

Міністерство охорони здоров'я України  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Левицька Оксана Романівна**

УДК 616.831-005.1:614.271-036-085].001.57

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Клініко-фармацевтичне обґрунтування  
концептуальної моделі медикаментозного забезпечення хворих  
з гострими порушеннями мозкового кровообігу**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація  
22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ О. Р. Левицька

Науковий консультант: Громовик Богдан Петрович, доктор фармацевтичних наук,  
професор

Львів – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Левицька О. Р.* Клініко-фармацевтичне обґрунтування концептуальної моделі медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню важливої науково-прикладної проблеми – підвищення якості медикаментозного забезпечення (МЗ) хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) шляхом розробки рекомендацій з інформаційного забезпечення раціональної фармакотерапії (ФТ) ГПМК на основі даних доказової медицини, ухвалення стратегічного рішення з управління асортиментом лікарських засобів (ЛЗ), призначених для ФТ ГПМК в умовах закладів охорони здоров'я стаціонарного типу (ЗОЗст.), а також моделювання концепції МЗ хворих з ГПМК та управління якістю цього процесу. Відсутність системних досліджень щодо обґрунтування науково-практичних підходів до МЗ хворих з ГПМК обумовило актуальність вибору теми, мету, завдання, структуру та логічну побудову дисертаційної роботи.

Для цього розроблено програмно-цільову структуру роботи, якою передбачалось виконання наукової роботи у 6 етапів, для кожного з яких були визначені завдання та методи, що забезпечували системність дослідження.

Ретроспективний клініко-епідеміологічний аналіз медичних карт (МК) стаціонарних хворих з ГПМК у Львівській обласній клінічній лікарні (ЛОКЛ) (2007 р., 2015 р.), клінічній лікарні швидкої медичної допомоги (КЛШМД) м. Львова (2010 р.) та Буській центральній районній лікарні (ЦРЛ) (2009 р.) показав, що серед судинних уражень головного мозку переважали ішемічні інсульти (ІІ). У

хворих КЛШМД м. Львова їх було діагностовано у 81,7 % випадків, у пацієнтів Буської ЦРЛ – у 72,6 % випадків, а хворих ЛОКЛ – у 53,8 % випадків у 2007 р. та в 50,3 % випадків – у 2015 р.

Контент-аналіз листків лікарських призначень (ЛЛП) хворих з ГПМК у ЛОКЛ (236 і 300 ЛЛП у 2007 та 2015 рр. відповідно), КЛШМД м. Львова (371 ЛЛП) та Буської ЦРЛ (73 ЛЛП) дозволив установити, що у ЛОКЛ у 2007 р. для лікування ГПМК та супутніх патологій (СП) було призначено 181, а в 2015 р. – 198 ЛЗ за міжнародною непатентованою (МНН) або загальноприйнятою (ЗПН) назвами з 10 анатомічних груп за АТХ – класифікацією. У КЛШМД м. Львова – 154 ЛЗ з 10 анатомічних груп, а в Буській ЦРЛ – 118 ЛЗ з 11 анатомічних груп. Максимальну частку в усіх стаціонарах у структурі призначень займали ЛЗ анатомічної групи С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему: 28,1 % у 2007 та 29,8 % у 2015 р. у ЛОКЛ, 30,5 % у КЛШМД м. Львова і 24,1 % у Буській ЦРЛ.

Ретроспективний аналіз 50 ЛЛП стаціонарних хворих неврологічного відділення КЛШМД м. Львова з геморагічним інсультом (ГІ) (2012 р.) засвідчив, що для ФТ цього захворювання було призначено 84 ЛЗ за МНН у вигляді 150 торгових назв (ТН) з 8 анатомічних груп за АТХ – класифікацією. Максимальну частку серед них займали ЛЗ анатомічної групи С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (29,8 %).

Шляхом маркетингового аналізу з'ясовано, що на момент дослідження в Україні було зареєстровано 62 ТН антиагрегантів (АА) та 223 ТН статинів. Серед АА найбільш економічно доступними були ЛЗ АСК, бо для більш ніж половини з них вартість DDD є найнижчою (менше 1 грн). Серед статинів найбільш економічно доступними були 9 ТН розувастатину, 8 ТН симвастатину та 1 ТН аторвастатину, оскільки їм притаманна вартість DDD нижче середньої (в межах 1 – 5 грн). На момент дослідження ціни для 66,7 % статинів і тільки для 35,6 % АА були коректними щодо споживачів, про що свідчить значення коефіцієнта ліквідності ціни менш як 0,15.

За допомогою фармакоекономічного аналізу встановлено клініко-

економічну перевагу при подвійній антитромбоцитарній терапії (АТТ) гострого малого ІІ ЛЗ Тромбонет® (табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак" (Україна) та Ацекор кардіо (табл. кишковорозч. по 100 мг № 100, ТОВ НВФ "Мікрохім" (Україна), а при антигіпертензивній терапії – більшості ЛЗ телмісартану порівняно з раміприлом.

Вивчення показника доступності (Пд) ЛЗ для ФТ ІІ засвідчило, що найвищий Пд у 2019 р. (3,01 і більше) був притаманний трьом ЛЗ: Гепарину-Біолік (р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5, виробник АТ "Біолік", Україна), Клексану® 300 (р-н д/ін. 30000,0 анти-Ха МО/3,0 мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1, виробник Санофі-Авентіс С.А., Іспанія) та Цераксону® (табл., в/о 500 мг № 20, виробник Феррер Інтернаціональ С.А., Іспанія). Для 7-ми ЛЗ Пд знаходився у межах 2,01 – 3,00; для 60 ЛЗ (76,9 % досліджуваного асортименту) – у межах 1,01 – 2,00.

Проведений за авторською методикою порівняльний аналіз оптово-відпускних цін (ОВЦ) на ЛЗ для ФТ ІІ порівняно з міжнародними рекомендованими цінами та цінами у 8-ми країнах Європи (Австрія, Ірландія, Латвія, Литва, Норвегія, Словенія, Угорщина та Фінляндія) показав, що в переважній більшості в Україні вони були вищими, ніж світові ціни. Значення коефіцієнта доступності одиниці дози (Кд ОД) для України та трьох країн Європи – Австрії, Словенії та Угорщини, які найбільш повно презентували ЛЗ та ціни на них у Загальноєвропейській базі даних ЛЗ, свідчить про те, що досліджувані ЛЗ (крім Актилізе) найбільш економічно доступними є в Австрії, оскільки характеризуються найнижчими показниками КдОД ЛЗ: 0,003 – 0,17. Доступними для населення країни є також і ЛЗ у Словенії (КдОД: 0,004 – 0,23). Найменш економічно доступними є ЛЗ для населення України (КдОД: 0,01 – 2,15).

На підставі порівняльного аналізу 8-ми Реєстрів урядової програми «Доступні ліки» за 2017 – 2020 рр. виявлено, що асортимент ТН клопідогрелю збільшився з 19 до 25, а симвастатину – зріс учетверо (з 4 до 16). Кількість ЛЗ клопідогрелю з повним відшкодуванням незначна і становила 1 ТН у першому – третьому Реєстрах і 3 ТН в четвертому – восьмому Реєстрах. Кількість ТН симвастатину з повним відшкодуванням збільшилась від 25 % у першому до

56,3 % у восьмому Реєстрі, що свідчить про підвищення цінової доступності симвастатину для хворих із ГПМК. При цьому динаміка ОВЦ та роздрібною ціни (РЦ) за упаковку ТН клопідогрелю та симвастатину показує їхнє зниження упродовж аналізованого періоду. Встановлено низьку флексибільність щодо відповідності РЦ на клопідогрель та симвастатин в аптеках м. Львова та у восьмому Реєстрі, що, на наш погляд, можна пояснити значною часовою затримкою між адміністративним ухваленням рішення про величину РЦ та ринковою її зміною.

Шляхом аналізу даних трьох кокранівських оглядів (КО) та 21 систематичного огляду (СО) і метааналізу (МА) виявлено, що як тромболітичні засоби вивчалися різні активатори плазміногену, що дещо відрізняються між собою за ефективністю та безпекою. Найбільш вивченим та єдиним до недавнього часу ЛЗ, дозволеним для проведення системної тромболітичної терапії (ТЛТ) як у світі, так і в Україні є rtPA – альтеплаза. З'ясовано, що не зважаючи на те, що ТЛТ вважається стандартом лікування ІІ, навіть у західних країнах системний тромболізис отримують не більше 4 % пацієнтів з ІІ. Розкрито, що різні медичні та освітні заходи підвищують рівень використання ТЛТ.

Графічно-математичне оцінювання даних одного СО, двох МА, п'яти завершених рандомізованих клінічних досліджень (РКД) показало, що тенектеплаза за такими показниками, як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 міс, співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену І типу має чималі переваги перед альтеплазою, проте за вартістю поступається їй. При цьому коефіцієнт конкурентоспроможності тенектеплази в 4,3 рази вищий у порівнянні з альтеплазою, тобто вона має певні конкурентні переваги перед альтеплазою.

За даними 10 КО, 15 СО і МА встановлено, що парентеральні антикоагулянти при гострому ІІ не мають переваг перед антитромбоцитарними засобами у зниженні смертності та залежності. На підставі вивчення 4 КО та 13 СО і МА систематизовано дані щодо ефективності та безпеки використання АА в

гострому періоді ІІ та його вторинній профілактиці. З'ясовано, що ЛЗ вибору для антитромбоцитарної терапії (АТТ) як в гострому періоді, так і з метою вторинної профілактики ІІ залишається ацетилсаліцилова кислота (АСК). Виявлено, що короткочасна подвійна АТТ (АСК+клопідогрель) є корисною для ранньої профілактики у хворих із малим інсультом.

Шляхом узагальнення даних 20 СО і МА з'ясовано, що використання стандартних доз статинів призводить до зниження частоти всіх інсультів, а також статистично значущого зниження частоти ІІ. При цьому лікування інтенсивними їх дозами призводить до значного зниження ризику розвитку ІІ (на 16 %).

Результати експертного опитування 62 компетентних лікарів у 2010 р. та 70 – у 2013 р. ЗОЗ Львівської, Рівненської, Хмельницької, Тернопільської областей та міста Львова, а також співробітників кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького засвідчили, що для майже 3/4 опитаних в обох аналізованих періодах інформація про нові ЛЗ для ФТ ІІ є доступною. Найвагомішим джерелом інформації про сучасні ЛЗ експерти назвали медичних представників (90,3 % опитаних у 2010 р. та 81,4 % у 2013 р.). Більшість опитаних (77,4 % респондентів у 2010 р. та 84,3 % у 2013 р.) призначали ЛЗ після ретельного аналізу результатів його клінічного застосування зарубіжними та вітчизняними колегами. З моменту дослідження 2010 р. в 1,5 раза зросла кількість лікарів, які вважали клінічний протокол найвагомішим чинником, що впливає на вибір ЛЗ (62,9 % лікарів у 2013 р. на противагу 41,9 % у 2010 р.). Не надавали значення походженню ЛЗ (вітчизняний чи імпортований) більш як половина лікарів в обох часових періодах.

Для майже 70 % аналізованих ЛЗ у 2013 р. середньозважена бальна оцінка за такими параметрами, як ефективність, безпечність та частота призначення знизилася у порівнянні з 2010 р. на 20,4 – 39,2 %, що свідчить про варіабельність пріоритетів експертів. Встановлено, що після впровадження нових медико-технологічних документів, які регламентують порядок надання медичної допомоги хворим з ІІ (2012 р.) зросла обізнаність експертів щодо ТЛТ (62,9 % респондентів у 2013 р. на противагу 17,7 % у 2010 р.), а також використання АА з

метою вторинної профілактики при ІІ (збільшилась кількість АА, оцінених експертами).

На підставі порівняльного аналізу даних класичного (експертного) й формального VED/VD – аналізу ЛЗ для ФТ ІІ встановлено наявність істотних розбіжностей між їх результатами, а досліджувану номенклатуру ЛЗ розподілено на 7 кластерів.

Шляхом аналізу інформації з питальника SF-36 29 осіб – мешканців геріатричного пансіонату, які у різний період перенесли ГПМК (основна група) і 67 осіб, які мали інші захворювання і не мали ГПМК в анамнезі (контрольна група) встановлено, що показники фізичного компонента здоров'я (Physical health, РН) і для чоловіків і для жінок основної групи дещо вищі, ніж контрольної (для чоловіків основної групи показник за шкалою РН становить  $48,0 \pm 1,6$  умовних одиниць (УО), а для жінок основної групи –  $46,2 \pm 1,7$  УО). У контрольній групі показники за шкалою РН для чоловіків становили  $47,3 \pm 0,9$  УО, а для жінок –  $44,6 \pm 1,2$  УО. На противагу фізичному, психічний компонент здоров'я (Mental Health, МН) і чоловіків і жінок основної групи характеризується нижчими ( $40,0 \pm 1,7$  УО та  $35,2 \pm 2,3$  УО відповідно) показниками за шкалою МН у порівнянні з контрольною групою ( $41,4 \pm 1,6$  УО та  $37,1 \pm 1,9$  УО відповідно). Загальний статус здоров'я чоловіків основної та контрольної груп (показники  $44,0 \pm 1,3$  УО та  $44,3 \pm 1,0$  УО відповідно) і жінок основної та контрольної груп практично однакові (показник  $40,7 \pm 1,8$  УО та  $40,8 \pm 1,2$  УО відповідно). Разом з тим, за гендерною ознакою загальний статус здоров'я чоловіків обох груп дещо вищий, ніж жінок відповідних груп. При цьому визначені показники свідчать, що якість життя (ЯЖ) чоловіків і жінок є середньою.

Статистично значущої відмінності між жінками та чоловіками в основній та контрольній групах не виявлено ( $\chi^2 = 1,045172$ ;  $p = 0,30662$ ), як і не виявлено статистично значущих відмінностей між показниками за всіма оцінюваними шкалами.

За допомогою створених нами паспортів клінічних індикаторів якості (КІЯ), авторської методики вимірювання якості медичної допомоги (МД) при ІІ, пов'язаної з використанням ЛЗ, та за даними 151 ЛЛП пацієнтів неврологічного

відділення ЛОКЛ з ІІ (2015 р.) здійснено оцінку якості такої допомоги. Кількісна оцінка якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ за допомогою спроектованих паспортів КІЯ засвідчила високу її якість при надходженні хворого у стаціонар (високі значення 2 і 3 КІЯ) та недостатньо високу при його виписці (нижчі значення 4 – 6 КІЯ).

На підставі отриманих у процесі дослідження результатів клініко-фармацевтичних досліджень та з використанням інформаційної системи МЗ хворих з ГПМК створено модель оптимізації такого забезпечення, яка складається з двох частин, кожна з яких містить про три групи взаємопов'язаних чинників (клініко-епідеміологічні, фармакоепідеміологічні, якості життя, фармакотерапевтичні, фармацевтичні та фармакоекономічні).

З метою вдосконалення МЗ хворих з ГПМК на завершальному етапі за допомогою моделі системи управління якістю Арманда Фейгенбаума опрацьована п'ятирівнева модель управління якістю МД хворим з ГПМК з погляду використання ЛЗ, що дозволяє виявити та згрупувати чинники, котрі впливають на якість процесу МЗ хворих з ГПМК, та аналізувати причинно-наслідковий зв'язок у цьому процесі.

**Ключові слова:** гострі порушення мозкового кровообігу, заклад охорони здоров'я, лікарський засіб, споживання, медикаментозне забезпечення, доказова медицина, клінічна ефективність, еквівалентність, показник «витрати/ефективність», економічна доступність, якість життя, моделювання.

*Список публікацій здобувача:*

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Розробка методичного підходу до моніторингу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти / Б. П. Громовик, Б. Л. Парновський, А. Б. Зіменковський, О. Р. Левицька, М. В. Слабий. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2010. № 5 (13). С. 38 – 41. *Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*



2. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Яворська Н. П., Пришляк Г. М. Експертна оцінка лікарських засобів, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2011. № 6 (20). С. 52 – 58. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

3. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Характеристика гострої церебральної судинної патології на районному рівні з позицій клінічної епідеміології та фармакоепідеміології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3 – 4 (12 – 13). С. 141 – 145. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

4. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Особливості формального та експертного VED – аналізів використання лікарських засобів (на прикладі фармакотерапії інфаркту мозку). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 1 (21). С. 69 – 73. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

5. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоепідеміологічні аспекти гострої церебральної судинної патології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2012. № 4. С. 175 – 179. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

6. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз цін та економічної доступності лікарських засобів для хворих з ішемічним інсультом. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 3 (137). С. 18 – 22. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

7. Левицька О. Р. Стан фармакотерапії пацієнтів з гострою церебральною судинною патологією на рівні міського стаціонару. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. № 3 (29). С. 63 – 66.

8. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Зіменковський А. Б. Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти: монографія. Львів: Ліга-Прес. 2014. 224 с. *Опрацьовано главу 3 «Теоретичні та прикладні засади дослідження споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу» та 4 «Економічна доступність фармакотерапії ішемічного інсульту»*

9. Левицька О. Р. Омнібусне дослідження фармакотерапії хворих з інфарктом мозку. *Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні* : колективна монографія; за наук. ред. Б. П. Громовика. Львів: Ліга-Прес, 2014. С. 213 – 228.

10. Левицкая О. Р., Громовик Б. П. Исследование потребления лекарственных средств при геморрагическом инсульте. *Рецепт*. 2015. № 3 (101). С. 34 – 40. *Особистий внесок: проведення дослідження, обробка та узагальнення одержаних даних, участь у написанні та оформленні статті.*

11. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження споживання лікарських засобів: методологічні підходи та їх проблемні аспекти. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. № 26. С. 229 – 236. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

12. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Levytska O. E. Sociological measuring of quality of life of aged people who have had acute cerebrovascular accidents. *Pharmacia*. 2016. Vol. 63, №4. P. 15 – 20. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку. Проіндексовано у наукометричній базі даних Scopus.*

13. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Kostyana K. V. Clinical-epidemiological and pharmacoepidemiological investigation of acute cerebrovascular accidents. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017. Vol. 7(07). P. 168 – 175. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку. Проіндексовано у наукометричній базі даних Scopus.*

14. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Yavorska N. P. Trends data for administration of medications in patients with acute cerebrovascular accidents and its sequelae. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2017. Vol. 30, №2. P. 100 – 104. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку. Проіндексовано у наукометричній базі даних Scopus.*

15. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Пришляк Г. М. Перспективи використання тенектеплази при ішемічному інсульті з погляду доказовості. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2(27). С. 245 – 250. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

16. Левицкая О. Р., Громовик Б. П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: доказательная база использования. *Наука и инновация*. 2018. № 2. С. 188 – 194. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

17. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Антиагреганти при ішемічному інсульті з погляду соціальної фармації. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3 (47). С. 85 – 93. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

18. Левицька О. Р. Антитромбоцитарна терапія ішемічного інсульту з позицій доказової медицини. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 4 (48). С. 69 – 76.

19. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоекономічна оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії при гострому малому ішемічному інсульті. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. №1(57). С. 52 – 59. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.19.3> *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

20. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Місце антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту (огляд доказової бази використання). *Фармацевтичний часопис*. 2019. №2(50). С. 94 – 102. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10196>. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

21. Левицька О. Р. Асортиментно-відшкодувальна характеристика симвастатину як засобу профілактики гострих порушень мозкового кровообігу в реєстрах урядової програми “Доступні ліки”. *Фармацевтичний часопис*. 2020. №1. С. 97 – 105. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10970>

22. Oksana Levytska, Bohdan Hromovyk, Tetiana Ryvak, Kateryna Kostyana. Evaluation of the medical care quality indicators for the pharmacotherapy of patients with ischemic stroke: a hospital-based study. *Arhiv za farmaciju*. 2020. Vol. 70. P. 157 – 171. URL: <https://aseestant.ceon.rs/index.php/arhfarm/article/view/26191/15639> *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку. Проіндексовано у наукометричній базі даних Scopus.*

23. Левицька О. Р. Описове проектування управління якістю медичної допомоги хворим з гострими порушеннями мозкового кровообігу в частині фармакотерапії. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 4. С. 58 – 65.

#### *Науково-методичні рекомендації*

24. Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами (методичні рекомендації) / укл. Б. П. Громовик, О. Р. Левицька. К., 2012. 20 с. *Особистий внесок: аналіз літературних джерел й узагальнення даних на представлену тематику та участь в оформленні методичних рекомендацій.*

25. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Мультифакторний аналіз споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу (науково-методичні рекомендації). Львів : ЛНМУ, 2017. 40 с. *Особистий внесок: аналіз літературних джерел й узагальнення даних на представлену тематику та*

*участь в оформленні методичних рекомендацій.*

26. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Яворська Н. П. Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів (науково-методичні рекомендації). Львів : Ліга-Прес, 2019. 35 с. *Особистий внесок: аналіз літературних джерел й узагальнення даних на представлену тематику та участь в оформленні методичних рекомендацій.*

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

27. Левицька О. Р., Волоско О. Б. Популяційні епідеміологічні дослідження гострої церебральної судинної патології (ситуаційний аналіз захворюваності). *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2009. №1 – 2 (2 – 3). С.165 – 169. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

28. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Порівняльний аналіз споживання лікарських засобів пацієнтами з гострими порушеннями мозкового кровообігу у закладах охорони здоров'я стаціонарного типу. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3 (28). С. 70 – 76. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

29. Левицька О. Є., Громовик Б. П., Левицька О. Р., Парамош О. В. Фармацевтична допомога в геріатрії: прикладні аспекти: монографія. Львів: РАСТР-7, 2014. 154 с. *Особистий внесок: опрацьовано 3 глави монографії*

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

30. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Basarab M. O. Monitoring of prescribed drugs to the patients with acute cerebrovascular pathology. *Streszczenia. Farmacja polska na tle Unii europejskiej : XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*, 12 – 15 września 2010 Gdańsk. Gdańsk, 2010. S.415. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

31. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Шух М. С. Експертне оцінювання лікарських засобів, призначених для лікування ішемічного інсульту. *Фармація*

України. *Погляд у майбутнє* : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, 15 – 17 вересня 2010 р. Харків. У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред.кол. : В. П.Черних (голова) та ін., уклад. : Н. А.Третьякова та ін. Х. : НФаУ, 2010. Т. 2. С. 261. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

32. Левицька О. Р. Оцінка лікарських засобів, що використовуються для фармакотерапії інфаркту мозку за допомогою формального та експертного VEN-аналізів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 4-ї наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 29 – 30 вересня 2011 р. Тернопіль. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2011. С. 159.

