виготовляє гемостатичний бинт «Ревул» з хітозаном. Серед зарубіжних виробників лідерами є США і Великобританія, компанії «Combat Gauze», «НemCon» та «Celox», які спеціалізуються на виробництві медичних засобів для потреб військових до складу яких входять хітозан та каолін. Дані ВМП представлені у формі гемостатичних бинтів, гемостатичного порошку, гемостатичного порошку з аплікатором.

Отже, актуальним та необхідним під час активних бойових дій є виробництво вітчизняних гемостатичних ЛЗ та ВМП у різних лікарських формах.

Список використаних джерел

1. Peng HT. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res.* 2020;7(1):13. Published 2020 Mar 25. doi:10.1186/s40779-020-00241-z
2. Van den Berg HM, Srivastava A. Hemostasis - A Balancing Act [published correction appears in *N Engl J Med.* 2024 Feb 8;390(6):580]. *N Engl J Med.* 2023;389(9):853-856. doi:10.1056/NEJMe2304535
3. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma Acute Care Surg.* 2008;65(4):748–54.
4. Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anesthesiol.* 2015;29(2):212–9.
5. Stephens CT, Gumbert S, Holcomb JB. Trauma-associated bleeding: management of massive transfusion. *Curr Opin Anesthesiol.* 2016;29(2):250–5.
6. Martin M, Oh J, Currier H, Tai N, Beekley A, Eckert M, et al. An analysis of in-hospital deaths at a modern combat support hospital. *J Trauma.* 2009;66(4):S51–61.

7. Pidcoke HF, Spinella PC. RDCR symposium fifth-year anniversary edition: global prehospital care rooted in a history of military innovation. *Transfusion*. 2016;56(Suppl 2):S107–9.
8. Chang R, Eastridge BJ, Holcomb JB. Remote damage control resuscitation in austere environments. *Wilderness Environ Med*. 2017;28(2):S124–34.
9. Компендіум online. URL: <http://compendium.com.ua>.
10. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua>

Штучний інтелект у виробництві та контролі якості лікарських засобів

Салій О.О., Кухарчук С.Ю., Куришко Г.Г.

Кафедра промислової фармації, Київський національний університет
технологій та дизайну, м. Київ, Україна
snezhkakukharchuk@gmail.com

Ключові слова: штучний інтелект, лікарські засоби, машинне навчання, фармацевтика, персоналізована медицина.

Вступ. Швидкий та стійкий розвиток технологій штучного інтелекту у сучасному світі відкриває нові можливості для оптимізації виробництва та контролю якості лікарських засобів у фармацевтичній індустрії. За допомогою алгоритмів машинного навчання та інтелектуальних систем моніторингу можна досягти підвищення ефективності, покращення якості продукції та забезпечення високого рівня безпеки.

Актуальність вивчення цієї проблематики полягає у пошуку нових шляхів для вдосконалення фармацевтичного виробництва, створення нових молекул, підвищення ефективності клінічних досліджень і обробка великих баз даних.

Основна частина. Декількі із переваг використання штучного інтелекту в розробці лікарських засіб:

- Створення рецептур на основі штучного інтелекту використовує великі масиви даних для виявлення кореляцій та закономірностей у формулюваннях лікарських засобів. Інтеграція штучного інтелекту в

Використання кіршвассера у біотехнології виробництва плодово-ягідного міцного вина Рогізна Ю.О., Варанкіна О.О.	329
Деградація аторвастатину в умовах міжкомпонентної сумісності Роїк О.М., Голодюк О.П.	331
Аналіз ринку антигеморагічних засобів групи В02 на фармацевтичному ринку України Роїк О.М., Мінська А.А.	334
Штучний інтелект у виробництві та контролі якості лікарських засобів Салій О.О., Кухарчук С.Ю., Куришко Г.Г.	337
Біотехнологічні аспекти у косметології Саустян Я.С., Філіпцова О.В.	340
Використання біотехнологій при розробці та виготовленні косметичних засобів Северінова М.В., Філіпцова О.В.	341
Шляхи удосконалення біотехнології одержання L-триптофану з використанням <i>E. Coli</i> Селіна К.А., Масалітіна Н.Ю., Близнюк О.М.	343
Антиоксидантна активність рутину у хімічній системі автоокиснення адреналіну Сив'юк О.О., Повшедна І.О., Лижнюк В.В., Удовицький В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І.	344
Наночастинки селену та перспективи їх використання в сучасній медицині Синявська Д.А., Грегірчак Н.М.	345
Дослідження гідроксикоричних кислот у сировині <i>Mimosa pudica</i> L. Сиротюк В.В., Попик А.І.	347
Аналіз цитотоксичності декаметоксину в клітинній лінії ПТП Сметюх М.П., Соловйов С.О., Трохименко О.П.	348
Вивчення хімічного складу олії насіння гарбуза в аспекті перспективи створення лікарського засобу репаративної дії Солоненченко А.Ю., Зуйкіна С.С.	350
Ефект введення наночастинок срібла і ресвератролу на оваріальну функцію в умовах експериментальної хронічної хвороби нирок Срібна В.О., Блашків Т.В.	352
Вирощування міскантуса гігантського і кукурудзи для використання на біогаз Тетерюк Р.С., Сахно Т.В.	354
Моделювання властивостей мезенхімальних стовбурових клітин шляхом культивування в складі 3D сфероїдів	