33. Левицька О., Захарко А. Дослідження економічної доступності лікарських засобів для хворих з інфарктом мозку. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування : питання освіти, теорії та практики* : матеріали II Всеукраїнської наук.-освітньої internet конфер., 14 березня 2012 р. Харків. Х. : НФаУ, 2012. С. 255. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

34. Левицька О. Р. Моніторинг призначень лікарських засобів пацієнтам з гострою церебральною судинною патологією. *Вітчизняна та світова медицина : вимоги сьогодення* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конфер., 14 – 15 вересня 2012 р. Дніпропетровськ. Дніпропетровськ : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2012. С.103 – 104.

35. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоепідеміологія гострої церебральної судинної патології. *Медичні науки : проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень* : зб. тез наукових робіт учасників Міжнар. наук.-практ. конфер., 02 – 03 листопада 2012 р. Київ. К. : «Київський медичний науковий центр», 2012 р. С. 82 – 84. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

36. Левицька О. Р. Результати порівняльного аналізу оптово-відпускних цін на ЛЗ, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку. *Способи захисту та*

збереження здоров'я людини в сучасних умовах : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.-практ. конфер., 23 – 24 листопада 2012 р. Одеса. Одеса : громадська організація «Південна фундація медицини», 2012. С. 15 – 16.

37. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз економічної доступності лікарських засобів для хворих з інфарктом мозку в Україні та Європі. *Фармакоекономіка в Україні : стан та перспективи розвитку* : матер. V наук.-практ. конфер., 13 – 14 грудня 2012 р. Харків. Х. : НФаУ, 2012. С. 181 – 183. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

38. Левицька О. Р., Байло І. В. Результати експертизи лікарських засобів, призначених для фармакотерапії інфаркту мозку. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5-ї науково-практ. конфер. з міжнар. участю, 27 – 28 вересня 2013 р. Тернопіль. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2013. С. 267. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

39. Левицька О. Р. Сучасні підходи до фармакотерапії ішемічного інсульту та доказова база використання лікарських засобів. *Соціальна фармація в Україні : стан, проблеми та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. Internet-конфер., 17 – 20 березня 2014 р. Харків. Х. : НФаУ, 2014. С. 396.

40. Левицька О. Р., Микитчин О. І. Фармакотерапія геморагічного інсульту з погляду витрат на лікування. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою* : зб. матеріалів наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, присвяченої 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 25 – 26 вересня 2014 р. Львів. Львів: Растр-7, 2014. С. 88. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

41. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження якості життя людей літнього віку, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 10 –

11 листопада 2016 р. Тернопіль. Тернопіль : “Укрмедкнига”, 2016. С. 229. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

42. Левицька О. Р. Оцінка споживання та якості призначень лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика / Training Specialists Of Pharmacy In Concept «Life Long Learning»: Science, Education, Practice* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конфер. з міжнар. участю, 16 – 17 травня 2017 р. Харків / ред. кол. : В. М. Толочко та ін. Х. : НФаУ, 2017. (Серія «Наука»). С. 234 – 236.

43. Левицька О. Р. Антигіпертензивні лікарські засоби у профілактиці гострих порушень мозкового кровообігу: фармакоекономічний аспект / О. Р. Левицька. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матер. V Міжнарод. наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 20 – 21 квітня 2017 р. Харків / ред. кол. : О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, Я. Г. Онищенко. Х. : Вид-во НФаУ, 2017. С. 404 – 407.

44. Левицька О. Р. Вітаміни групи В при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали III Міжнародної наук.-практ. інтернет-конфер., 25 – 28 квітня 2017 р. Харків. Х. : НФаУ, 2017. С. 109 – 111.

45. Levytska O., Yavorska N. Trends in administration of medications in patients with stroke in Ukraine (2007, 2015). Abstracts of the 3rd Congress of the European Academy of Neurology. *European Journal of Neurology*. 2017. Vol. 24, Supplement 1. P. 724. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

46. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження конкурентоспроможності тенектеплази як потенційного засобу для тромболітичної терапії при ішемічному інсульті : Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : матер. IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції (24 - 25 квітня 2018 р. Харків) / ред. кол.: А.А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2018. С.189-191. *Особистий внесок: інформаційний*



*аналіз та узагальнення даних на представлену тематику, оформлення публікації*

47. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Оцінка якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язаної з використанням лікарських засобів. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 27 квітня 2018 р. Харків. Х. : НФаУ, 2018. С.297. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

48. Левицька О. Р., Свирида А. Г. Статини у рамках урядової програми “Доступні ліки”. *Соціальна фармація : стан, проблеми та перспективи* : матер. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конфер., 25 – 26 квітня 2019 р. Харків / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2019. С. 160 – 162. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

49. Левицька О. Р. Аналіз доказової бази використання статинів при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Соціальна фармація : стан, проблеми та перспективи* : матер. VI Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конфер., 23 – 24 квітня 2020 р. Харків / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2020. С. 125 — 128.

50. Левицька О. Р. Маркетинговий та фармакоекономічний аналіз статинів як засобів профілактики гострих порушень мозкового кровообігу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 23 – 24 вересня 2020 р. Тернопіль. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 214 – 215.

51. Левицька О. Р. Динаміка номенклатури торгових назв клопідогрелю як засобу профілактики гострих порушень мозкового кровообігу у рамках урядової програми “Доступні ліки”. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика / Training Specialists Of Pharmacy In Concept «Life Long Learning»: Science, Education, Practice* : матеріали II наук.-практ. інтернет-конфер. з міжнар. участю (21 – 22 жовтня 2020 р. Харків / ред. кол. : В. М. Толочко та ін. Х. : НФаУ, 2020. (Серія «Наука»). С. 74 – 77.

52. Левицька О. Р. Моделювання медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу в контексті якості фармацевтичної

допомоги. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матер. VIII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 12 листопада 2020 / ред. кол.: О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, А. Г. Лісна. Харків : НФаУ, 2020. С.137.

## ANNOTATION

*Levytska O. R.* Clinical and pharmaceutical substantiation of conceptual model of drug supply for patients with acute cerebrovascular accidents. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation on achieving the scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01 “Technology of medicines, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy”. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to the solution of an important scientific and applied issue – improving the quality of drug supply of patients with acute cerebrovascular accidents (ACVA) by developing recommendations for information support of rational pharmacotherapy (PhT) of ACVA founded on evidence-based medicine, making strategic decisions on drug assortment management intended for PhT of ACVA in the health-care settings of inpatient care, and also modelling the concept of drug supply for patients with ACVA and quality management of this process. The lack of systematic research to substantiate scientific and practical approaches to drug supply of patients with ACVA has led to the relevance of the choice of topic, purpose, objectives, structure and logical construction of the dissertation.

For this purpose, a program-target structure of work was developed. It provided for the implementation of scientific work in six stages. Tasks and methods were determined for each stage to ensure the consistency of the study.

Retrospective clinical and epidemiological analysis of medical records (MR) of inpatients with acute cerebrovascular accidents (ACVA) in Lviv Regional Clinical

Hospital (LRCH) (2007, 2015), Lviv Clinical Emergency Care Hospital (LCECH) (2010) and Busk Central District Hospital (BCDH) (2009) showed that ischemic strokes (IS) predominated among cerebral vascular accidents. This pathology was diagnosed in 81.7% of patients in LCECH, in 72.6 % of patients in BCDH, and in 53.8% of patients in LRCH in 2007 and in 50.3 % of cases in 2015.

Content analysis of MR of patients with ACVA in LRCH (236 and 300 MR in 2007 and 2015, respectively), in LCECH (371 MR) and in BCDH (73 MR) allowed to establish that 181 drugs were prescribed for the treatment of ACVA and concomitant pathologies in LRCH in 2007 and 198 drugs were used in 2015 according to the international non-proprietary (INN) or common names (CN) from 10 anatomical groups according to the ATC classification system. 154 drugs from 10 anatomical groups were prescribed in LCECH and 118 drugs from 11 anatomical groups were indicated in BCDH. Drugs of anatomical group C (Cardiovascular system) took the largest share in the structure of prescribed medicines (28.1% in 2007 and 29.8% in 2015 in LRCH, 30.5 % in LCECH and 24.1 % in BCDH).

At the time of the study, 62 trade names (TN) of antiplatelet agents (AA) and 223 TN of statins were registered in Ukraine. TN of acetylsalicylic acid were the most economically available among AA since for over half of them the cost of DDD was less than 1 UAH. 9 TN of rosuvastatin, 8 TN of simvastatin and 1 TN of atorvastatin were the most economically available among statins, as their DDD cost was below mean price (1 – 5 UAH). Prices for 66.7 % of the analysed statins and only for 35.6 % of AA were correct for consumers (the value of the liquidity ratio of the price was less than 0.15).

With the help of pharmacoeconomic analysis, clinical and economic advantage of using a dual therapy of acute small IS (Trombonet® tabs 75 mg No 60, JSC Farmak, Ukraine and Acekor cardio, 100 mg enteric coated tabs. No 100, Microkhim LTD, Ukraine) was established.

The study of the accessibility index (AI) of drugs for PhT of IS showed that Heparin (solution for injection, 5000.0 IU/ml, fl. 5 ml No 5; Private Joint-Stock Company “Biolik”, Ukraine), Clexane® 300 (solution for injection 30000.0, anti-Ha

IU/3.0 ml, 3ml in a multi-dose bottle No 1; Sanofi-Aventis SA, Spain) and Ceraxon® (tablets 500 mg No 20; Ferrer International, SA, Spain) had the highest AI (3.01 and more) in 2019. For 7 drugs, AI was within 2.01 – 3.00, for 60 drugs (76.9 % of the studied range) – in the range of 1.01 – 2.00.

According to the developed method of analysis of drug prices for drugs purchased for budget funds, in comparison with international recommended prices, by calculating the coefficients of world minimum, median and maximum prices, it was found that in the vast majority they were higher than 1.0, i.e. wholesale prices (WP) in Ukraine were higher than world prices.

A comparative analysis of WP for eight drugs per TN in 16 dosage forms and dosages for PhT of IS in Ukraine and 8 European countries (Austria, Ireland, Latvia, Lithuania, Norway, Slovenia, Hungary and Finland) showed that the studied drugs (except Actilyse) were the most economically available in Austria, as they were characterized by the lowest indicators of the unit dose rate (IUDR) of drugs (IUDR: 0.003 – 0.17). Drugs in Slovenia were also available to the population of the country (IUDR: 0.004 – 0.23). The drugs to the population of Ukraine were the least economically accessible (IUDR: 0.01 – 2.15).

Based on a comparative analysis of eight Registers of the “Affordable Drugs” government program from 2017 to 2020, it was found that the range of TN of clopidogrel increased from 19 TN to 25 TN, and simvastatin quadrupled (from 4 to 16). The number of clopidogrel drugs with full reimbursement was insignificant. There were only 1 TN in the 1st, 2nd and 3rd Registers and 3 TN in the rest (from 4th to 8th Registers). The number of fully reimbursed TN of simvastatin increased from 25 % in the 1st to 56.3 % in the 8th Registry, indicating an increase in the affordability of simvastatin for patients with ACVA. At the same time, the dynamics of WP and retail price (RP) for the package of TN of clopidogrel and simvastatin indicated their decrease during the analyzed period. There was established a low flexibility in the correspondence of clopidogrel and simvastatin RP in pharmacies of Lviv in the 8th Register, which, in our opinion, can be explained by a significant time delay between the administrative decision on RP and its market change.

By analysing the data of three Cochrane reviews (CR) and 21 systematic reviews (SR) and meta-analysis (MA), it was found that various plasminogen activators were studied as thrombolytics, which slightly differ in efficacy and safety. The most studied and until recently, the only drug allowed for systemic thrombolytic therapy (STT) both in the world and in Ukraine was rtPA-alteplase. It was found that despite the fact that STT was considered the standard of treatment for IS, even in Western countries, systemic thrombolysis was received by no more than 4 % of patients with IS. It has been revealed that various medical and educational activities increased the level of STT use.

Graphical and mathematical evaluation of data from one SR, two MAs and five completed randomized clinical trials (RCT) showed that tenecteplase on such indicators as recanalization after 24h, functional results after 3 months, benefit/risk ratio, method of administration, selectivity to fibrin, half-life and resistance to the inhibitor of plasminogen activator type I had significant advantages over alteplase, but was inferior in cost. The competitiveness of tenecteplase was 4.3 times higher than of alteplase, i.e. it had certain competitive advantages over alteplase. It has been shown that tenecteplase therapy can be considered as an alternative for patients with minor neurological disorders and no occlusion of large intracranial vessels.

According to 10 CR, 12 SR and 4 MA, it was found that parenteral anticoagulants in acute IS has no advantage over antiplatelet agents in reducing mortality and dependence.

Based on the study of 4 CR, 14 SR and MA, data on the efficacy and safety of AA use in the acute period of IS and its secondary prevention were systematized. ASA remains the drug of choice for antiplatelet therapy (APT) both in the acute period and for the purpose of secondary prevention of IS. It was found that short-term double APT (ASA + clopidogrel) was useful for early prevention in patients with small stroke.

By summarizing the data of 19 KR and MA, it was found that the use of standard doses of statins leads to a reduction in the incidence of all strokes, as well as a statistically significant reduction in the incidence of IS. At the same time, treatment with intensive doses leads to a significant reduction in the risk of IS developing (by

16 %).

The results of an expert survey of 62 competent physicians in 2010 and 70 in 2013 of the HCIs in Lviv, Rivne, Khmelnytskyi and Ternopil regions and the city of Lviv, as well as employees of the Department of Neurology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University showed that for almost  $\frac{3}{4}$  of respondents the information about new drugs for PT of IS was available in both analysed periods. Experts indicated medical representatives as the most important source of information about modern drugs (90.3 % of respondents in 2010 and 81.4 % in 2013). The majority of respondents (77.4 % of respondents in 2010 and 84.3 % in 2013) prescribed drugs after careful analysis of the results of its clinical use by foreign and domestic colleagues. Since the 2010 study, the number of physicians who considered the clinical protocol to be the most important factor influencing the choice of drugs has increased 1.5 times (62.9 % of physicians in 2013 as opposed to 41.9 % in 2010). More than half of physicians in both periods did not connect importance to the origin of drugs (domestic or imported).

For almost 70 % of the analysed drugs in 2013, the average score on such parameters as efficacy, safety and frequency of appointment decreased compared to 2010 by 20.4 to 39.2 %, which indicates the variability of the priorities of experts. It has been established that after the introduction of new medical and technological documents regulating the procedure for providing medical care to patients with IS (2012), the awareness of experts about STT increased (62.9 % of respondents in 2013 compared to 17.7 % in 2010), as well as the use of AA for secondary prevention in IS (the number of AA assessed by experts had increased).

Based on comparative analysis of data of classical (expert) and formal VED/VD analysis of drugs for PT of IS, the presence of significant differences between their results was established, and the studied nomenclature of drugs was divided into 7 clusters.

By analysing information from the SF-36 questionnaire of 29 residents of the geriatric nursing home, who in different periods suffered from ACVA (main group) and 67 people who had other diseases and did not have ACVA in the anamnesis (control group) it was found that the physical component of health (Physical health, PH) for both

men and women of the main group was slightly higher than the control. For men of the main group the indicator on the PH scale was  $48.0 \pm 1.6$  conventional units (CU), and for women of the main group it was  $46.2 \pm 1.7$  CU. In the control group, the indicators on the PH scale for men were  $47.3 \pm 0.9$  CU, and for women –  $44.6 \pm 1.2$  CU. In contrast to the physical, mental component of health (Mental Health, MH) of both men and women of the main group was characterized by lower ( $40.0 \pm 1.7$  CU and  $35.2 \pm 2.3$  CU, respectively) indicators on the MH scale compared to the control group ( $41.4 \pm 1.6$  CU and  $37.1 \pm 1.9$  CU, respectively).

The general health status of men in the main and control groups (indicators  $44.0 \pm 1.3$  CU and  $44.3 \pm 1.0$  CU, respectively) and women in the main and control groups are almost the same (indicators  $40.7 \pm 1.8$  CU and  $40.8 \pm 1.2$  CU, respectively). However, based on gender, the general health status of men in both groups is slightly higher than women in the respective groups. At the same time, certain indicators show that the quality of life of men and women is average.

There were no statistically significant differences between women and men in the main and control groups ( $\chi^2 = 1.045172$ ;  $p = 0.30662$ ), as well as no statistically significant differences between the indicators on all scales assessed.

With the help of the passports of clinical quality indicators (CQI) created by us, the author's method of measuring the quality of medical care in IS related to the use of drugs, and according to 151 prescriptions of patients of the Department of Neurology of LRCH with IS, the quality of such care was assessed. Quantitative assessment of the quality of medical care in patients with ACVA, associated with the use of drugs, with the help of designed CQI passports, showed its high quality when the patient was admitted to the hospital and not high enough at his discharge.

Based on the results of clinical and pharmaceutical studies obtained during the study and using the information system of drug supply of patients with ACVA, a model of optimization of such provision was created. It consists of two parts. Each part contains three groups of interrelated factors (clinical and epidemiological, pharmacoepidemiological, quality of life, pharmacotherapeutic, pharmaceutical and pharmaco-economic).

In order to improve the drug supply of patients with ACVA at the final stage using a model of quality management system developed by Armand Feigenbaum a five-level model of quality management of MC patients with ACVA was analysed in terms of drug use, which allows to identify and group factors influencing the quality of ACVA patient care and to analyse the causal relationship in this process.

*Key words:* acute cerebrovascular accidents, health care facility, drug, drug utilization, medical supply, evidence-based medicine, clinical efficacy, equivalence, cost/effectiveness indicator, economic accessibility, quality of life, modelling.



## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Перелік умовних скорочень                                                                                                                                                                | 29  |
| Вступ                                                                                                                                                                                    | 33  |
| РОЗДІЛ 1. Основні напрямки досліджень медичної та фармацевтичної допомоги хворим з гострими порушеннями мозкового кровообігу                                                             | 47  |
| 1.1 Медико-демографічна, соціально-економічна характеристика гострих порушень мозкового кровообігу та їх клініко-епідеміологічні дослідження                                             | 47  |
| 1.2 Сучасні підходи до лікування, вторинної профілактики ішемічного та геморагічного інсультів і доказова медицина                                                                       | 57  |
| 1.3 Основні напрямки фармакоепідеміологічних, маркетингових, економічних та фармакоекономічних досліджень лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу                 | 72  |
| 1.4 Оцінка якості медичної допомоги, пов'язаної з використанням лікарських засобів, та якості життя хворих, котрі перенесли гострі порушення мозкового кровообігу                        | 77  |
| Висновки до розділу 1                                                                                                                                                                    | 84  |
| РОЗДІЛ 2. Обґрунтування об'єктів і методів дисертаційного дослідження                                                                                                                    | 87  |
| 2.1 Обґрунтування об'єктів досліджень                                                                                                                                                    | 87  |
| 2.2 Методи дисертаційного дослідження                                                                                                                                                    | 90  |
| РОЗДІЛ 3. Ретроспективні клініко-епідеміологічні дослідження гострих порушень мозкового кровообігу в закладах охорони здоров'я стаціонарного типу обласного, міського і районного рівнів | 108 |
| 3.1 Клініко-епідеміологічні особливості гострих порушень мозкового кровообігу на рівні закладу охорони здоров'я обласного рівня                                                          | 108 |
| 3.2 Клініко-епідеміологічний аналіз гострих порушень мозкового кровообігу на рівні міського стаціонару                                                                                   | 118 |
| 3.3 Клініко-епідеміологічне вивчення гострих порушень мозкового кровообігу на рівні центральної районної лікарні                                                                         | 121 |

|                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.4 Порівняльна клініко-епідеміологічна характеристика гострих порушень мозкового кровообігу у закладах охорони здоров'я стаціонарного типу різних рівнів управління та надання медичної допомоги | 125 |
| Висновки до розділу 3                                                                                                                                                                             | 127 |
| РОЗДІЛ 4. Дослідження споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу в стаціонарних закладах охорони здоров'я обласного, міського і районного рівнів                   | 130 |
| 4.1 Аналіз споживання лікарських засобів хворими з гострими порушеннями мозкового кровообігу у закладі охорони здоров'я обласного рівня у динаміці                                                | 131 |
| 4.2 Стан фармакотерапії пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу на рівні міського стаціонару                                                                                        | 142 |
| 4.3 Вивчення споживання лікарських засобів хворими з гострими порушеннями мозкового кровообігу на рівні центральної районної лікарні                                                              | 146 |
| 4.4 Порівняльний аналіз фармакотерапії пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу у закладах охорони здоров'я стаціонарного типу різних рівнів управління та надання медичної допомоги | 151 |
| 4.5 Вивчення особливостей споживання лікарських засобів при геморагічному інсульті                                                                                                                | 157 |
| Висновки до розділу 4                                                                                                                                                                             | 161 |
| РОЗДІЛ 5. Маркетингове і фармакоекономічне дослідження та вивчення економічної доступності лікарських засобів, призначених для лікування гострих порушень мозкового кровообігу                    | 169 |
| 5.1 Аналітичне вивчення ринку та економічної доступності антиагрегантів і статинів                                                                                                                | 169 |

|                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2 Фармакоекономічна оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії при гострому малому ішемічному інсульті                                                                                  | 178 |
| 5.3 Фармакоекономічне дослідження антигіпертензивних лікарських засобів і вітамінів групи В у профілактиці гострих порушень мозкового кровообігу                                           | 185 |
| 5.4 Характеристика економічної доступності лікарських засобів, які застосовуються для лікування хворих з ішемічним інсультом                                                               | 190 |
| 5.4.1 Динаміка оптово-відпускних цін та економічної доступності лікарських засобів                                                                                                         | 191 |
| 5.4.2 Порівняльний аналіз оптово-відпускних і міжнародних рекомендованих цін на лікарські засоби                                                                                           | 194 |
| 5.4.3 Асортиментно-відшкодувальна характеристика клопідогрелю та симвастатину за даними реалізації урядової програми “Доступні ліки”                                                       | 203 |
| Висновки до розділу 5                                                                                                                                                                      | 219 |
| РОЗДІЛ 6. Оцінка лікарських засобів для лікування ішемічного інсульту з погляду доказової медицини                                                                                         | 225 |
| 6.1 Доказова база використання тромболітичної терапії та перспективи використання тенектеплази                                                                                             | 225 |
| 6.2 Антикоагулянти у лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту з погляду доказовості                                                                                                   | 247 |
| 6.3 Доказова база використання антиагрегантів при ішемічному інсульті                                                                                                                      | 260 |
| 6.4 Аналіз доказової бази використання статинів при гострих порушеннях мозкового кровообігу                                                                                                | 269 |
| Висновки до розділу 6                                                                                                                                                                      | 279 |
| РОЗДІЛ 7. Дослідження динаміки пріоритетів у фармакотерапії хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу та якості життя осіб літнього віку, які перенесли зазначену судинну хворобу | 284 |

|                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.1 Експертна оцінка пріоритетів у призначеннях лікарських засобів хворим з ішемічним інсультом у динаміці                   | 284 |
| 7.2 Особливості формального та експертного VED – аналізів використання лікарських засобів при фармакотерапії інфаркту мозку  | 291 |
| 7.3 Соціологічний вимір якості життя людей літнього віку, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу                | 298 |
| Висновки до розділу 7                                                                                                        | 303 |
| РОЗДІЛ 8. Наукове обґрунтування оптимізації медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу | 308 |
| 8.1 Результати вимірювання якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язаної з використанням лікарських засобів   | 308 |
| 8.2 Концептуальне моделювання медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу               | 312 |
| Висновки до розділу 8                                                                                                        | 327 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ                                                                                                            | 330 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ                                                                                                   | 335 |
| ДОДАТКИ (окрема частина)                                                                                                     | 400 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|                    |                                                      |
|--------------------|------------------------------------------------------|
| АА                 | антиагрегант                                         |
| АВК                | антагоністи вітаміну К                               |
| АГ                 | артеріальна гіпертензія                              |
| АК                 | антикоагулянт                                        |
| АКТ                | антикоагулянтна терапія                              |
| аСАК               | аневризмальний субарахноїдальний крововилив          |
| АСК                | ацетилсаліцилова кислота                             |
| АТ                 | артеріальний тиск                                    |
| АТХ– класифікація  | анатомо-терапевтично-хімічна класифікація            |
| АТТ                | антитромбоцитарна терапія                            |
| БД                 | база даних                                           |
| БРА                | блокатор рецепторів ангіотензину                     |
| Буська ЦРЛ         | Буська центральна районна лікарня                    |
| ВМК                | внутрішньомозковий крововилив                        |
| ВР                 | відносний ризик                                      |
| ВЧК                | внутрішньочерепний крововилив                        |
| ВЧТ                | внутрішньочерепний тиск                              |
| ВШ                 | відношення шансів                                    |
| ГІ                 | геморагічний інсульт                                 |
| ГМ                 | головний мозок                                       |
| ГПМК               | гострі порушення мозкового кровообігу                |
| ДІ                 | довірчий інтервал                                    |
| ДМ                 | доказова медицина                                    |
| ДР                 | Державний реєстр                                     |
| ДФ ЛЗ              | Державний формуляр лікарських засобів                |
| ЕКК                | екстракраніальний крововилив                         |
| ЕТ                 | електронна таблиця                                   |
| ЗДМУ               | Запорізький державний медичний університет           |
| ЗОЗ                | заклад охорони здоров'я                              |
| ЗОЗст.             | заклад охорони здоров'я стаціонарного типу           |
| ЗПН                | загальноприйнята назва                               |
| іАПФ               | інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту      |
| ІІ                 | ішемічний інсульт                                    |
| ІГМ                | інфаркт головного мозку                              |
| ІМ                 | інфаркт міокарда                                     |
| ІФНМУ              | Івано-Франківський національний медичний університет |
| ІХС                | ішемічна хвороба серця                               |
| ІЯ                 | індикатор якості                                     |
| КГ                 | контрольна група                                     |
| КдОД               | коефіцієнт доступності одиниці дози                  |
| КЗ ЛОР «Львівський | комунальний заклад Львівської обласної ради          |

|                         |                                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------------|
| геріатричний пансіонат» | «Львівський геріатричний пансіонат»                  |
| КІЯ                     | клінічний індикатор якості                           |
| КНП                     | комунальне некомерційне підприємство                 |
| КО                      | кокранівський огляд                                  |
| КЛШМД м. Львова         | клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова |
| КР                      | коефіцієнт ризику                                    |
| ЛЗ                      | лікарський засіб                                     |
| ЛЛП                     | листок лікарських призначень                         |
| ЛОКЛ                    | Львівська обласна клінічна лікарня                   |
| ЛФ                      | лікарська форма                                      |
| МА                      | метааналіз                                           |
| МВ                      | медичний виріб                                       |
| МД                      | медична допомога                                     |
| МЗ                      | медикаментозне забезпечення                          |
| МЗЦ                     | мінімальна закупівельна ціна                         |
| МЗ                      | медикаментозне забезпечення                          |
| МІ                      | мозковий інсульт                                     |
| МНВ                     | міжнародне нормалізоване відношення                  |
| МНН                     | міжнародна непатентована назва                       |
| НГ                      | нефракціонований гепарин                             |
| НМГ                     | низькомолекулярні гепарини                           |
| НМУ                     | Національний медичний університет                    |
| НП ОЛЗ                  | Національний перелік основних лікарських засобів     |
| НПК                     | науково-практична конференція                        |
| НФаУ                    | Національний фармацевтичний університет              |
| НВФ                     | науково-виробнича фірма                              |
| ОВЦ                     | оптово-відпускна ціна                                |
| ОГ                      | основна група                                        |
| ОЗ                      | охорона здоров'я                                     |
| ОДА                     | обласна державна адміністрація                       |
| ОНМедУ                  | Одеський національний медичний університет           |
| ОЕФ                     | організація та економіка фармації                    |
| ООД                     | одна одиниця дії                                     |
| ПАТ                     | публічне акціонерне товариство                       |
| Пд                      | показник доступності                                 |
| ПМК                     | порушення мозкового кровообігу                       |
| ПР                      | побічна реакція                                      |
| ПрАТ                    | приватне акціонерне товариство                       |
| ПрОАК                   | прямий пероральний антикоагулянт                     |
| РКД                     | рандомізоване клінічне дослідження                   |
| СО                      | систематичний огляд                                  |
| ССЗ                     | серцево-судинні захворювання                         |
| ССП                     | серцево-судинна подія                                |

|        |                                                                                                                                                                              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| СП     | супутня патологія                                                                                                                                                            |
| ТГВ    | тромбоз глибоких вен                                                                                                                                                         |
| ТДМУ   | Тернопільський державний медичний університет                                                                                                                                |
| ТІА    | транзиторна ішемічна атака                                                                                                                                                   |
| ТЕЛА   | тромбоемболія легеневої артерії                                                                                                                                              |
| ТЛТ    | тромболітична терапія                                                                                                                                                        |
| ТН     | торгова назва                                                                                                                                                                |
| ТОВ    | товариство з обмеженою відповідальністю                                                                                                                                      |
| УО     | умовна одиниця                                                                                                                                                               |
| УЕФ    | управління і економіки фармації                                                                                                                                              |
| ФП     | фібриляція передсердь                                                                                                                                                        |
| ФПДО   | факультет післядипломної освіти                                                                                                                                              |
| ФТ     | фармакотерапія                                                                                                                                                               |
| ФФ     | фармацевтична фірма                                                                                                                                                          |
| ХФЗ    | хіміко-фармацевтичний завод                                                                                                                                                  |
| ЧА     | частотний аналіз                                                                                                                                                             |
| ЦВЗ    | цереброваскулярні захворювання                                                                                                                                               |
| ЦВП    | цереброваскулярна подія                                                                                                                                                      |
| ЦВТ    | центральний венозний тиск                                                                                                                                                    |
| ЦД     | цукровий діабет                                                                                                                                                              |
| ЦРЛ    | центральна районна лікарня                                                                                                                                                   |
| ЯЖ     | якість життя                                                                                                                                                                 |
| ACC    | American College of Cardiology (Американський кардіологічний коледж)                                                                                                         |
| АНА    | American Heart Association (Американська асоціація серця)                                                                                                                    |
| ASA    | American Stroke Association (Американська асоціація інсульту)                                                                                                                |
| CEDD   | Common European Drug Database (Загальноєвропейська база даних ЛЗ)                                                                                                            |
| DALY   | disability-adjusted life-years (кількість років якісного (здорового) життя, втрачених унаслідок настання непрацездатності або передчасної смерті в результаті захворювання.) |
| DDD    | defined daily dose (визначена добова доза)                                                                                                                                   |
| DORIS  | Database of Research in Stroke (база даних досліджень в області інсульту)                                                                                                    |
| ESO    | European Stroke Organisation (Європейська організація інсульту)                                                                                                              |
| GMinPR | Global Minimum Price Ratio (коефіцієнт мінімальної світової ціни)                                                                                                            |
| GMPR   | Global Median Price Ratio (коефіцієнт світової медіанної ціни)                                                                                                               |

|        |                                                                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GMaxPR | Global Maximum Price Ratio (коефіцієнт світової<br>максимальної ціни)                               |
| NIHSS  | National Institutes of Health Stroke Scale (шкала<br>інсульту Національних інститутів здоров'я США) |
| rtPA   | recombinant tissue plasminogen activator<br>(рекомбінантний тканинний активатор плазміногену)       |



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та найважчі їх прояви – мозкові інсульти (МІ) – є однією із найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення суспільства [1 – 4]. В ЄС МІ є другою за поширеністю причиною смерті та основною причиною інвалідності дорослих. За прогнозами експертів між 2017 та 2047 рр. кількість людей, які живуть з інсультом, в ЄС зросте на 27 %, головним чином через старіння населення та покращення рівня виживання [5]. У 2015 р. серед 34-х країн Європи Україна посідала перше місце за поширеністю, друге – за захворюваністю та п'яте – за смертністю від МІ [6]. Для лікування ГПМК використовуються лікарські засоби (ЛЗ) різних фармакотерапевтичних груп. Тому проблема пошуку шляхів підвищення ефективності медикаментозного забезпечення (МЗ) хворих з ГПМК є актуальною. Питання МЗ населення розглядалися багатьма вітчизняними ученими – Бушуєвою І. В., Громовиком Б. П., Грошовим Т. А., Заліською О. М., Косяченком К. Л., Кривов'яз О. В., Кубаревою І. В., Мнушко З. М., Немченко А. С., Парновським Б. Л., Пономаренком М. С., Посилкіною О. В., Толочком В. М., Трохимчуком В. В. та ін. [7 – 17]. Низка аспектів, що пов'язані з напрямом наших досліджень, вивчалась Адонкіною В. Ю, Котвіцькою А. А., Лобовою І. О., Міщенко О. Я., Парієм В. Д., Яковлевою Л. В. та ін. [18 – 23]. Відсутність системних досліджень щодо клініко-фармацевтичного обґрунтування концептуальної моделі МЗ хворих з ГПМК обумовило актуальність вибору теми, мету, завдання, структуру та логічну побудову дисертаційної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького «Обґрунтування і впровадження нових напрямів оптимізації фармацевтичної допомоги для реалізації Концепції розвитку фармацевтичного сектору до 2020 року» (номер державної реєстрації 0116U004504, шифр теми ІН.10.01.0001.16).

**Мета дослідження.** Метою дисертаційної роботи є обґрунтування

концептуальної моделі МЗ хворих з ГПМК за результатами клініко-фармацевтичних досліджень.

**Завдання дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- здійснити інформаційний пошук, критично проаналізувати та систематизувати дані доступних релевантних інформаційних потоків щодо медико-демографічних та соціально-економічних характеристик ГПМК у світі та в Україні;
- вивчити ретроспективно клінічну епідеміологію ГПМК на прикладі закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) різних рівнів надання медичної допомоги (міська, центральна районна лікарня (ЦРЛ) та ЗОЗ обласного рівня);
- узагальнити методологічні підходи до аналізу споживання ЛЗ та провести таке дослідження на прикладі ГПМК;
- провести маркетингове і фармакоекономічне дослідження та вивчення економічної доступності ЛЗ, які використовуються для первинної та вторинної профілактики ГПМК;
- з погляду соціальної фармації здійснити асортиментно-відшкодувальну характеристику антиагрегантів (АА) і статинів за даними 8-ми Реєстрів урядової програми «Доступні ліки»;
- проаналізувати сучасні джерела високих рівнів доказовості стосовно тромболітичної, антитромботичної (антиагрегантної та антикоагулянтної) та терапії статинами при ГПМК;
- провести експертну оцінку (у динаміці) ЛЗ, які призначені для фармакотерапії (ФТ) ішемічного інсульту (ІІ);
- на прикладі окремої соціальної групи здійснити аналіз якості життя (ЯЖ) людей, які перенесли ГПМК;
- провести проектування клінічних індикаторів якості (КІЯ) медичної допомоги (МД) при ІІ, які пов'язані із використанням ЛЗ, розробити методологію їх розрахунку та здійснити оцінку якості МД при ІІ в частині використання ЛЗ;

– розробити модель МЗ хворих з ГПМК та модель управління якістю МД хворим з ГПМК з погляду використання ЛЗ.

**Об’єктами дослідження** обрано асортимент ЛЗ для ФТ ГПМК, їх фармакоепідеміологічна, маркетингова, економічна, фармакоекономічна та експертна оцінка, асортиментно-відшкодувальна характеристика у рамках урядової програми «Доступні ліки»; інформація про якість життя осіб, що перенесли ГПМК.

**Предметом дослідження** стали теоретичні та практичні аспекти організації МЗ хворих на ГПМК.

**Методи дослідження.** При проведенні дисертаційного дослідження використано загальнонаукові (порівняння, аналізу, узагальнення, моделювання тощо) та конкретно-наукові методи наукового дослідження. Загальнонаукові методи використовувались на усіх етапах дисертаційного дослідження, метод моделювання – на етапі створення моделі МЗ хворих з ГПМК, а також моделі управління якістю МД хворим з ГПМК з погляду використання ЛЗ, створення якої базувалось на концепції комплексного управління якістю Арманда Фейгенбаума.

Метод системного аналізу використовували для вивчення ролі, взаємозв'язків та значення МЗ хворих при ГПМК; бібліосемантичний метод – для медико-демографічної та соціально-економічної характеристики ГПМК, для вивчення основних напрямків сучасних наукових досліджень застосування ЛЗ при ГПМК тощо; метод контент-аналізу – для дослідження змісту листків лікарських призначень (ЛЛП) щодо номенклатури, кількості призначених ЛЗ та квантифікації (кількісне вираження якісних ознак) отриманих даних тощо; клініко-епідеміологічний аналіз медичних карт (МК) стаціонарних хворих – для встановлення структури ГПМК, супутніх патологій (СП), демографічних характеристик пацієнтів з ГПМК; мультифакторний аналіз споживання ЛЗ (частотний (в т.ч. FMR); ABC –; VEN (VED) – аналізи; ATC/DDD аналіз; DU 90 % аналіз) – для фармакоепідеміологічної оцінки препаратів, що використовуються при ГПМК; маркетинговий аналіз окремих груп ЛЗ (продуктова, цінова

кон'юнктура ринку), що використовуються для лікування хворих на ГПМК (АА, статинів); графічно-математичну методику для встановлення конкурентоспроможності ЛЗ (зокрема, альтеплази та тенектеплази); фармакоекономічний метод «витрати – ефективність» для фармакоекономічної оцінки подвійної антитромбоцитарної терапії (АТТ) при малому ІІ; індикаторний аналіз для оцінки якості МД при ІІ в частині використання ЛЗ; метод експертних оцінок для дослідження ЛЗ, призначених для ФТ ІІ; метод визначення показника доступності (Пд) ЛЗ; метод аналізу оптово-відпускних цін (ОВЦ) на окремі ЛЗ щодо міжнародних рекомендованих цін ВООЗ; метод опитування за допомогою питальника SF-36 для оцінки ЯЖ людей літнього віку, які перенесли ГПМК; математичні методи для статистичної обробки результатів дослідження.

Теоретичним підґрунтям дослідження були наукові праці зарубіжних і вітчизняних учених, які присвячені проблемам МЗ хворих на ГПМК. Вихідними даними слугувала інформація з Державного Реєстру (ДР) ЛЗ України, Державного Формуляра (ДФ) ЛЗ першого-одинадцятого випусків, першого – восьмого Реєстрів урядової програми «Доступні ліки», Державного реєстру ОВЦ на ЛЗ, «Помаранчевої книги» (Orange Book) Управління з контролю якості харчових продуктів та ЛЗ США, протоколів Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства з ЛЗ, «Rx index – Довідника еквівалентності ЛЗ» (Україна), бази даних (БД) досліджень в області інсульту DORIS Кокранівської групи інсульту, веб-ресурсу Medline/PubMed Національної медичної бібліотеки США, програмного комплексу «Аптека», міжнародного показчика цін на основні ЛЗ (International Drug Price Indicator Guide) організації «Науки управління для охорони здоров'я», електронного ресурсу Загальноєвропейської бази даних ЛЗ (Common European Drug Database – CEDD), бази PROQOLID (Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database – база даних інструментів для дослідження ЯЖ) стосовно загальних та спеціальних питальників, які використовуються для оцінки ЯЖ у пацієнтів, що перенесли ГПМК, МК та ЛЛП стаціонарних хворих з ГПМК, анкет експертної оцінки ЛЗ, призначених для ФТ ішемічного інсульту (ІІ), інформація з питальника SF-36.

**Наукова новизна** полягає в клініко-фармацевтичному обґрунтуванні та розробці теоретичних положень і методологічних підходів до підвищення якості МЗ хворих із ГПМК. Найвагоміші результати дослідження, які характеризують наукову новизну, полягають у тому, що:

Вперше:

- досліджено клініко-епідеміологічні характеристики ГПМК на різних рівнях закладів охорони здоров'я стаціонарного типу (ЗОЗст.) (районна, міська та обласна лікарні), що дозволило систематизувати їх за віком хворих, статтю, видами судинних уражень головного мозку (ГМ), структурою СП та тривалістю перебування у стаціонарі;

- виконано, на підставі опрацьованої методики, мультифакторний аналіз споживання ЛЗ хворими з ГПМК у трьох ЗОЗст., що уможливило його характеристику за АТХ – групами, окремими ЛЗ, частотою їх призначення, вартістю, кількістю спожитих визначених добових доз (Defined Daily Doses, DDD), важливістю для лікувального процесу;

- здійснено фармакоекономічну оцінку переваг тенектеплази стосовно альтеплази для тромболітичної терапії при ІІ, яка показала, що тенектеплаза за такими показниками, як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 міс., співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену І типу має чималі переваги перед альтеплазою, проте за вартістю поступається їй, при цьому коефіцієнт конкурентоспроможності у неї в 4,3 раза вищий від альтеплази;

- проведено фармакоекономічне обґрунтування клініко-економічної переваги при подвійній АТТ гострого малого ІІ ЛЗ Тромбонет® (табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак" (Україна) та Ацекор кардіо (табл. кишковорозч. по 100 мг № 100, ТОВ НВФ "Мікрохім" (Україна), а при антигіпертензивній терапії – більшості ЛЗ телмісартану порівняно з раміприлом;

- виконано за допомогою створеної авторської методики аналіз ОВЦ на окремі ЛЗ для ФТ ІІ в Україні з погляду міжнародних рекомендованих цін ВООЗ,

а також цін у 8-ми країнах Європи (Австрія, Ірландія, Латвія, Литва, Норвегія, Словенія, Угорщина та Фінляндія), результати якого засвідчили низьку економічну доступність цих ЛЗ в Україні;

- проаналізовано дані 8-ми Реєстрів урядової програми «Доступні ліки» стосовно динаміки асортименту ТН клопідогрелю і симвастатину та відшкодування їх вартості, а також роздрібні ціни (РЦ) на них в аптечних закладах, що показало низьку флексибільність цін у Реєстрах стосовно ринкових цін;

- розглянуто інформацію з БД доказової медицини (ДМ) щодо тромболітичної, антитромботичної (антиагрегантної та антикоагулянтної) і терапії статинами при ГПМК, що уможливило її систематизацію за видом ЛЗ, його дозуванням, способом уведення, віком та статтю пацієнтів тощо;

- проведено у динаміці експертне дослідження ЛЗ для ФТ хворих з ІІ, яке показало, що середньозважена бальна оцінка ЛЗ за такими параметрами, як ефективність, безпечність та частота призначення для майже 70 % аналізованих ЛЗ знизилася, що свідчить про варіабельність пріоритетів лікарів;

- виконано порівняльний експертний та формальний VED/VD аналізи ЛЗ для ФТ ІІ, який показав значну розбіжність між їх результатами та підтвердив, що не зважаючи на перевагу у відносній простоті проведення VD – аналізу, VED – аналіз є більш інформативним та доцільним до використання з метою прийняття певних рішень стосовно раціоналізації ФТ, а також оптимізації вибору ЛЗ;

- здійснено дослідження динаміки включення/виключення до/з ДФ ЛЗ препаратів для ФТ ГПМК, яке засвідчило, що у ДФ ЛЗ 11 випуску супроти ДФ ЛЗ 3 випуску кількість досліджуваних ЛЗ скоротилась з 44 до 28 одиниць на фоні попереднього щорічного виключення 13 ЛЗ;

- виконано за питальником SF-36 кількісне вимірювання ЯЖ людей літнього віку, що перенесли ГПМК, яке показало, що на відміну від фізичного, психічний компонент здоров'я чоловіків і жінок основної групи характеризується нижчими показниками у порівнянні з контрольною групою, а визначені показники свідчать, що ЯЖ осіб, які перенесли ГПМК, є середньою;

- здійснено проектування КІЯ МД хворим з ІІ, пов'язаних з використанням ЛЗ, розроблена методологія їх розрахунку та проведено оцінку такої допомоги, яка засвідчила високу її якість при поступленні хворого у стаціонар (високі значення 2 і 3 КІЯ) та недостатньо високу при його виписці (нижчі значення 4 – 6 КІЯ);

- створено модель МЗ хворих з ГПМК, яка інтегрує в собі 6 взаємопов'язаних груп чинників (фармакотерапевтичні, фармацевтичні, фармакоекономічні, клініко-епідеміологічні, фармакоепідеміологічні, ЯЖ);

- на засадах моделі системи управління якістю Арманда Фейгенбаума опрацьована п'ятирівнева модель управління якістю МД хворим з ГПМК, пов'язаною з використанням ЛЗ, що дозволяє виявити та згрупувати чинники, котрі впливають на процес МЗ хворих з ГПМК, та аналізувати причинно-наслідковий зв'язок у цьому процесі.

*Подальшого розвитку набуло дослідження:*

- ринку АА і статинів, яке, на відміну від наявних, проведено в іншому часовому періоді, засвідчило продуктову насиченість цих груп ЛЗ, високу економічну доступність дещо більш ніж половини ТН ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (найнижча вартість DDD), значну – для майже усіх ТН клопідогрелю, 11 ТН симвастатину, 29 ТН аторвастатину, 53 ТН розувастатину та комбінованих ЛЗ, що містять розувастатин (вартість DDD нижче середньої) та низьку економічну доступність трифлузалу та 2 ТН клопідогрелю (найвища вартість DDD);

- ОВЦ та економічної доступності ЛЗ для хворих з ІІ, яке, на відміну від наявних, проведено в іншому часовому періоді та у динаміці і показало, що для дещо більше  $\frac{3}{4}$  з них ціни зросли у 2 – 4 рази (у 2019 р. на противагу 2012 р.), а найвищий Пд (більше ніж 3,01) притаманний 3-м ЛЗ: Гепарину-Біолік (р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5, АТ "Біолік" (Україна), Клексану® 300 (р-н д/ін. 30000,0 анти-Ха МО/3,0 мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1, Санофі-Авентіс С.А. (Іспанія) та Цераксону® (табл., в/о 500 мг № 20, Феррер Інтернаціональ С.А. (Іспанія)).

За результатами досліджень одержано 2 свідоцтва про реєстрацію

авторського права на твір стосовно монографій «Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти» (№ 91244 від 28.09.2019) та «Фармацевтична допомога в геріатрії: прикладні аспекти» (№ 91243 від 28.05.2019).

**Теоретичне значення** роботи полягає в істотному доповненні напрямків, пов'язаних із МЗ хворих з ГПМК в системі охорони здоров'я (ОЗ) України.

**Практичне значення** полягає у розробці пропозицій та рекомендацій, що дозволяють оптимізувати якість МЗ хворих з ГПМК:

1. Підготовлені та погоджені Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи методичні рекомендації «Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами» (2012 р.) знайшли застосування:

а) у практичній роботі медичних і фармацевтичних організацій: *регіонального рівня* – Державної служби з ЛЗ в Житомирській області, Чернівецького обласного інформаційно-аналітичного центру медичної статистики, інженерно-технічного та фармацевтичного супроводу діяльності ЗОЗ області, Управління ОЗ Харківської обласної державної адміністрації (ОДА), департаментів ОЗ Івано-Франківської та Львівської ОДА (акти впровадження від 02.10.2014 р., 11.10.2017 р., 18.10.2017 р., 15.11.2017 р., 16.11.2017 р. відповідно); *місцевого рівня* – ТЗОВ «Тарас» (м. Кам'янець, Тернопільська обл.), СПД ФО «Маріна М.» (Закарпатська обл.), ТЗОВ «Аптека № 44» (м. Львів), ТЗОВ «БМ-Фарма» (Львівська обл.) та ТЗОВ «СаноМарк» (Львівська обл.) (акти впровадження від 20.09.2012 р., 21.09.2012 р., 24.09.2012 р., 25.09.2012 р. та 26.09.2012 р. відповідно);

б) у науково-освітньому процесі кафедр: управління і економіки фармації (УЕФ), медичного та фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), фармації Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) імені М. І. Пирогова, організації та економіки фармації (ОЕФ) Національного фармацевтичного університету (НФаУ), ОЕФ і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ), УЕФ



з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету (ТДМУ) імені І. Я. Горбачевського, ОЕФ та фармакогнозії Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), ОЕФ Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця, ОЕФ Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акти впровадження від 02.10.2014 р., 02.10.2014 р., 06.10.2014 р., 08.10.2014 р., 10.10.2014 р., 14.10.2014 р., 15.10.2014 р., 31.01.2018 р. відповідно).

2. Результати дослідження доказової бази використання ЛЗ при ІІ, мультифакторного аналізу споживання ЛЗ при ГПМК, економічної доступності ФТ ІІ, висвітлені у монографії «Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти» (2014 р.) знайшли застосування:

а) у практичній роботі медичних і фармацевтичних організацій: *регіонального рівня* – Державної служби з ЛЗ в Житомирській області, неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ), І та ІІ неврологічних відділень комунального закладу Львівської обласної ради (КЗ ЛОР) «Львівський обласний госпіталь інвалідів війни та репресованих імені Юрія Липи», Чернівецького обласного інформаційно-аналітичного центру медичної статистики, інженерно-технічного та фармацевтичного супроводу діяльності ЗОЗ області, департаментів ОЗ Івано-Франківської та Львівської ОДА (акти впровадження від 02.10.2014 р., 04.02.2016 р., 30.06.2016 р., 30.06.2016 р., 11.10.2017 р., 15.11.2017 р., 16.11.2017 р. відповідно); *місцевого рівня* – інсультного центру та ІІ неврологічного відділення Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД), (акт впровадження від 02.02.2016 р.);

б) у науково-освітньому процесі кафедр: УЕФ, медичного та фармацевтичного правознавства ЗДМУ, фармації ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ОЕФ НФаУ, ОЕФ і технології ліків ІФНМУ, УЕФ з технологією ліків ТДМУ імені І. Я. Горбачевського, ОЕФ та фармакогнозії ОНМедУ, ОЕФ НМУ імені О. О. Богомольця, невропатології і нейрохірургії факультету післядипломної освіти (ФПДО) та неврології ЛНМУ імені Данила Галицького, неврології та

нейрохірургії ІФНМУ (акти впровадження від 02.10.2014 р., 02.10.2014 р., 06.10.2014 р., 08.10.2014 р., 10.10.2014 р., 14.10.2014 р., 15.10.2014 р., 04.02.2016 р., 04.02.2016 р., 05.12.2018 р. відповідно).

3. Результати дослідження динаміки пріоритетів у призначеннях ЛЗ хворим з ІІ (інфарктом мозку) в умовах стаціонару, висвітлені у розділі «Омнібусне дослідження фармакотерапії хворих з інфарктом мозку» монографії «Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні» (2014 р.) знайшли застосування:

а) у практичній роботі Державної служби з ЛЗ в Житомирській області (акт впровадження від 02.10.2014 р.);

б) у науково-освітньому процесі кафедр: УЕФ, медичного та фармацевтичного правознавства ЗДМУ, фармації ВНМУ імені М. І. Пирогова, ОЕФ НФаУ, ОЕФ і технології ліків ІФНМУ, УЕФ з технологією ліків ТДМУ імені І. Я. Горбачевського, ОЕФ та фармакогнозії ОНМедУ, ОЕФ НМУ імені О. О. Богомольця (акти впровадження від 02.10.2014 р., 02.10.2014 р., 06.10.2014 р., 08.10.2014 р., 10.10.2014 р., 14.10.2014 р., 15.10.2014 р. відповідно)

4. Підготовлені та погоджені вченою радою ЛНМУ імені Данила Галицького науково-методичні рекомендації:

1) «Мультифакторний аналіз споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу» (2017 р.) знайшли застосування:

а) у практичній роботі медичних і фармацевтичних організацій *регіонального рівня* – Чернівецького обласного інформаційно-аналітичного центру медичної статистики, інженерно-технічного та фармацевтичного супроводу діяльності ЗОЗ області, управління ОЗ Харківської ОДА, комунального підприємства «Аптечне об'єднання «Фармація» Запорізької обласної ради, департаментів ОЗ Івано-Франківської та Львівської ОДА (акти впровадження від 11.10.2017 р., 18.10.2017 р., 27.10.2017 р., 15.11.2017 р., 16.11.2017 р. відповідно);

б) у науково-освітньому процесі кафедр: УЕФ, медичного та фармацевтичного правознавства ЗДМУ, фармацевтичного маркетингу та менеджменту НФаУ, клінічної фармації, ФТ і УЕФ ФПДО ЗДМУ, ОЕФ ОНМедУ, УЕФ Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, управління

та економіки підприємства і соціальної фармації НФаУ, ОЕФ Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, технології ліків, ОЕФ ДЗ «Луганський державний медичний університет», неврології та нейрохірургії ІФНМУ, клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, ОЕФ НМУ імені О. О. Богомольця (акти впровадження від 07.09.2017 р., 07.09.2017 р., 15.09.2017 р., 02.10.2017 р., 05.10.2017 р., 06.10.2017 р., 08.12.2017 р., 31.01.2018 р., 15.11.2018 р., 05.12.2018 р., 28.10.2019 р., 14.11.2019 р. відповідно).

2) «Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів» (2019 р.) знайшли застосування:

а) у практичній роботі медичних і фармацевтичних організацій *галузевого рівня*: відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (акт впровадження від 09.12.2019 р.); *регіонального рівня*: департаменту охорони здоров'я Харківської ОДА (акт впровадження від 18.09.2019 р.); *місцевого рівня*: міського центру ранньої реабілітаційної допомоги хворим з перенесеними розладами мозкового кровообігу комунального некомерційного підприємства (КНП) «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Львова, II неврологічного відділення КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Львова (акти впровадження від 23.05.2019 р., 23.05.2019 р. відповідно);

б) у науково-освітньому процесі кафедр: клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, ОЕФ НМУ імені О. О. Богомольця, неврології ЛНМУ імені Данила Галицького (акти впровадження від 28.10.2019 р., 14.11.2019 р., 06.12.2019 р. відповідно).

**Особистий внесок здобувача.** Автором спільно з науковим консультантом визначено напрямки дослідження, мету, основні завдання, розроблено науково-методичні підходи, щодо їх реалізації, окреслено об'єкт та предмет дослідження. Дисертантом особисто виконано патентно-інформаційний пошук, збір та аналіз первинної інформації, проведена статистична обробка отриманих результатів, здійснено їх узагальнення та інтерпретацію, сформульовані основні

положення, висновки та рекомендації щодо подальшого впровадження результатів дослідження. Автором здійснено ретроспективний клініко-епідеміологічний аналіз МК стаціонарних хворих, мультифакторний аналіз споживання ЛЗ, маркетингові, фармакоекономічні дослідження та вивчення економічної доступності ЛЗ, які використовуються для первинної та вторинної профілактики ГПМК; аналіз асортименту та відшкодування вартості АА і статинів за даними 8-ми Реєстрів урядової програми «Доступні ліки». Крім того, проведено експертне дослідження ЛЗ, призначених для ФТ ІІ, виконано індикаторний аналіз якості МД, пов'язаної з використанням ЛЗ та оцінку ЯЖ осіб, які перенесли ГПМК. Також опрацьовано модель МЗ та модель управління якістю МД хворим з ГПМК з погляду використання ЛЗ, сформульовано висновки роботи. В опублікованих у фахових виданнях працях у співавторстві з Б. П. Громо́виком (науковий консультант), А. Б. Зіменковським, Б. Л. Парновським, М. В. Слабим, Л. М. Унгу́рян, Н. П. Яворською, Г. М. Пришляк, К. В. Костяною, Т. Б. Ривак, А. В. Захарко, О. Б. Волоско, М. О. Басараб, М. С. Шух, О. Є. Левицькою, О. В. Парамош, О. І. Микитчин, І. В. Байло, А. Г. Свиридою дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок, безпосередньо автором визначено напрями та методологію, взято участь у проведенні досліджень, інтерпретовано та узагальнено їх результати, підготовлено матеріал до публікації. Матеріали, що належать співавторам, у дисертації не використовувалися. Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами вказано в анотації та авторефераті дисертації у списку публікацій.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

Б. П. Громо́вик «Теоретико-методологічні та прикладні засади логістичного управління фармацевтичними підприємствами» (докт. дис.), Київ, 2005; А. Б. Зіменковський «Наукове обґрунтування концептуальної моделі управління якістю в охороні здоров'я України шляхом системного розвитку медичної стандартизації» (докт. дис.), Львів, 2007; Б. Л. Парновський «Исследования в области теории и практики фармацевтической информации» (докт. дис.), Львів, 1978; М. В. Слабий «Аналіз стану та шляхи оптимізації системи фармацевтичних

кадрів в Україні» (докт. дис.), Львів, 2010; Л. М. Унгурян «Науково-практичне обґрунтування концепції фармацевтичної допомоги населенню на засадах логістичного обслуговування» (докт. дис.), Київ, 2015; Н. П. Яворська «Забезпеченість водорозчинними вітамінами та імунологічні порушення при неврологічних проявах остеохондрозу поперекового відділу хребта» (канд. дис.), Київ, 2009 р.; Т. Б. Ривак «Клініко-фармацевтична складова концептуальної моделі раціональної фармакотерапії в охороні здоров'я України» (канд. дис.), Львів, 2012; О. В. Парамош «Оптимізація лікарського забезпечення хворих з розладами психіки» (канд. дис.), Львів, 2008.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були викладені та обговорені на науково-практичних конференціях (НПК) різного рівня: XXI наукового з'їзду польського фармацевтичного товариства (Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego) “Streszczenia. Farmacja polska na tle Unii europejskiej (Гданськ, 12–15.09.2010); VII Національного з'їзду фармацевтів України ”Фармація України. Погляд у майбутнє” (Харків, 15–17.09.2010); IV – VII НПК з міжнародною участю “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 29–30.09.2011; 27–28.09.2013; 10–11.11.2016; 23–24.09.2020); IV НПК “Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку” (Харків, 27–28.10.2011); II Всеукраїнській наук.-освітній internet конференції “Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики” (Харків, 14.03.2012); Міжнародній НПК “Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення” (Дніпропетровськ, 14–15.09.2012); Міжнародній НПК “Медичні науки: проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень” (Київ, 02–03.11.2012); Міжнародній НПК “Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах” (Одеса, 23–24.11.2012); V НПК “Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку” (Харків, 13–14.12.2012); I, III, V та VIII Міжнародній НПК-Internet “Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи” (Харків, 17–20.03.2014; 25–28.04.2017; 25–26.04.2019; 23–24.04.2020); НПК з міжнародною

участю, присвяченій 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації ЛНМУ імені Данила Галицького “Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою” (Львів, 25–26.09.2014); I і II НПК-інтернет з міжнародною участю “Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика / Training Specialists Of Pharmacy In Concept «Life Long Learning»: Science, Education, Practice” (Харків, 16–17.05.2017; 21–22.10.2020); V НПК з міжнародною участю “Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики” (Харків, 20–21.04.2017); 3-му Конгресі європейської академії неврології (Congress of the European Academy of Neurology) (Амстердам, 23–27.06.2017); II НПК-інтернет з міжнародною участю “Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку” (Харків, 27.04.2018); VIII НПК-internet з міжнародною участю “Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики” (Харків, 12.11.2020).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 52 праці, зокрема 23 наукові статті (15 – у наукових фахових виданнях України, 5 – у наукових періодичних виданнях інших держав з наряду, з якого підготовлено дисертацію, 3 – в інших виданнях), 1 монографія, 2 – частини в колективних монографіях, 3 науково-методичні рекомендації, 23 тези доповідей; серед них 4 статті у журналах, проіндексованих у базі даних Scopus, та 5 одноосібних публікацій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 617 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, який містить 562 найменування, з них 271 кирилицею та 291 латиницею. Обсяг основного тексту дисертації складає 303 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 86 таблицями та 32 рисунками. Дисертація має 16 додатків на 218 сторінках, які оформлені окремою частиною.

## РОЗДІЛ 1

### ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

#### 1.1 Медико-демографічна, соціально-економічна характеристика гострих порушень мозкового кровообігу та їх клініко-епідеміологічні дослідження

ГПМК та найважчі їх прояви – МІ – були та залишаються однією із найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення суспільства.

Інсульт є парасольковим терміном, який використовується для означення фокального неврологічного дефіциту судинного походження. Це просте визначення охоплює величезну кількість неоднорідних щодо природи судинних проблем, місця ураження та тяжкості хвороби [24]. Інсульт – це ГПМК, яке супроводжується структурно-морфологічними змінами в тканині мозку і стійким неврологічним дефіцитом, що утримується 24 години і більше після появи перших симптомів події [25]. Інсульт можна розділити на два основних види – ІІ (або інфаркт головного мозку, ІГМ) та геморагічний (ГІ), причому гострий ІІ становить 87 % випадків [26]. Останній є наслідком судинної оклюзії, зумовленої атеросклеротичною хворобою великих і середніх церебральних артерій, змін у малих церебральних артеріях (лакунарні інсульти) або кардіоемболії при фібриляції передсердь (ФП) (найчастіше), відкритому овальному вікні, вадах клапанів тощо [24].

Залежно від швидкості формування і тривалості неврологічного дефіциту виділяють такі клінічні форми ішемічних ГПМК [25]: транзиторні ішемічні атаки (ТІА); пролонговані ішемічні атаки з оборотним розвитком, або малий інсульт (minor stroke); прогресуючий ІІ (stroke-in-evolution); завершений (тотальний) ІІ (mayor-stroke).

Якщо ІІ – це динамічний процес розвитку циркуляторно-метаболічних,

патобіохімічних, автоімунних, клітинних, а відтак молекулярних і генетичних порушень впродовж декількох годин – днів після ГПМК, то ГІ – це раптова цереброваскулярна подія, крововилив у тканину ГМ або в підпавутинний простір, що зумовлює патофізіологічні розлади вторинно. Залежно від локалізації крововиливу по відношенню до речовини й оболонок ГМ розрізняють такі підтипи ГІ: паренхіматозний, субарахноїдальний та інші: суб-, епідуральні, субарахноїдально-паренхіматозні, паренхіматозно-субарахноїдальні, паренхіматозно-шлуночкові, шлуночкові [25].

Головною відмінністю ТІА від ІІ є короткочасність розладів церебрального кровотоку та повна оборотність симптомів, що виникали [27]. Однак ТІА значно підвищує ймовірність МІ. Так, протягом 2 днів після ТІА ризик його розвитку становить від 2 до 4,1 %, протягом 7 днів – від 3,9 до 6,5 %, протягом 1 року – від 12 до 20 %, а протягом 5 років – від 10 до 12 % [28, 29]. Ризик розвитку МІ після ТІА прямо корелює з віком та частотою ТІА.

За останні десятиліття змінилася структура цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) внаслідок значного переважання ІІ над ГІ. Співвідношення між ними у розвинутих країнах світу становить від 7:1 до 4:1, в Україні – від 4:1 до 3:1 [30].

ГІ є найбільш руйнівним типом ГПМК і однією з основних причин смертності та інвалідизації населення (переважно людей молодого та середнього віку), після якого впродовж 30 днів помирає від 35 до 52 % хворих, а половина смертей настає у перші дві доби. Щороку в Україні від ГІ помирає від 14 тис. до 15 тис. жителів (29,5 – 31,2 випадків на 100 тис. населення) [30]. Один з різновидів ГІ – це аневризмальний субарахноїдальний крововилив (аСАК). Ризик аСАК на 45 % вищий у жінок, ніж у чоловіків, до того ж фактори ризику, особливо куріння, мають сильніший несприятливий ефект у жінок, ніж у чоловіків [3, 31]. В Україні щороку відбувається близько 5 тис. аСАК (при середньому показнику захворюваності 12 випадків на 100 тис. населення). Догоспітальна летальність при первинному крововиливі внаслідок розриву мозкових артеріальних аневризм складає 10 – 15 %. Протягом перших 3-х місяців



після першого крововиливу без хірургічного лікування помирає до 50 % хворих, а половина тих, хто вижили, мають інвалідизуючі неврологічні порушення. Основна причина ускладнень аСАК зумовлена повторними розривами аневризм, при яких летальність досягає 70 %. Другим важливим фактором ускладнень є розвиток артеріального вазоспазму, який спостерігається у близько половини хворих після розриву аневризм і призводить до летальних наслідків або глибокої інвалідизації у 10 – 15 % випадків внаслідок вторинних ішемічних порушень [32].

У період з 1990 по 2015 рр. кількість смертей від неврологічних розладів у світі збільшилася на 36,7 %, а кількість років життя, скоригованих через інвалідність (disability-adjusted life-years, DALY) – на 7,4 %. Інсульт склав найбільшу частку загальних смертей (67,3 %) та DALY (47,3 %) серед усіх неврологічних розладів [2].

На початку 21-го століття стандартизована за віком захворюваність інсультом в Європі коливалася від 95 до 290 випадків на 100 тис. населення в рік, причому рівень смертності впродовж першого місяця після події становив від 13 до 35 %. Близько 1,1 млн жителів Європи щороку переносили інсульт, а її становив приблизно 80 % випадків. Хоча глобальна захворюваність на інсульти знижується, її темпи зростають в осіб молодого віку, що свідчить про необхідність розробки стратегій для покращення профілактики захворювання. Крім того, внаслідок старіння населення очікується, що абсолютна кількість інсультів значно збільшиться в найближчі роки: до 2025 р. 1,5 млн європейців будуть страждати інсультом щороку. Крім життєвого прогнозу, пацієнти, що перенесли інсульт, також мають підвищений ризик поганого результату протягом першого року після події, включаючи повторну госпіталізацію (33 %), повторний інсульт (від 7 до 13 %), деменцію (від 7 до 23 %), легкий когнітивний розлад (від 35 до 47 %), депресії (від 30 до 50 %) та втому (від 35 до 92 %), які впливають на ЯЖ [1].

У США інсульт є провідною причиною хронічної непрацездатності, другою провідною причиною деменції, і четвертою причиною смерті [4]. В ЄС інсульт є другою за поширеністю причиною смерті та основною причиною інвалідності дорослих. За прогнозами експертів між 2017 та 2047 рр. кількість людей, які

живуть з інсультом, в ЄС зростає на 27 %, головним чином через старіння населення та покращення рівня виживання. Очікується, що між країнами зберігатимуться розбіжності, особливо у Східній Європі [5].

Епідеміологія інсульту характеризується статевими відмінностями. Він є четвертою причиною смертності серед жінок та п'ятою серед чоловіків (від інсульту помирає 6,2 % жінок та 4,3 % чоловіків). Таке збільшення смертності, ймовірно пояснюється тим, що жінки живуть довше, а перший інсульт стається у старшому віці [3, 33]. Статеві відмінності в епідеміології ІІ змінюються протягом усього життя, і на них можуть впливати фактори ризику, характерні лише для жінок (пов'язані, наприклад, з вагітністю) [3, 34]. У дитинстві та на початку дорослого життя чоловіки частіше страждають від ІІ та мають гірші функціональні результати, ніж жінки [3, 35, 36]. У середньому віці показники частоти ІІ починають зростати у жінок, одночасно з настанням менопаузи та втратою жіночих статевих гормонів [3, 37]. Після середнього віку частота інсульту у жінок продовжує зростати, а поширеність інсульту у жінок старшого віку (> 80 років) вища, ніж у чоловіків літнього віку [3, 33].

Серед дев'яти глобальних цілей, які поставила ВООЗ перед суспільством до 2025 р., першою є відносне скорочення на 25 % загальної смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), онкологічних захворювань, цукрового діабету (ЦД) та хронічних респіраторних захворювань. Іншими цілями є: скорочення на 25 % поширеності випадків підвищеного кров'яного тиску або стримування поширеності випадків підвищеного кров'яного тиску, відповідно до національних умов; припинення зростання числа випадків ЦД та ожиріння; досягнення того, щоб принаймні 50 % людей, які потребують лікування, отримували медикаментозну терапію та консультування (включаючи глікемічний контроль) з метою запобігання інфаркту та інсульту. Дев'ятою глобальною ціллю є досягнення до 2025 р., як у приватних, так і в державних ЗОЗ, 80 % рівня наявності базових технологій і основних ЛЗ (включаючи генерики), необхідних для лікування основних неінфекційних захворювань [38].

Своєю чергою Європейська організація інсульту (ESO – European Stroke Organisation) у співпраці з Європейським альянсом боротьби з інсультом (SAFE – Stroke Alliance for Europe) склали план дій боротьби з інсультом у Європі на 2018 – 2030 pp. – ESAP (European Stroke Action Plan). У ньому означено чотири стратегічні цілі, яких необхідно досягнути до 2030 p.: зменшити на 10 % абсолютне число інсультів в Європі; лікувати  $\geq 90$  % всіх пацієнтів з інсультом в Європі в спеціалізованих інсультних блоках; мати національні плани боротьби з інсультом, що охоплюють весь ланцюг надання допомоги; повністю впровадити національні стратегії з мультисекторальних втручань у сфері ОЗ [39].

У структурі захворюваності дорослого населення України на хвороби системи кровообігу провідні місця посідають артеріальна гіпертензія (АГ) (46,7 %), ІХС (34,9 %) та ЦВХ (11,3 %) [40]. При цьому ЦВЗ займають 44,2 % серед причин первинної інвалідності населення працездатного віку внаслідок нервових хвороб [41]. ССЗ у чоловічого населення країни на 27,2 % формують показник DALYs, у жіночого – на 33 %. За стандартизованим показником смертності населення з цієї причини країна в 1991 p. займала 17-те за величиною місце серед країн Європейського регіону ВООЗ, у 2014 p. – вже перше місце, за стандартизованим показником смертності від хвороб системи кровообігу у працездатному віці – друге місце [2, 40]. Україна не підтверджує прогнози західних експертів і демонструє тривалість життя нижчу за очікувану. Так, у 1990 p. очікувана тривалість життя для жінок була 77,9 року, спостережувана – 74,6; для чоловіків – 71,7 і 65,2 відповідно. У 2016 p. ці показники становили для жінок – 79 і 77, для чоловіків – 72,7 і 67 років відповідно [2]. Серед судинних захворювань мозку найбільш поширеним та тяжким за своїми наслідками є МІ, який у 78 % випадків призводить до інвалідності [42]. Це створює велике навантаження на систему охорони здоров'я, соціального забезпечення, економіку та все суспільство. В Україні щорічно стається 100 – 110 тис. інсультів (понад третина з них – у людей працездатного віку), 30 – 40 % таких хворих помирають упродовж перших 30

днів і до 50 % – протягом першого року від початку захворювання, 20 – 40 % хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [43].

У 2015 р. серед 34-х країн Європи [6] Україна посідала п'яте місце за смертністю від інсульту (табл. 1.1), друге – за захворюваністю та перше місце – за поширеністю (рис.1.1).

Таблиця 1.1

**Смертність від інсульту у країнах Європи**

| Країна            | Випадків/рік | Країна          | Випадків/рік | Країна     | Випадків/рік |
|-------------------|--------------|-----------------|--------------|------------|--------------|
| Македонія         | 180,3        | Греція          | 69,6         | Норвегія   | 38,0         |
| Румунія           | 156,8        | Польща          | 69,3         | Німеччина  | 37,9         |
| Болгарія          | 153,7        | Португалія      | 67,9         | Нідерланди | 36,2         |
| Сербія            | 149,2        | Естонія         | 63,3         | Ірландія   | 35,2         |
| Україна           | 126,5        | Словенія        | 51,3         | Люксембург | 35,2         |
| Латвія            | 121,4        | Данія           | 44,9         | Іспанія    | 34,5         |
| Хорватія          | 94,6         | Італія          | 44,7         | Ізраїль    | 33,9         |
| Литва             | 85,6         | Швеція          | 41,9         | Австрія    | 32,9         |
| Угорщина          | 75,8         | Фінляндія       | 41,6         | Кіпр       | 32,6         |
| Словаччина        | 71,3         | Велика Британія | 41,5         | Франція    | 31,5         |
| Чеська Республіка | 70,0         | Бельгія         | 38,7         | Ісландія   | 30,0         |
|                   |              | Мальта          | 38,4         |            |              |

Інсульты належать до дороговартісних захворювань. У 2015 р. витрати на охорону здоров'я, пов'язані з інсультом, в ЄС становили 20 млрд євро. При цьому непрямі витрати на інсульт у вигляді вартості неформального догляду сім'ї та друзів і втрати продуктивності внаслідок захворюваності або смерті оцінювалися у 25 млрд євро. Тому зменшення частоти інсульту та ймовірності довгострокової непрацездатності сприятимуть зниженню цих витрат [6].

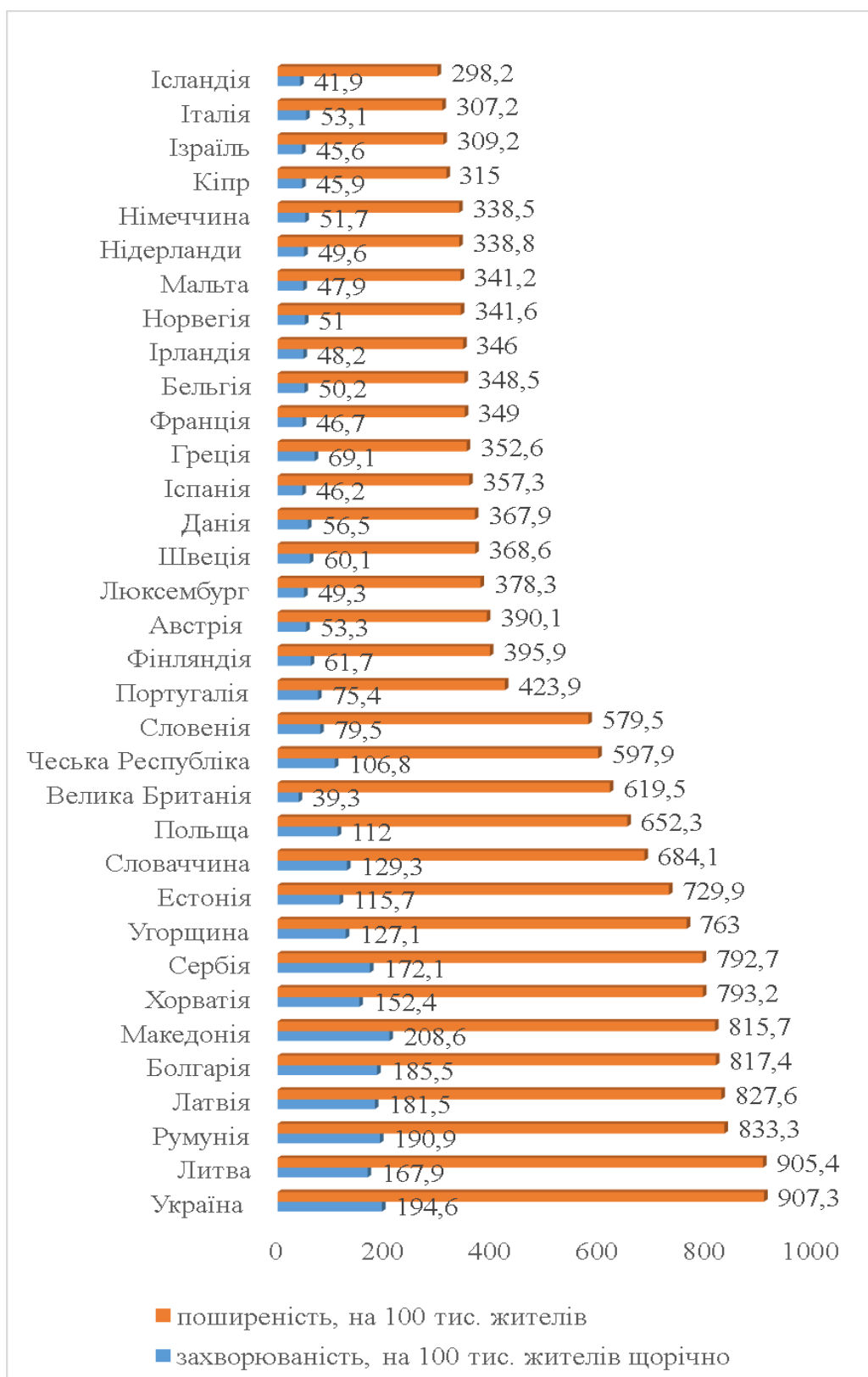


Рис. 1.1 Поширеність та захворюваність на інсульт у країнах Європи

Як бачимо з даних табл. 1.2, найбільша сума коштів на лікування інсульту

серед країн Європи, що припадають на 1 особу в рік, характерна для Фінляндії.

Таблиця 1.2

**Витрати (в євро) на лікування інсульту у різних країнах Європи,  
що припадають на одну особу в рік**

| Країна            | Витрати | Країна     | Витрати | Країна            | Витрати |
|-------------------|---------|------------|---------|-------------------|---------|
| Фінляндія         | 132     | Ірландія   | 31      | Кіпр              | 10      |
| Німеччина         | 70      | Франція    | 30      | Хорватія          | 9       |
| Австрія           | 59      | Угорщина   | 28      | Румунія           | 8       |
| Італія            | 53      | Іспанія    | 27      | Болгарія          | 7       |
| Нідерланди        | 50      | Данія      | 24      | Україна           | -*      |
| Люксембург        | 43      | Мальта     | 20      | Ісландія          | -*      |
| Велика Британія   | 41      | Словаччина | 20      | Ізраїль           | -*      |
| Бельгія           | 35      | Словенія   | 17      | Македонія         | -*      |
| Чеська Республіка | 35      | Польща     | 15      | Норвегія          | -*      |
| Швеція            | 35      | Португалія | 15      | Сербія            | -*      |
| Греція            | 33      | Литва      | 14      | * - відсутні дані |         |
| Естонія           | 32      | Латвія     | 11      |                   |         |

Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів (КМ) України «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році» № 65 від 5.02.2020 р. [44] та Постанови КМ України «Про внесення змін до Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році» № 513 від 19.06.2020 р. [45] тариф на медичні послуги з надання МД при гострому МІ в стаціонарних умовах, передбачені специфікаціями, встановлюється як ставка на пролікований випадок, яка становила: протягом періоду з 1 квітня до 30 червня 2020 р. – 19 332,31 грн; а з 1 липня до 31 грудня 2020 р. – 26 947 грн.

В Україні одними з перших нормативних документів, що регламентують обсяги надання допомоги пацієнтам з ГПМК, були: протокол надання МД за спеціальністю «Медицина невідкладних станів» (гостре порушення мозкового кровообігу), затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 24 від 17.01.2005 р. [46] (втратив чинність на підставі наказу № 34 від

15.01.2014 р. [47], клінічні протоколи надання МД хворим на ІІ та ГІ, затверджені наказом МОЗ України № 487 від 17.08.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Неврологія"» [48], а також клінічний протокол надання нейрохірургічної допомоги хворим з ІІ, затверджений наказом МОЗ України № 317 від 13.06.2008 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Нейрохірургія" [49]. У 2012 та 2014 рр. з наказу № 487 від 17.08.2007 р. клінічні протоколи надання МД хворим на ІІ та ГІ було виключено, натомість затверджено низку нових медико-технологічних документів, про що йтиме далі.

Передовий досвід зарубіжних країн у профілактиці та лікуванні ГПМК, результати багаторічних наукових пошуків та досягнення найкращої клінічної практики знайшли відображення у клінічних настановах, керівництвах і рекомендаціях, які можуть слугувати взірцем для інших країн. Це, зокрема, документи Європейської ініціативної групи з інсульту (European Stroke Initiative, EUSI), Європейської організації інсульту (European Stroke Organisation, ESO) та Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies, EFNS), Американських асоціації серця (American Heart Association, AHA) та асоціації інсульту (American Stroke Association, ASA), а також інституту з покращення клінічних систем (Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI), крім того, канадської мережі інсульту і канадського фонду серця та інсульту (Canadian Stroke Network & Heart and Stroke Foundation of Canada), австралійського національного фонду інсульту (National Stroke Foundation of Australia, NSF), фонду інсульту Нової Зеландії (Stroke Foundation of New Zealand, SFNZ), також керівництво шотландської міжуніверситетської мережі (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) тощо. Клінічні настанови наведених вище та інших світових національних і міжнародних організацій слугували прототипами для створення низки адаптованих клінічних настанов у нашій країні, зокрема, “Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА” [43], “Рекомендації щодо ведення хворих з ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою” [50], “Реабілітація, профілактика і лікування

ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті” [51], “Геморагічний інсульт. Спонтанний внутрішньомозковий крововилив” [30], “Геморагічний інсульт. Аневризмальний субарахноїдальний крововилив” [32], а також уніфікованих клінічних протоколів МД: “Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)” [52], “Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога” [53], уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Геморагічний інсульт (Внутрішньомозкова гематома. Аневризмальний субарахноїдальний крововилив)” [54] та уніфікованого клінічного протоколу екстреної медичної допомоги "Мозковий інсульт" [47]. Ці документи формують комплекс медико-технологічних документів, присвячених ГПМК, описують підходи до діагностики, лікування, реабілітації та профілактики цієї патології на основі доказових даних ефективності тих чи інших втручань.

З огляду на важливість проблеми ГПМК вагомого значення набувають епідеміологічні дослідження інсульту, які допомагають зрозуміти історію хвороби, виявити фактори ризику, визначити осіб, групи або географічні райони, які піддаються підвищеному ризику захворювання тощо, а відтак, розробляти більш ефективні цільові програми для зниження ризику інсульту, смертності від інсульту та інвалідності [55].

Саме тому проблемі клінічної епідеміології МІ приділяється значна увага зарубіжних та вітчизняних науковців. Зарубіжні науковці досліджували епідеміологію МІ в окремих географічних регіонах та різних популяціях [1, 55 – 69]. Вітчизняними науковцями проаналізовано поширеність та захворюваність на серцево-судинну та судинно-мозкову патології, а також смертність та інвалідність, пов'язані з цими патологіями, в розрізі різних областей України [42].

Котвіцькою А. А. та Лобовою І. О. досліджені статистичні показники поширеності, захворюваності від хвороб системи кровообігу в Україні та пов'язаної з ними смертності в цілому та Харківській області зокрема за 2007 – 2011 рр., а також проаналізовано показники інвалідності дорослого населення та населення



працездатного віку внаслідок хвороб системи кровообігу, та визначені основні тенденції і шляхи попередження смертності населення внаслідок хвороб системи кровообігу [70]. Цими ж науковцями досліджено статистичні показники поширеності, захворюваності та пов'язаної з ними смертності від ЦВЗ в Україні в цілому та за регіонами зокрема, а також показники інвалідності дорослого населення та населення працездатного віку внаслідок ЦВЗ [71] і медико-соціальні показники щодо хворих з ІІ в Україні та Харківській області [72].

Іншими дослідниками вивчено динаміку клініко-епідеміологічних показників захворюваності та смертності внаслідок МІ в Україні та її областях [73, 74], популяції екокризового регіону України [75], клініко-епідеміологічні аспекти, стан та напрямки профілактики і терапії хворих на порушення мозкового кровообігу (ПМК) у неврологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Донецька [18], динаміку основних епідеміологічних характеристик гострих і хронічних ПМК в м. Чернівці [76], рівень захворюваності, смертності та первинного виходу на інвалідність у хворих на МІ у популяції м. Ужгород [77].

Важливість цієї проблеми для вітчизняної системи охорони здоров'я зумовила актуальність одного з етапів наших досліджень – вивчення клінічної епідеміології на прикладі ЗОЗ різних рівнів надання МД (міська, (ЦРЛ) та ЗОЗ обласного рівня).

## **1.2 Сучасні підходи до лікування, вторинної профілактики ішемічного та геморагічного інсультів і доказова медицина**

Розвиток наукових досліджень у галузі інсультології призвів до того, що інсульт розглядається сьогодні як невідкладний стан, який потребує реалізації концепції «час – мозок», лікування якого вимагає екстреної госпіталізації, а надання МД повинно здійснюватися в перші хвилини, години з моменту його розвитку [43].

Гострий період ІІ охоплює 21 добу з початку його розвитку [78], найгостріший – перші 24 год. – 7 діб [25]. Після закінчення 3 тижнів починається хронічна стадія захворювання тривалістю до одного року. Через один рік після

початку розвитку ІІ починається період віддалених наслідків або залишкових явищ раніше перенесеного інсульту, а через 2 роки – період стійких залишкових явищ. Лікування ІІ у гострий період має проводитися з урахуванням особливостей патобіохімічних порушень на різних етапах ішемічного каскаду, а також патофізіологічних механізмів розвитку підтипів ішемічного порушення мозкового кровообігу [25]. Воно включає базисну, специфічну терапію; профілактику та лікування ускладнень.

Під **базисною терапією** розуміють основні терапевтичні стратегії, що скеровані на стабілізацію стану важко хворих пацієнтів і корекцію тих порушень, які можуть ускладнити відновлення неврологічних функцій [50, 79, 80]. Вона передбачає підтримання функцій дихання та кровообігу, корекцію метаболічних і волемічних порушень, контроль рівня артеріального тиску (АТ), профілактику та лікування таких станів, як епілептичні напади, венозні тромбози, дисфагії, аспіраційні пневмонії та інші інфекційні ускладнення, корекцію внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) (клас IV, належна клінічна практика – GCP)<sup>1</sup> [43, 50, 81, 82].

**Специфічна (або патогенетична) терапія** при ІІ спрямована на відновлення порушеного кровотоку та нейропротекцію (первинну і вторинну) [79, 80]. Одним з основних напрямків патогенетичної терапії при ІІ вважають покращення перфузії тканини мозку (ранню реканалізацію судини й реперфузію). Серед методів реперфузії виділяють: тромболітичну, антикоагулянтну терапію (АКТ) та ААТ [43, 50, 83].

**Вторинна профілактика інсульту** – це комплекс заходів для зменшення ризику розвитку повторного ГПМК [43, 50, 52, 84]. У середньому, ризик розвитку повторного ІІ або ТІА упродовж одного року після судинної події становить 3 – 4 % [85]. За іншими даними, сукупний кумулятивний ризик повторного інсульту становив 3,1 % за 30 днів, 11,1 % – за один рік, 26,4 % – за 5 років, та 39,2 % – через 10 років після початкового інсульту [86]. Тому важливого значення набуває

---

<sup>1</sup> Класи доказовості, рівні, класи рекомендацій та рівні обґрунтованості доказів, які використовуються в адаптованих клінічних настановах, наведено в табл. А.1–А.5 дод. А.

його вторинна профілактика, яка передбачає зниження кількості повторних випадків інсульту і ТІА, будь-яких інших судинних захворювань та інших ускладнень, включаючи погіршення когнітивних функцій і деменцію, порушення настрою або тривожність, швидку стомлюваність і низьку ЯЖ. Її можна застосувати майже до всіх пацієнтів з інсультом або ТІА і знизити число повторних інсультів на 80 % [39].

Як вказують у науковому огляді Sh. E. Straus та ін., ефективні стратегії для вторинної профілактики інсульту включають лікування АГ та гіперліпідемії, антитромботичну ФТ у пацієнтів з ФП, приймання АА і каротидну ендартеректомію у хворих з важким стенозом сонної артерії [87].

Виникнення повторного інсульту найчастіше пов'язують з такими чинниками ризику, як АГ, ЦД, атеросклероз, ІХС, попередній ІІ чи ГІ, а також втрата працездатності внаслідок першого інсульту [88 – 91].

Оптимальною вважається трикомпонентна медикаментозна стратегія вторинної профілактики, відома під аббревіатурою АВС, яка включає три групи ЛЗ з погляду доказової медицини (ДМ) [92, 93]: А – антигіпертензивні ЛЗ; В – АА; С – статини.

Питання антигіпертензивної терапії з метою первинної та вторинної профілактики інсульту вивчались зарубіжними та вітчизняними науковцями [94 – 112]. Згідно з рекомендаціями Американських асоціацій серця та інсульту АНА/ASA (American Heart Association / American Stroke Association) (2019) пацієнтам, яким буде проводитися тромболітична терапія (ТЛТ), при підвищеному рівні АТ потрібно знизити рівень систолічного АТ до <185 мм рт. ст., а діастолічного – до <110 мм рт. ст. (клас І, рівень доказів B-NR) [113].

Хворим, яким планується механічна тромбектомія та які не отримували тромболітичну терапію, рекомендується підтримувати АТ на рівні  $\leq 185 / 110$  мм рт. ст. до виконання процедури (клас Іа, рівень доказів B-NR) [113]. Після здійснення процедури таким пацієнтам доцільно підтримувати АТ  $\leq 180 / 105$  мм рт.ст. протягом 24 годин після механічної тромбектомії (клас Іа, рівень доказів B-NR) [113]. Вибір конкретних антигіпертензивних ЛЗ повинен бути

індивідуалізованим з урахуванням їх фармакологічних властивостей, механізму дії та індивідуальних характеристик пацієнта, для яких конкретні ЛЗ ймовірно показані (клас Іа; рівень доказів В) [88]. Доведено, що зниження діастолічного АТ на 5 – 6 мм рт. ст. та систолічного АТ на 10 – 12 мм рт. ст. у пацієнтів з АГ, які перенесли інсульт, знижує ризик виникнення повторного інсульту з 7 до 4,8 % [114].

Для регулювання АТ у пацієнтів з МІ можуть використовуватися ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, що доведено низкою рандомізованих клінічних досліджень (РКД). Наприклад, було встановлено, що застосування діуретика індапаміду зменшувало ризик повторного інсульту на 29 %, а загальну смертність на 9 % [115]. Призначення інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) периндоприлу та індапаміду зумовлювало зменшення відносного ризику (ВР) повторного інсульту на 28 % у порівнянні з групою плацебо ( $p < 0,0001$ ) [25, 116]. Застосування іАПФ раміприлу призводило до зниження ВР будь-якої серцево-судинної події на 22 % порівняно з групою плацебо, а відносного ризику фатального інсульту – на 61 % [117].

**Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)** (*кандесартан, епросартан, телмісартан тощо*). В одному із РКД встановлено, що призначення кандесартану призводило до зменшення загальної кількості фатальних та нефатальних коронарних подій та повторного інсульту на 52 % порівняно з плацебо [118], а в іншому показано, що використання кандесартану призводило до зниження ризику повторного інсульту на 28 % [119].

Порівняння БРА ІІ епросартану та блокатора кальцієвих каналів нітрендипіну щодо запобігання повторного інсульту показало, що загальна кількість фатальних і нефатальних цереброваскулярних подій (ЦВП) була меншою в групі епросартану (відношення шансів (ВШ) 0,75; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,58 – 0,97) [120]. Разом з тим, як вважають Boulanger J.-M. Та Hill M.D., клінічна інтерпретація результатів цього дослідження є не зовсім коректною [121], позаяк зниження ризику ЦВП відбувалося здебільшого внаслідок зниження кількості ТІА, а достовірних відмінностей у ризику розвитку повторного інсульту

між групами не було [122]. Порівняння БРА телмісартану та іАПФ раміприлу засвідчило, що їх ефективність щодо розвитку серцево-судинних подій (ССП) аналогічна [123]. В іншому РКД показано, що повторний інсульт виникав у 8,7 % осіб з групи телмісартану та 9,2 % пацієнтів з групи плацебо (ВР 0,95; 95 % ДІ: 0,86–1,04), тобто використання телмісартану не призвело до істотного зменшення ризику розвитку повторного інсульту [124]. Систематичний огляд (СО) 61 клінічного дослідження, проведений D. Matchar та співавт., показав, що іАПФ та БРА мають однаковий вплив на контроль АТ при довготривалій ФТ. Не було виявлено виражених відмінностей щодо розвитку основних ССП (інфаркт міокарда (ІМ), інсульт тощо). Проте при використанні іАПФ частіше розвивався кашель порівняно з БРА (9,9 та 3,2 % відповідно) [125].

Науковці вважають, що існують інші механізми запобігання інсультам, які не залежать від безпосереднього зниження АТ. Антигіпертензивні ЛЗ, які блокують ефекти ренін-ангіотензинової системи, такі як іАПФ та БРА, можуть виявляти церебропротективну дію поза впливом на рівень АТ [126, 127].

Клінічні дослідження показали, що БРА можуть мати переваги перед іншими антигіпертензивними ЛЗ у профілактиці інсульту, які не пов'язані із впливом на АТ. Вперше це було встановлено у подвійному сліпому РКД LIFE ( $n > 9\ 000$ ): тривале використання лозартану призводило до меншої частоти виникнення інсульту в порівнянні з  $\beta$ -адреноблокатором атенололом (5 та 6,7 % відповідно), тобто спостерігалось зниження ризику інсульту на 25 % в групі лозартану в порівнянні з атенололом. Частота інших кінцевих точок (серцево-судинна та загальна смертність, інфаркт міокарда) була однаковою в обох групах. Особливо вираженою протективна дія лозартану була у пацієнтів із супутнім ЦД: у порівнянні з атенололом лозартан знижував комбінований ризик серцево-судинних ускладнень на 24 % [128].

Метааналіз (МА) 26 проспективних РКД, які включали більш як 200 тис. пацієнтів без симптомів серцевої недостатності (у 7 тис. з яких зафіксовано ГПМК), дозволив R. Oprisiu-Fournier та співавт. зробити висновок про те, що ЛЗ, які підвищують рівень ангіотензину II (діуретики, БРА і дигідропіридинові

антагоністи кальцію), можуть мати більший антиішемічний ефект, ніж антигіпертензивні препарати, які знижують рівень ангіотензину II (бета-блокатори та іАПФ). Такий висновок ґрунтується на гіпотезі про те, що при підвищенні рівня ангіотензину II внаслідок вживання БРА він взаємодіє з незаблокованими AT<sub>2</sub>-рецепторами, таким чином покращуючи колатеральний кровоплин у головному мозку та підвищуючи стійкість нейронів до гіпоксії та аноксії [129].

Вважають, що БРА II можуть запобігати розвитку повторних інсультів не тільки шляхом зниження АТ, але й додаткових церебропротективних ефектів: антиатерогенного, антиішемічного та гемодинамічного [92]. Очевидно необхідні подальші дослідження БРА для доведення або спростування їх нейропротективної дії.

У рекомендаціях щодо ведення хворих з ІІ та ТІА (адаптованій клінічній настанові, що ґрунтується на доказах) [50] вказується, що пацієнтам, які перенесли інсульт, рекомендовано приймати антитромботичну ФТ (Клас I, рівень доказів A). Пацієнти, яким не показана АКТ, повинні отримувати АТТ (Клас I, рівень доказів A).

В іншому вітчизняному медико-технологічному документі вказується, що якщо немає спеціальних показань (наприклад, тромбоемболія легеневої артерії – ТЕЛА), рання АКТ із введенням повної дози гепарину, низькомолекулярних гепаринів чи гепариноїдів у еквівалентних дозах не рекомендується для рутинного застосування (клас I, GCP, рівень рекомендацій A, рівень обґрунтованості A) [43].

У нових європейських рекомендаціях акцентується, що профілактична антикоагуляція рекомендована для знерухомлених пацієнтів, які мають високий ризик виникнення тромбозу глибоких вен (ТГВ). Якщо є покази до застосування профілактичної антикоагуляції, то слід використовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) або гепариноїди замість нефракціонованого гепарину (НФГ), які більше знижують ризик ТГВ. Крім того, їх використання є зручнішим, зменшуються витрати на персонал та підвищується комфорт для пацієнта. Разом з тим, у хворих літнього віку з поганою функцією нирок ці переваги слід зважити

порівняно з вищим ризиком екстракраніальних кровотеч (ЕКК) та вищою вартістю ЛЗ (рівень обґрунтованості А). У цієї категорії хворих перевагу може мати НФГ порівняно з НМГ [130].

Профілактичну АКТ у хворих з ІІ, які мають високий ризик венозних тромбоемболій, можна застосовувати в поєднанні з переривчастою пневмокомпресією. Останню не слід розпочинати, якщо пройшло більше ніж 72 год. після інсульту, або якщо не було виключено ТГВ, який існував раніше [130]. Термінова антикоагуляція з метою запобігання раннього повторного інсульту, припинення неврологічного погіршення або поліпшення результатів після гострого ІІ не рекомендується (клас III, рівень доказів А) [113]. Антикоагулянти (АК) не рекомендується вводити у будь-якій дозі впродовж перших 24 год після тромболітичної ФТ (рівень обґрунтованості В) [43].

Як було сказано вище, АА використовуються як для лікування гострого періоду інсульту, так і з метою його вторинної профілактики. Вони є ефективними в запобіганні рецидиву некардіоемболічного ІІ, знижуючи його ризик на 11 – 15 %, а сукупний ризик інсульту, ІМ й судинної смерті – на 15 – 22 % [131]. Рекомендовано призначення комбінації АСК та дипіридамолу, або клопідогрелю. Як альтернативу можна використовувати АСК або трифлузал (Клас I, рівень доказів А) [43]. Ця група ЛЗ була і є об'єктом багатьох наукових досліджень, що дало можливість сформулювати рекомендації щодо їх застосування при ІІ та ТІА.

Трифлузал є ЛЗ, рекомендованим Європейською організацією інсульту [43, 132]. Його ефективність у зменшенні рецидивів інсульту аналогічна АСК, проте цей ЛЗ має меншу кількість побічних реакцій (ПР) (загальних кровотеч, внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК), а також ульцерогенезу) [133].

*Статини* (інгібітори основного ферменту синтезу холестеролу гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) вважаються найважливішим успіхом у профілактиці інсульту з моменту застосування АСК при ІІ та гіпотензивного лікування. Кожне зниження на 1 ммоль / л (39 мг / дл) холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) прирівнюється до

зниження відносного ризику інсульту на 21,1 %. Зараз статини рекомендуються для первинної профілактики ІІ у пацієнтів, які, за оцінками, мають високий 10-річний ризик ССП. Крім того, статини знижують ризик рецидиву інсульту на 12 – 16 % [134]. Результати наукових досліджень статинів покладено в основу рекомендацій щодо їх застосування при інсультах [135 – 142].

У вітчизняних медико-технологічних документах вказується, що у хворих на гострий інсульт ФТ статинами не рекомендується розпочинати невідкладно (безпечним вважається початок ФТ статинами через 48 год. після появи симптомів захворювання) (рівень обґрунтованості С) [43, 52].

У рекомендаціях ESO (2016) підкреслюється, що немає жодних доказів, які підтримували б використання статинів у гострій фазі інсульту (перші 2 тижні). Однак спостереження не показують збільшення симптомного внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) у пацієнтів, які раніше отримували статини або яким давали статин протягом 3 днів після інсульту. Таким чином, лікування статинами рекомендується розпочинати перед виписуванням з лікарні після гострого ІІ або принаймні впродовж періоду спостереження (рівень обґрунтованості С) [130]. Ця норма прописана і в нових рекомендаціях Американських асоціацій серця та інсульту: для пацієнтів з гострим ІІ, які мають право на лікування статинами, розумно почати терапію статинами в стаціонарі [113].

Європейська організація інсульту рекомендує використовувати статини як частину стандартної вторинної профілактичної терапії після ІІ або ТІА. Користь від лікування статинами спостерігалася як при застосуванні аторвастатину у дозі 80 мг, так і симвастатину у дозі 40 мг (рівень обґрунтованості А) [130]. У керівництві Американських асоціацій серця та інсульту (2019) вказується, що перед початком терапії статинами рекомендовано обговорити співвідношення користі від їх застосування та ризику ПР, наголошуючи, що проблема ПР може бути успішно вирішена [113].

У пацієнтів із несерйозними ПР, пов'язаними зі статином, рекомендується переоцінити режим дозування та модифікувати його, призначити альтернативний



статин або призначити не статин, щоб досягти максимального зниження ЛПНЩ [143]. Серед пацієнтів, які вже приймали статини на момент початку ІІ, продовження терапії статинами під час гострого періоду ІІ є доцільним (клас доказів Іа, рівень обґрунтованості В-Р) [143].

Статинотерапія високої інтенсивності рекомендована пацієнтам у віці  $\leq 75$  років, за наявності атеросклеротичної серцево-судинної патології, в якості терапії першої лінії (клас доказів І, рівень обґрунтованості А) [143].

При наявності протипоказів до застосування високоінтенсивної статинотерапії, якщо це дозволено, пацієнтам з атеросклеротичною серцево-судинною патологією призначають статинотерапію середньої інтенсивності (клас доказів І, рівень обґрунтованості А) [143].

Для пацієнтів з атеросклеротичною серцево-судинною патологією віком  $> 75$  років доцільно перед призначенням статинотерапії оцінити переваги та можливі ризики небажаних ефектів, взаємодію з іншими ЛЗ та побажання самих пацієнтів. Доцільно продовжувати статинотерапію у пацієнтів із відомою переносимістю (клас доказів ІІb, рівень обґрунтованості С-ЕО) [143].

З метою вторинної профілактики ІІ можна використовувати інгібітори пропротеїнової конвертази субтилін-кексинового типу 9 (PCSK9) при наявності однієї з умов:

- підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, попри агресивне гіполіпідемічне лікування (яке визначається як приймання аторвастатину у дозі 40/80 мг (або розувастатину у дозі 20/40 мг) плюс езетиміб у дозі 10 мг);
- наявність ускладнень, пов'язаних із використанням статинів (наприклад, міопатія, рабдоміоліз, інші ідіосинкратичні побічні ефекти) (рівень обґрунтованості В) [130].

Стосовно первинної профілактики, то гіполіпідемічна терапія у поєднанні із зміною способу життя рекомендована для пацієнтів із високим ризиком ССП у найближчі 10 років (рівень обґрунтованості А). Вибір препарату, інтенсивність лікування й цілі терапії слід визначати з урахуванням характеристик пацієнта (рівень обґрунтованості А) [130].

Отже, вітчизняні медико-технологічні документи потребують перегляду та доповнення.

Динаміка доступності статинів в Україні та фармакоекономічні аспекти їх застосування вивчались Бездітко Н. В. та ін. [144], а також Євтушенко О. М. та ін. [145]. Проте статини не вивчались з погляду ДМ та як об'єкти урядової програми «Доступні ліки», що і зумовило актуальність наших досліджень.

Термін «нейропротекція» почали використовувати у 80–х рр. ХХ ст., коли було доведено, що у разі розвитку інсульту до загибелі нервових клітин призводить надмірне накопичення у клітинах кальцію [146]. Вона спрямована на захист нейронів від ушкоджувальної дії ішемії або геморагії, запобігання нейрональній смерті на клітинному й молекулярному рівнях або корекцію наслідків судинного ураження [147]. Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування, потенційні мішені для втручань охоплюють ефекти збуджуючих амінокислот, таких як глутамат (ексайтотоксичність), трансмембранні потоки кальцію, активацію протеаз в клітинах, апоптоз, дію вільних радикалів, запалення, а також відновлення мембран і нейромедіаторних систем. В експерименті при ІІ досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливі. Однак наразі жодна з цих речовин не має доведеної ефективності (поліпшення клінічно значущих результатів лікування ІІ) і не може бути рекомендована для клінічного використання поза межами наукових досліджень (рівень обґрунтованості А) [43, 113].

Тому сьогодні відсутні рекомендації щодо лікування гострого ІІ за допомогою нейропротективних засобів, а відтак, не існує також нейропротективної програми, яка продемонструвала б достовірне покращення результатів захворювання [50]. Це, зокрема, можна пояснити тим, що у проведених за останні десятиліття численних випробуваннях великої кількості ЛЗ із заявленою нейропротективною активністю ефективність більшості з них встановлена лише в експерименті на тваринах, натомість у клінічних випробуваннях вони виявили неефективність. Крім того, не всі потенційні нейропротектори були безпечними – в деяких дослідженнях результати в групі

активного лікування були гіршими, ніж у контрольній групі, або частота небажаних подій виявилася неприпустимою [148].

ГІ, як було сказано вище, є найбільш руйнівним типом інсульту, що вірогідно частіше призводить до смертності та тяжкої інвалідизації. Основними причинами розвитку ГІ є АГ, амілоїдна ангіопатія, артеріальні аневризми та артеріо-венозні мальформації ГМ, коагулопатії, ангіїти, частіше внаслідок зловживання наркотичними засобами та алкоголем, тривала АКТ та інші [30].

Як вказують розробники адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Геморагічний інсульт. Спонтанний внутрішньомозковий крововилив», методологічні підходи у визначенні найбільш ефективної тактики лікування ГІ, на відміну від досягнень у лікуванні ІІ, до теперішнього часу не набули бажаної одностайності. Тому виконання рекомендацій на засадах ДМ має велике значення у зниженні смертності та інвалідизації внаслідок цієї патології [30].

Оскільки базові порушення системи згортання крові можуть бути причиною ВМК, багато наукових досліджень були присвячені вивченню питань корекції гемостазу при ВМК [149 – 161]. У пацієнтів з гострим ВМК АТ часто і досить значно підвищений, ніж у пацієнтів з ІІ. Систолічний АТ вище 140 мм – 150 мм рт. ст. протягом 12 год після ВМК пов'язаний з більш ніж удвічі вищим ризиком наступної смерті або залежності [162, 163]. Обґрунтування та розробка принципів антигіпертензивної терапії при гострому ВМК проводились С. S. Anderson та ін. [164 – 166], А. I. Qureshi та ін. [167 – 169], Sh. Gong та ін. [170], А. C. Leasure та ін. [171].

Лікування пацієнтів з ГІ включає: базисну терапію; специфічну (диференційовану) терапію у тому числі й інтенсивну терапію пацієнтів, які перебувають в критичному стані, а також хірургічне лікування [54].

**Базисна терапія** ГІ спрямована на стабілізацію життєвих функцій. Вона включає корекцію порушень дихання та функцій серцево-судинної системи, корекцію внутрішньочерепної гіпертензії, нормалізацію водно-електролітного балансу і температури тіла, призначення протиепілептичних ЛЗ пацієнтам із

судомними нападами [30, 32].

**Специфічна терапія** ГІ передбачає виконання наступних дій:

1. Контроль порушень коагуляційних властивостей крові.
2. Корекцію гемостазу в пацієнтів, що приймали АК й АА та мають підвищене міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – їх відміна, з наступним введенням препаратів вітаміну К внутрішньовенно, концентрату протромбінового комплексу, свіжозамороженої плазми.

2.1. Лежачим хворим з 1 – 4 дня призначати низькомолекулярний (у профілактичних дозах) або нефракціонований гепарин у низьких дозах (5000 ОД п/ш кожні 8 – 12 год.) – при умові зупинки ВМК, що підтверджується відсутністю збільшення розмірів гематоми за даними комп'ютерної томографії.

2.2. Пацієнтам з високим ризиком тромбоемболії (наявність ФП постійної чи персистуючої форми у пацієнтів віком старше 60 років, з супутнім ЦД, АГ, серцевою недостатністю) відновити прийом варфарину з 7 – 14 дня – при відсутності діагностованого джерела кровотечі (аневризма, артеріовенозна мальформація).

2.3. Для профілактики венозної тромбоемболії та ТГВ – носіння еластичних панчіх у комплексі з пневматичною компресією [54].

3. Для корекції внутрішньочерепної гіпертензії проводиться:

- Моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ);
- Адекватна респіраторна підтримка;
- Введення гіпертонічних сольових розчинів, осмодіуретиків;
- Встановлення вентрикулярного лікворного дренажу при

внутрішньошлуночковому крововиливі та інше [54].

4. Профілактика і лікування вторинного артеріального вазоспазму в разі аСАК [32, 54, 172].

**Інтенсивна терапія** хворих з ГІ передбачає реалізацію наступних дій: проведення інтенсивної терапії у пацієнтів, які перебувають у коматозному стані; діагностику внутрішньочерепної гіпертензії (при можливості інвазивний моніторинг ВЧТ); корекцію внутрішньочерепної гіпертензії; діагностику

вазоспазму при САК; лікування вазоспазму при САК; анестезіологічне забезпечення при хірургічному лікуванні; контроль та корекцію параметрів гемодинаміки; гемодинамічну та вентиляційну підтримку у періопераційному періоді; підтримання респіраторної функції та респіраторна підтримка; підтримання нормоволемії (контроль за добовим балансом рідини, центрального венозного тиску (ЦВТ), неінвазивні та малоінвазивні методи контролю центральної гемодинаміки); підтримання нормоглікемії (у хворих на ЦД доцільно підтримувати незначну гіперглікемію); повноцінне якісне харчування (частіше через назогастральний зонд) – 3000-3500 ккал на добу [54].

Медикаментозна профілактика та корекція виявлених факторів ризику, яка була розпочата відразу після судинної події, може знизити частоту розвитку повторного інсульту, інвалідизацію і смертність. До медикаментозних методів профілактики повторного інсульту відносяться: контроль рівня глюкози (за допомогою дієти та підбору антидіабетичних ЛЗ; контроль АТ (рекомендований рівень АТ – не більше 140/80 мм рт. ст., а у пацієнтів з супутнім ЦД – не більше 130/80 мм рт. ст.; за наявності показів практично всім пацієнтам з ГІ перед виписуванням з лікарні мають бути призначені антигіпертензивні ЛЗ; пацієнтам, які мають високий та дуже високий ризик ССЗ та порушення обміну холестерину (загальний холестерин  $> 5,0$  ммоль/л та холестерин ліпопротеїдів низької щільності  $> 3,0$  ммоль/л), яке не піддається немедикаментозній корекції, для фармакологічної корекції гіперхолестеринемії можливе призначення статинів за індивідуальним режимом [54].

Статини слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із попереднім спонтанним ВМК (рівень обґрунтованості С). Крім того, у пацієнтів із ГІ слід уникати високих доз статинів (рівень обґрунтованості А). У підгрупі пацієнтів із лобарним крововиливом, пов'язаним із церебральною амілоїдною ангіопатією, статини, можливо, слід призначати за особливими показаннями (рівень обґрунтованості С) [130].

АТ слід контролювати у всіх хворих на ВМК (клас І; рівень обґрунтованості А). Заходи щодо контролю АТ слід починати одразу після початку ВМК (клас І;

рівень доказовості А) [173].

З огляду на сказане вище доцільно провести аналіз споживання ЛЗ при ГІ.

Далі нами розглянуто місце та роль ДМ у призначеннях ЛЗ при ГПМК.

Нині проблема вибору ЛЗ чи медичної технології з доведеною ефективністю набуває особливої актуальності. Це стало рушієм виникнення такого напрямку знань, як ДМ. Вперше термін “доказова медицина” був запропонований у 1990 р. групою науковців університету Мак-Мастера (місто Гамільтон, провінція Онтаріо, Канада). ДМ (медицина, що базується на доказах; науково обґрунтована медична практика; англ. evidence-based medicine) – підхід до медичної практики, при якому рішення щодо застосування профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів приймаються на підставі наявних доказів їх ефективності та безпеки, а такі докази піддаються пошуку, порівнянню, узагальненню та широкому розповсюдженню для використання в інтересах хворих [174].

Дані ДМ повинні слугувати підґрунтям для стандартизації медичних технологій у нашій країні, що задекларовано в Концепції управління якістю МД [175] та Галузевій програмі стандартизації МД [176]. Це, своєю чергою, дасть можливість підвищити якість МД та ефективно використовувати ресурси.

Важливу роль у ДМ відіграє доступне та якісне інформаційне забезпечення, що слугує основою для прийняття раціональних рішень – від призначення індивідуальної терапії до розроблення ефективних технологій та державних програм в охороні здоров'я [177, 178], адже ВООЗ вважає інформацію “системним елементом глобальної політики в охороні здоров'я” [179]. Однією із сучасних форм інформаційного забезпечення ДМ є комп'ютерні бази даних (БД), які представлені сотнями сайтів [177]. Найбільш відомою мета базою даних ДМ є бібліотека Кокранівського співробітництва [180]. Однією із частин Кокранівського співробітництва з серпня 1993 р. є Кокранівська група інсульту (Cochrane Stroke Group) [181]. Вона володіє базою даних досліджень в області інсульту (Database of Research in Stroke, DORIS) [182]. БД DORIS містить понад 26 тисяч посилань на кокранівські (КО), СО, МА, РКД та контрольовані клінічні випробування, зібрані Кокранівською групою інсульту.

Іншими потужними БД ДМ є Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM), з її електронно-пошуковою системою PubMed [183], яка розроблена та підтримується Національним Центром з Біотехнологічної Інформації (NCBI), а також комп'ютерний ресурс TRIP (Turning Research Into Practice – перетворення досліджень у практику) [184].

Згідно з принципами ДМ найвищу якісну інформацію містять СО [185]. Одним із різновидів СО є МА, тобто кількісне об'єднання результатів окремих клінічних досліджень [186]. Їм притаманний найвищий рівень доказів ефективності. Далі по спадній ідуть докази, отримані у проспективних РКД; докази, отримані у великих проспективних, але нерандомізованих дослідженнях; докази, отримані в ретроспективних нерандомізованих дослідженнях на великій групі хворих; докази, отримані в дослідженнях на обмеженому числі хворих; докази, отримані на окремих хворих [187].

Лікування різних типів інсульту та його вторинну профілактику з погляду доказової медицини описували у 2003 р. І. Д. Стулін та ін. [188]. Адонкіною В. Ю. проведено аналіз доказів ефективності ЛЗ, призначених для профілактики та лікування ПМК [18]. Сідякіною І. В. та ін. зроблено огляд РКД та МА стосовно застосування інноваційних технологій (апаратної вертикалізації; роботизованої механотерапії; біологічного зворотного зв'язку; віртуальної реальності; транскраніальної магнітної стимуляції – для центрального геміпарезу, для порушень мови та односторонньої просторової агнозії; транскраніальної електростимуляції; електроміостимуляції; методи дистанційної реабілітації) в нейрореабілітації. Вказані інноваційні технології є перспективними в нейрореабілітації, але для їх індивідуалізованого використання необхідні подальші дослідження [189].

Враховуючи викладене вище, актуальним є аналіз сучасних джерел високих рівнів доказовості стосовно тромболітичної, антитромботичної (ААТ і АКТ) та терапії статинами при ГПМК.

### **1.3 Основні напрямки фармакоепідеміологічних, маркетингових, економічних та фармакоекономічних досліджень лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу**

У наукових дослідженнях, пов'язаних з використанням ЛЗ при ГПМК сьогодні найчастіше використовуються клініко-економічний, фармакоекономічний та маркетинговий аналізи ЛЗ.

Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих з ІІ за період 2007 – 2012 рр. було проведено на прикладі пацієнтів неврологічного відділення багатoproфільної клінічної лікарні м. Харкова. Здійснено частотний, ABC– та VEN – аналізи призначених ЛЗ [19]. Крім того, проведено дослідження споживання ЛЗ, що використовувались для лікування ІІ [190]. Проведено аналіз споживання нейропротективних ЛЗ, що використовуються в Україні для лікування ІІ [191].

У 2013 р. проф. Котвіцькою А. А. та Лобовою І. О. здійснено дослідження відповідності ФТ хворих з ІІ сучасним стандартам лікування [192]. Проф. Парій В. Д. та Шуляк В. І. досліджували відповідність МД пацієнтам із гострим ІІ до тверджень зарубіжних клінічних настанов у ЗОЗ вторинного рівня Житомирської області [22].

Методологія фармакоекономічного аналізу, обґрунтована проф. Заліською О. М. [193], знайшла апробацію та розвиток в наукових розробках, пов'язаних із використанням ЛЗ при ГПМК, виконаних під керівництвом проф. Яковлевої Л. В., проф. Котвіцької А. А. та ін. Зокрема, проведено комплексну фармакоекономічну оцінку ФТ ІІ, проаналізовано продуктову та цінову кон'юнктуру ринку ЛЗ нейропротективної дії, обґрунтовано методику визначення потреби в нейропротекторах, розроблено методичні засади ефективного формування асортименту ЛЗ на промисловому фармацевтичному підприємстві [20], здійснено фармакоекономічну оцінку схем нейропротективної терапії хворих з гострим ІІ за методом аналізу «витрати – ефективність» та показником загального економічного збитку у зв'язку з хворобою [194, 195].



Проф. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю. та Терентьєва Ю. К. проводили фармакоекономічну оцінку використання АА клопідогрелю у порівнянні з АСК у хворих з атеросклерозом судин з перенесеним ІІ, ІМ та ураженням периферичних артерій для профілактики гострого ІІ та серцево-судинної смертності [196]. Здійснено ABC–, VEN– та частотний аналіз ФТ хворих з ГПМК у неврологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Донецька [23]. Адонкіною В. Ю. здійснено огляд фармацевтичного ринку антигіпертензивних, антитромботичних та нейропротективних ЛЗ; проаналізована динаміка споживання ЛЗ для профілактики і терапії хворих на ПМК протягом 2008 – 2013 рр. у кількості упаковок, грошовому еквіваленті та в DDDs/1000/день; проведена оцінка раціональності терапії та витрат на основі результатів інтегрованого ABC/VEN/частотного аналізу лікарських призначень хворим з ПМК і фармакоекономічного аналізу схем профілактики та лікування ПМК [18].

Українськими дослідниками проведено аналіз асортименту ЛЗ нейропротективної дії [197,198]; позиціонування ноотропних ЛЗ на національному ринку [7]; дослідження асортименту антитромботичних ЛЗ упродовж 2009 – 2011 рр. [199], а також аналіз споживання у 2006 – 2008 рр. деяких груп антигіпертензивних ЛЗ (іАПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II), які використовуються для лікування АГ і запобігання розвитку інсульту [18]. Здійснено аналіз асортименту антигіпертензивних ЛЗ, що представлені на фармацевтичних ринках України та Польщі [9], інфузійних розчинів на фармацевтичному ринку України [200], а також асортименту ЛЗ для лікування ССЗ у програмі «Доступні ліки» [10].

З огляду на сказане вище, нами було заплановано провести мультифакторний аналіз споживання ЛЗ при ГПМК у 3ОЗст. (частотний (FMR), ABC–, VEN (VED)–, ATC/DDD та DU 90 % аналізи), а також здійснити фармакоекономічну оцінку подвійної АТТ при гострому малому ІІ, оскільки за останні п'ять років такі дослідження не проводились, про що свідчить відсутність публікацій в доступних джерелах літератури. На цьому ж етапі передбачалось провести оцінку АА та статинів з погляду соціальної фармації у рамках реалізації

урядової програми “Доступні ліки”.

Система забезпечення доступності ЛЗ, на думку Мнушко З. М. та Тіманюк І. В., повинна розглядатися на трьох рівнях – державному, регіональному та окремого підприємства [13]. Відомо, що одним з основних інструментів підвищення доступності ЛЗ для населення України, запровадження економічно обґрунтованих механізмів формування цін на них, подальшого вдосконалення політики закупівель ЛЗ, а також раціонального використання бюджетних коштів на їх закупівлю є створення та постійне функціонування системи моніторингу цін на ЛЗ, яка включала б моніторинг цін виробників та постачальників, динаміки світових цін та порівняння їх з цінами на ЛЗ в Україні, митної вартості ЛЗ, показників їх доступності для населення тощо [201]. Методики, які існують на сьогодні, стосуються аналізу динаміки та варіювання оптово-відпускних, закупівельних і РЦ на ЛЗ та ґрунтуються на встановленні індексів цих цін або інших показників (коефіцієнта ліквідності, адекватності платоспроможності тощо). Зокрема, створено та опрацьовано методику проведення моніторингу системи цін, яка дозволяє контролювати динаміку та варіювання цін на ЛЗ, визначати торговельну надбавку аптечних закладів та доступність ЛЗ для населення [202]. Розроблено методику проведення експертизи та державної реєстрації цін виробників основних ЛЗ з використанням Пд ЛЗ [203]. Проведено моніторинг цін на ЛЗ, які закуповуються бюджетними ЗОЗ [204].

Для моніторингу цін на ЛЗ використовують коефіцієнти ліквідності ціни та адекватності платоспроможності [205]. Для визначення Пд ЛЗ запропонована методика, яка передбачає урахування індексу зміни середньої заробітної плати за певний період та індексу зміни ціни за цей же період [206]. Інша методика визначення Пд ЛЗ, запропонована Галій Л. В., враховує індекс зміни середньої заробітної плати за визначений період; зведений індекс цін на основні ЛЗ за той же період; мінімальну заробітну плату в країні та прожитковий мінімум в досліджуваній період [203]. Кубарєвою І. В. розроблено методику формування системи референтних цін на основні ЛЗ як непрямого методу державного

регулювання ціноутворення у фармації [207]. Косяченком К. Л., Немченко А. С. та ін. розроблено науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на ЛЗ, що закуповують за державними цільовими програмами. Зокрема, запропоновано порядок моніторингу цін і Під цих ЛЗ, що дозволить визначати динаміку цін, їх варіацію на внутрішньому ринку (за допомогою коефіцієнта відповідності внутрішнім цінам) і в порівнянні з міжнародними цінами (за допомогою коефіцієнта відповідності зовнішнім цінам). Для визначення рівня економічної доступності ЛЗ, які придбають за державними програмами, запропоновані показники адекватності соціального захисту та адекватності бюджетного фінансування, при визначенні яких враховуються обсяги державних гарантій, бюджетного фінансування та потреб в ЛЗ за окремими державними програмами [11]. Параметром, який характеризує доступність ЛЗ для малозабезпечених верств населення, у т.ч. безробітних, пенсіонерів, пільгового контингенту населення тощо слугує показник адекватності соціального захисту або соціальної доступності, який враховує груповий індекс ОВЦ на ЛЗ; мінімальну заробітну плату і прожитковий мінімум у країні [11, 207, 208].

З жовтня 2011 р. з метою запровадження проведення моніторингу цін на ЛЗ і медичних виробів (МВ), що купуються коштом державного та місцевих бюджетів наказом МОЗ України № 722 від 31.10.2011 р. [209] відповідальним за проведення такого моніторингу призначено ДП "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України".

На основі методологічної бази, описаної вище, Адонкіною В. Ю. та Міщенко О. Я. здійснено оцінку економічної доступності антитромботичної терапії ІІ [21], Котвіцькою А. А. та Лобовою І. О. проведено аналіз цінових характеристик (закупівельних цін, коефіцієнтів ліквідності ціни, адекватності платоспроможності та доступності) нейропротекторів на фармацевтичному ринку України [210]. Крім того, проведено порівняльний аналіз цінових характеристик нейропротекторів на фармацевтичних ринках України та Росії [211]. Адонкіною В. Ю. здійснено науково-практичне обґрунтування

оптимізації витрат на ЛЗ для профілактики та лікування ПМК. Зокрема, проведено оцінку економічної доступності антигіпертензивних, антитромботичних та нейропротективних ЛЗ для профілактики і терапії хворих на ПМК [18], досліджено економічну доступність ЛЗ нейропротективної дії (за коефіцієнтом адекватності платоспроможності населення та Пд) упродовж 2009 – 2011 рр. [197, 198], здійснено оцінку показників економічної доступності антитромботичних ЛЗ за коефіцієнтом адекватності платоспроможності та коефіцієнтом доступності ЛЗ [199]. Показник адекватності платоспроможності використовували для оцінки економічної доступності статинотерапії [144]. Проведено аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку АА, котрі мають найбільший попит серед населення в запорізькому регіоні [212].

Попри значну кількість досліджень в описаному вище напрямку, моніторинг оптово-відпускних цін (ОВЦ) на окремі ЛЗ щодо міжнародних рекомендованих цін ВООЗ шляхом розрахунку коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін не проводився, що зумовило необхідність розробки відповідної методики та її апробації на прикладі ЛЗ для ФТ ІІ.

Як відомо, при дослідженнях ЛЗ, призначених для ФТ різних захворювань, широко використовується метод експертних оцінок. Його застосовано для експертної оцінки використання нейропротекторів при лікуванні ІІ [213], а також для дослідження можливостей підвищення ефективності лікування та ранньої реабілітації хворих з МІ в одному із регіонів України з розробкою схем проведення лікувально – профілактичних заходів, спрямованих на зменшення смертності та інвалідності [214]. Зважаючи на зазначене, одним з напрямків нашого дослідження була експертна оцінка (у динаміці) ЛЗ, які призначені для ФТ ІІ, оскільки таке дослідження не проводилось раніше.

#### **1.4 Оцінка якості медичної допомоги, пов'язаної з використанням лікарських засобів, та якості життя хворих, котрі перенесли гострі порушення мозкового кровообігу**

Основні принципи реформ у галузі охорони здоров'я для країн Європи окреслені Люблянською Хартією (1996), розробленою під егідою Європейського регіонального бюро ВООЗ. Згідно з цим документом безперервне покращення якості МД та підвищення її ефективності вважається одним із головних принципів вдосконалення системи охорони здоров'я [215]. ВООЗ визначає якість МД як сукупність характеристик, які підтверджують відповідність наданої МД потребам пацієнта (населення), його очікуванням, сучасному рівню медичної науки та технології [216]. Кількісна оцінка якості МД є складним та кропітким процесом [43].

Згідно з Концепцією управління якістю МД у галузі охорони здоров'я в Україні проголошено принцип безперервного підвищення якості. При цьому цілеспрямований вплив на якість та ефективність МД потребує розробки індикаторів якості (ІЯ) (як статистичних показників, так і показників, отриманих під час експертної оцінки), які б дозволяли забезпечити об'єктивне оцінювання, моніторинг та конкретне визначення проблем забезпечення якості [175]. Її здійснюють шляхом визначення та використання різних критеріїв, які характеризують три базові компоненти МД: структуру, процес та результати лікування [217], тобто клінічних індикаторів якості (КІЯ) [218]. КІЯ МД – кількісний або якісний показник, відносно якого існують докази чи консенсус щодо його безпосереднього впливу на якість МД [218]. Крім того, сьогодні усе частіше використовують індикатори економічної ефективності, які об'єднують витрати та результати лікування [43]. КІЯ МД можуть бути загальними та специфічними. Перші вимірюють аспекти надання МД, які мають відношення до більшості пацієнтів (наприклад, частка спеціалістів щодо інших лікарів, стаціонарна смертність тощо). Специфічні КІЯ вимірюють окремі аспекти лікування, які пов'язані з конкретними захворюваннями [218]. Це особливо

важливо, адже рівень нозологічної форми хвороби є основою вертикально інтегрованої системи ІЯ на всіх рівнях МД [219, 220].

КІЯ описані та розміщені на порталах: Агенції з досліджень та якості в охороні здоров'я США (Healthcare Research and Quality (AHRQ) Quality Indicators <https://www.qualityindicators.ahrq.gov/>); Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (National Health Service (NHS) Digital Indicator Portal, <https://indicators.hscic.gov.uk/webview/>); Канадського Інституту медичної інформації (Canadian Institute for Health Information (CIHI) Health indicators, <https://www.cihi.ca/en/health-system-performance/performance-reporting/indicators>); Австралійської комісії з питань безпеки та якості в охороні здоров'я (Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/indicators/>).

Процес визначення специфічних КІЯ процесу МД при ІІ характеризується своїм шляхом еволюції. Зокрема, у 2000 р. робоча група з інсульту Американської асоціації серця запропонувала ІЯ щодо структури, процесу та результату в шести найважливіших напрямках лікування ІІ: організація допомоги, діагностика, збереження нервової тканини, запобігання ускладненням, початок вторинної профілактики та відновлення функцій [221].

Проект European Implementation Score (EIS), який започатковано у 2006 р., спрямований на вивчення ІЯ МД при ІІ у шести країнах Європи (Бельгія, Велика Британія, Німеччина, Швеція, Іспанія та Шотландія) [222]. Виявлено 123 ІЯ, що використовуються для оцінки якості МД при ІІ (91 ІЯ пов'язаний із процесом; 24 – з результатами, а 8 – зі структурою). Встановлено, що існують відмінності в ІЯ, які застосовуються, як на регіональному, так і національному рівнях [223].

Разом із тим, поновлюване дослідження (Проект “Індикатори якості медичних послуг, що надаються” [224]), у якому беруть участь країни Організації економічного співробітництва та розвитку (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), дозволило визначити набір КІЯ, які є досить надійними та можуть використовуватися для порівняння якості МД в різних країнах, тобто на них не впливають особливості конкретної країни. Серед них один КІЯ

пов'язаний з інсультом та стосується результатів лікування. Таким ІЯ є внутрішньолікарняна летальність протягом 30-ти днів після госпіталізації з діагнозом “інсульт” [224, 225].

У 2010 р. Консенсус низки провідних організацій США, що займаються питаннями якості МД, запропонував 10 найважливіших КІЯ процесу МД при ІІ [226; 227]. Серед них шість ІЯ пов'язані з призначенням ЛЗ (табл. 1.3).

*Таблиця 1.3*

**Найважливіші КІЯ процесу МД при ІІ в частині використання ЛЗ**

| <b>КІЯ</b>                                                                             | <b>Його сутність</b>                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Проведення тромболітичної терапії.                                                   | Частка хворих, які були доставлені в ЗОЗст протягом перших 2 год. після появи ознак інсульту (з моменту, коли востаннє не мали ознак інсульту) і яким введено боліос альтеплази протягом 3 год. від початку захворювання. |
| 2.Профілактика тромбозу глибоких вен та його ускладнень.                               | Частка неспроможних ходити хворих з інсультом, у яких профілактику тромбозу глибоких вен та його ускладнень було призначено до закінчення 2-го дня перебування в ЗОЗст.                                                   |
| 3.Призначення антитромботичних засобів протягом перших 2 днів лікування                | Частка хворих, яким антитромботичні засоби (АА або АК) було призначено до закінчення 2-го дня перебування в ЗОЗст.                                                                                                        |
| 4.Призначення антитромботичних засобів на час виписки із ЗОЗст.                        | Частка хворих, які не мали протипоказань та яким на момент виписки з лікарні були призначені антитромботичні засоби (АА або АК).                                                                                          |
| 5.Призначення антикоагулянтів хворим з фібриляцією передсердь на час виписки із ЗОЗст. | Частка хворих з фібриляцією передсердь, які не мали протипоказань та яким на момент виписки із ЗОЗст були призначені пероральні АК.                                                                                       |
| 6.Призначення ліпідознижуючих засобів на час виписки із ЗОЗст.                         | Частка хворих, яким на момент виписки із ЗОЗст були призначені ліпідознижуючі засоби (зазвичай статини).                                                                                                                  |

Розробка ІЯ МД та впровадження процесу аудиту для забезпечення покращення якості надання МД є одним із важливих завдань сучасної охорони здоров'я, що задекларовано у Галузевій програмі стандартизації МД на період до 2020 р. [176].

Сучасні вітчизняні медико-технологічні документи, які регламентують порядок та особливості МД при ІІ, констатують, що всі ЗОЗ, які надають допомогу хворим на інсульт, мають брати участь у заходах із підвищення якості МД, включаючи оцінювання за КІЯ та аудит. Для цього слід використовувати низку КІЯ, що найбільше впливають на результати лікування та узгоджені з національними стандартами надання МД хворим на інсульт [43].

Отже, уніфікований клінічний протокол МД «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» описує та наводить алгоритм розрахунку 7 КІЯ, а саме:

1-й КІЯ: Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря локального протоколу ведення пацієнта з ІІ.

2-й КІЯ: Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.

3-й КІЯ: Відсоток пацієнтів, які отримали МД в ЗОЗст. впродовж звітного періоду.

4-й КІЯ: Відсоток пацієнтів, у яких не було повторного інсульту впродовж одного року.

5-й КІЯ: Відсоток пацієнтів, які були доставлені до ЗОЗст не пізніше ніж через 4,5 години з моменту появи симптомів інсульту.

6-й КІЯ: Наявність у ЗОЗ локального протоколу надання МД пацієнту з підозрою на ІІ у «період вікна терапевтичних можливостей» на догоспітальному та стаціонарному етапах МД в цьому ЗОЗ.

7-й КІЯ: Загальна кількість пацієнтів, яким була надана спеціалізована МД у вигляді системного тромболітичного лікування з використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rtPA) [52].

В іншому документі, а саме адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих з гострим ішемічним інсультом та ТІА» згадуються 6 КІЯ, які пов'язані із використанням ЛЗ та наведені у табл. 1.3, проте не створені паспорти цих ІЯ та не розроблена методика їх розрахунку [43, 52].



КІЯ не використовуються для прямих формальних порівнянь та оцінок діяльності різних ЗОЗ, оскільки різниця в значеннях ІЯ може бути спричинена відмінностями в складі пацієнтів, різницею вихідних даних, статистичними чинниками, не пов'язаними безпосередньо з якістю МД, що надається [228]. Вони призначені для підвищення якості МД в конкретному ЗОЗ, а не самих значень ІЯ. Вони безпосередньо не вимірюють якість, а слугують вказівниками для ідентифікації можливих проблем та/чи можливостей удосконалення якості [225]. Тому, на підставі опрацювання світових та вітчизняних медико-технологічних документів і наукових літературних джерел доцільно здійснити проектування КІЯ при ІІ, пов'язаних із використанням ЛЗ, та запропонувати методологію їх розрахунку.

Загальновідомо, що кінцевою метою соціально-економічного розвитку кожної держави є підвищення добробуту своїх громадян. Узагальненим показником, який найповніше відображав би реальний соціально-економічний, політичний, культурний тощо стан суспільства, а також враховував би значення суб'єктивних оцінок окремої особи чи соціальних груп людей щодо різних сторін життєдіяльності є ЯЖ [229]. Поняття ЯЖ тісно пов'язане із здоров'ям, тобто станом повного фізичного, соціального та психічного благополуччя людини, а не просто відсутністю хвороби [230].

Термін ЯЖ у медицині вперше з'явився у 1920 р. Існує низка дефініцій ЯЖ, які пов'язані зі здоров'ям та захворюванням, зокрема: ЯЖ – це адекватність психосоматичного стану індивіда його соціальному статусу [231]; це задоволеність від психосоціальної та інших форм діяльності в умовах обмежень, пов'язаних із захворюванням [232]; це ступінь задоволення людських потреб [233]; це відповідність бажань можливостям, які лімітовані захворюванням (визначення Р.В. Jones – автора питальника ЯЖ з лікарні святого Георгія (SGRQ), Велика Британія) [234]; це індивідуальне співвідношення цілей людини в суспільстві, її планів та можливостей і місця в житті суспільства в контексті культури і систем цінностей цього суспільства [235]. Як видно, фундаментальними властивостями ЯЖ є багатокomпонентність та суб'єктивізм в оцінці [236]. Попри відсутність

єдиної дефініції поняття ЯЖ, існує чітке уявлення про його складові компоненти [236, 237]. Встановлено, що серед 15 найбільш важливих компонентів поняття ЯЖ відзначаються здоров'я та розуміння самого себе, а серед тих, що найбільше корелюють з ЯЖ в цілому – матеріальний комфорт, здоров'я та активний відпочинок [236, 238].

Поняття ЯЖ об'єднує показники не менш як чотирьох різних, які корелюють між собою, областей: *фізичної* (фізичне самопочуття – поєднання проявів здоров'я та/або хвороби); *функціональної* (функціональні можливості – здатність особи здійснювати діяльність, зумовлену його потребами, амбіціями та соціальною роллю); *емоційної* (емоційний стан двополярної направленості та, відповідно, протилежними результатами у вигляді добробуту або дистресу); *соціального статусу* (рівень суспільної та сімейної активності, комунікабельність тощо) [231].

Вимірювання ЯЖ проводиться двома способами: вивченням об'єктивних умов життя та суб'єктивних їх оцінок [236]. Технічно оцінка ЯЖ проводиться методом сумування рейтингів ретельно вибудованих взаємозв'язків стандартних питань та відповідей на них [236, 239]. Якщо орієнтуватися на технологію обчислення ЯЖ, то її можна визначити як інтегративний показник, що включає велику кількість фізичних та психологічних характеристик, які відображають у результаті здатність пацієнта адаптуватися до захворювання [236, 239]. Не дивлячись на певні труднощі, метод анкетування є одним з основних засобів контролю ефективності тривалої базисної терапії, яка проводиться хворим та їх соціальної адаптації у суспільстві [236, 240]. Зокрема, інструментами для вивчення ЯЖ слугують питальники (загальні та спеціальні) та візуально-аналогові шкали [241]. Відомо понад 50 наукових груп та інститутів, які займаються розробкою методів дослідження ЯЖ. Загалом зареєстровано понад 1000 загальних та спеціальних питальників [242, 243].

Координацію досліджень в галузі ЯЖ здійснюють такі міжнародні організації: ISOQOL – International Society for Quality of Life Research –

Міжнародне товариство дослідження ЯЖ (створене у 1994 р. і об'єднує експертів різних країн та має 3 представництва: американське, азійське та російське) [242]; MAPI Research Institute – Міжнародний інститут дослідження ЯЖ (Ліон, Франція).

Кількість інструментів для дослідження ЯЖ постійно зростає. Зокрема, Інтернет-база PROQOLID (Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database – база даних інструментів для дослідження ЯЖ) налічує сьогодні більш ніж 900 питальників [244]. Ресурс був створений у 2002 р. компанією Mapi Research Trust – неприбутковою організацією з метою полегшення доступу до інформації та інструментів для дослідження ЯЖ [245]. Проте вибір будь-якого окремого інструмента залежить від конкретних цілей і обмежень цього дослідження [246].

Оцінка ЯЖ пацієнтів з різними формами та періодами ГПМК була об'єктом низки наукових досліджень. ЯЖ хворих у гострому періоді інсульту вивчали Соколова Л. І. та ін. (вплив клініко-демографічних показників на ЯЖ хворих [247], а також Бельська Г. М. та ін. (оцінка психоемоційного статусу та ЯЖ пацієнтів [248]). Вивчено динаміку функціонального відновлення і показників ЯЖ у хворих з ІІ на фоні АГ різних ступенів тяжкості [249]. Голик В. А. та ін. досліджено ступінь впливу різних видів обмеження життєдіяльності на ЯЖ інвалідів унаслідок МІ [250]. Масютіна С. М. досліджувала ЯЖ та психологічний статус хворих, які перенесли інсульт у молодому віці [251]. Пантелєєнко Л. В. здійснено оцінку впливу супутньої ФП на показники ЯЖ хворих у гострий період та через 6 і 12 міс після перенесеного ІІ [252]. Солонець І. Л. та ін. проведено оцінку показників ЯЖ хворих, які перенесли МІ, до і після курсу реабілітаційної терапії [253]. Шахпароною Н. В. вивчено та встановлено вплив на ЯЖ хворих, які перенесли інсульт таких факторів, як стать, вік, характер інсульту, локалізація і розміри вогнища ураження, наявність емоційно-вольових (депресія, тривога) і когнітивних порушень [254]. ЯЖ пацієнтів після перенесеного МІ вивчали також Пулик О. Р. та ін. Встановлено, що вона є нижчою, ніж у пацієнтів з іншими неврологічними

захворюваннями як за фізичною, так і психічною компонентою здоров'я [255]. Салій М. І. та Шкробот С. І. вивчали ЯЖ у пацієнтів з лакунарним ІІ та встановили, що ЯЖ таких хворих нижча за показники популяційної норми [256].

Метою останнього етапу нашого дослідження був аналіз ЯЖ осіб літнього віку, що проживають у геріатричному пансіонаті, та які перенесли ГПМК, оскільки такі дослідження не проводились.

Важливим напрямком оптимізації МД та ФД різних категорій хворих є моделювання, яким займались Гадяк І. В. та Громовик Б. П. [8], Кривов'яз О. В. [12], Трохимчук В. В. та ін. [15], Єремєєва Т. В. [257].

Зважаючи на відсутність висвітлення проблемних питань МЗ хворих з ГПМК, актуальним є створення концептуальної моделі такого забезпечення з акцентом на якість МД, пов'язаної з використанням ЛЗ.

МЗ – це складова фармацевтичного забезпечення, яка стосується організаційно-правових, медико-фармацевтичних і соціально-економічних заходів, спрямованих на забезпечення лікувального процесу в стаціонарних умовах шляхом раціонального вибору асортименту ЛЗ, його використання, підвищення ефективності ФТ при мінімізації економічних затрат.

Фармацевтичне забезпечення ЗОЗ – значно ширший термін, бо окрім зазначеного вище включає ще забезпечення контролю якості та належних умов зберігання як ЛЗ, так і медичних виробів у ЗОЗ, а також оптимізацію надання професійної інформації для медичних працівників та пацієнтів [258].

## **Висновки до розділу 1**

1. Проведено інформаційний пошук, проаналізовано та систематизовано дані доступних релевантних інформаційних потоків щодо медико-демографічних та соціально-економічних характеристик ГПМК у світі та в Україні. Виявлено, що ГПМК та найважчий їх прояв – МІ – є важливою медико-соціальною проблемою

сучасності, адже серед 34-х країн Європи у 2015 р. Україна посідала перше місце за поширеністю, друге – за захворюваністю та п'яте – за смертністю від інсульту. Крім того, ГПМК є провідною причиною інвалідності населення працездатного віку внаслідок нервових хвороб. МІ належать до дороговартісних захворювань: інсульт в ЄС оцінюється в 45 млрд євро, включаючи прямі та непрямі витрати на надання МД та втрату продуктивності.

2. З'ясовано, що надання МД пацієнтам з ГПМК в Україні регламентується комплексом медико-технологічних документів, які, на основі доказових даних, описують підходи до діагностики, лікування, реабілітації та профілактики цього захворювання.

3. Обґрунтовано доцільність проведення досліджень, мета яких:

- вивчення клінічної епідеміології ГПМК на прикладі ЗОЗст. різних рівнів надання МД (міська, ЦРЛ та ЗОЗ обласного рівня);
- узагальнення методологічних підходів до аналізу споживання ЛЗ та вивчення споживання і проведення фармакоекономічної оцінки окремих груп ЛЗ на прикладі ГПМК;
- розробка методики моніторингу ОВЦ на окремі ЛЗ щодо міжнародних рекомендованих цін ВООЗ шляхом розрахунку коефіцієнтів світової мінімальної, медіанної та максимальної цін та її апробація на прикладі ЛЗ для ФТ ІІ;
- аналіз сучасних джерел високих рівнів доказовості стосовно тромболітичної, антитромботичної (антиагрегантної та антикоагулянтної) та терапії статинами при ГПМК;
- проведення експертної оцінки (у динаміці) ЛЗ, які призначені для ФТ ІІ;
- проєктування КІЯ при ІІ, пов'язаних із використанням ЛЗ, розробка методології та здійснення їх розрахунку;
- здійснення аналізу ЯЖ на прикладі окремої соціальної групи – осіб літнього віку, які перенесли ГПМК;
- створення концептуальної моделі МЗ хворих з ГПМК з акцентом на якість МД, пов'язаної з використанням ЛЗ.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Зіменковський А. Б. Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти: монографія. Львів: Ліга-Прес. 2014. 224 с.
2. Левицька О. Є., Громовик Б. П., Левицька О. Р., Парамош О. В. Фармацевтична допомога в геріатрії: прикладні аспекти: монографія. Львів: РАСТР-7, 2014. 154 с.
3. Левицька О. Р. Сучасні підходи до фармакотерапії ішемічного інсульту та доказова база використання лікарських засобів. *Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи* : матеріали Міжнародної науково-практичної Internet-конференції (Харків, 17-20 березня 2014 р.). МОЗ, НФаУ. Харків, 2014. С.396. URL: <http://socpharm.nfau.in.ua>

## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Обґрунтування об'єктів досліджень

Одними з основних завдань Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення ЛЗ на період до 2025 р. (Державна стратегія), затвердженої Постановою КМ України від 5 грудня 2018 р. № 1022, є: забезпечення доступності ЛЗ; належне фінансування системи забезпечення населення ЛЗ; підвищення рівня раціонального використання ЛЗ [259].

Раціональне використання ЛЗ передбачає уникнення проблем як недостатнього, так і надмірного призначення ЛЗ, недоцільного призначення, а також використання дороговартісних ЛЗ за наявності на ринку України дешевих альтернативних ЛЗ з однаковою ефективністю та рівнем безпеки. Воно спрямоване на те, щоб пацієнти застосовували ЛЗ відповідно до їх індивідуальних клінічних потреб, у необхідних дозуваннях протягом достатнього періоду часу і за найнижчою вартістю для них [259].

Завдання Державної стратегії віддзеркалюють і пріоритетні напрямки реалізації Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 рр. До останніх відносять: систематичний моніторинг МЗ населення України ЛЗ, який повинен включати: оцінку доступності основних ЛЗ на основі порівняння показників потреби у них з фактичним споживанням ЛЗ; розвиток формулярної системи; удосконалення механізмів фінансування закупівлі ЛЗ за бюджетні кошти; моніторинг цін та асортименту ЛЗ і МВ; впровадження системи реімбурсації тощо [260].

Передумовою виконання завдань, задекларованих у згаданих вище документах, є вивчення системи МЗ при різних нозологіях. Предметом нашого дослідження стали теоретичні та практичні аспекти організації МЗ хворих з ГПМК (зокрема з МІ), оскільки ця патологія відноситься до найбільш соціально

значущих та дороговартісних захворювань.

Методичні підходи дисертаційного дослідження базувались на чинних нормативно-правових документах з МЗ населення, постановах КМ України, наказах МОЗ України, медико-технологічних документах (уніфіковані клінічні протоколи, стандарти лікування, адаптовані клінічні настанови), які регламентують надання МД хворим з ГПМК, методичних рекомендаціях.

Об'єкти дисертаційного дослідження наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Об'єкти дисертаційного дослідження за розділами**

| Об'єкти дисертаційного дослідження |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                  | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Розділ 1                           | наукові публікації (234 джерела), медико-технологічні та нормативні документи (24 джерела)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Розділ 2                           | наукові публікації (42 джерела), медико-технологічні та нормативні документи (15 джерел), методичні рекомендації (9 джерел).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Розділ 3                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- МК стаціонарних хворих неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (ЛОКЛ) за 2007 р. (n = 1941, з них 305 – хворих з ГПМК) та за 2015 р. (n = 2358, з них 300 – хворих з ГПМК);</li> <li>- МК стаціонарних хворих 1 та 2 неврологічних відділень комунального некомерційного підприємства "Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги" м. Львова (КЛШМД м. Львова) за 2010 р. (n = 532, з них хворих з ГПМК – 371);</li> <li>- МК стаціонарних хворих неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства Буської районної ради "Буська центральна районна лікарня" (Львівська обл.) (Буська ЦРЛ) за 2009 р. (n = 73);</li> <li>- МК стаціонарних хворих неврологічного відділення КЛШМД м. Львова за 2012 р. з ГІ або віддаленими наслідками ураження судин ГМ після перенесеного ГІ (n = 50)</li> </ul> |
| Розділ 4                           | - наукові публікації (8 джерел), медико-технологічні та нормативні документи (5 джерел);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Розділ 4                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ЛЛП стаціонарних хворих із ГПМК або віддаленими наслідками ураження судин ГМ неврологічних відділень трьох ЗОЗст: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ЛОКЛ (236 ЛЛП за 2007 р. та 300 ЛЛП за 2015 р.),</li> <li>▪ КЛШМД м. Львова (371 ЛЛП за 2010 рік та 50 ЛЛП за 2012 р.)</li> <li>▪ Буської ЦРЛ (Львівська область) (73 ЛЛП за 2009 р.)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



| 1        | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Розділ 5 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- наукові публікації (20 джерел), медико-технологічні та нормативні документи (8 джерел);</li> <li>- Державний реєстр ЛЗ України [261, 262];</li> <li>- інформація з програмного комплексу «Аптека» та сайту <a href="https://tabletki.ua">https://tabletki.ua</a> щодо асортименту та мінімальних закупівельних цін (МЗЦ) та РЦ АА, статинів, альтеплази, теноктеплази, антигіпертензивних ЛЗ;</li> <li>- «Помаранчева книга» (Orange Book, OB) Управління з контролю якості харчових продуктів та ЛЗ (США) щодо біо- та терапевтичної еквівалентності ЛЗ [263];</li> <li>- протоколи Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ щодо біо- та терапевтичної еквівалентності ЛЗ [264];</li> <li>- «Rx index – Довідник еквівалентності лікарських засобів» (Україна) [265];</li> <li>- ЛЛП стаціонарних хворих із ГПМК або віддаленими наслідками ураження судин ГМ неврологічного відділення ЛОКЛ у 2007 (n=236) та 2015 (n=300) рр. стосовно призначень вітамінів групи В;</li> <li>- дані про ОВЦ на ЛЗ для лікування ІІ з Державного реєстру ОВЦ на ЛЗ станом на вересень 2011 р., березень 2012 р. та червень 2019 р. [266];</li> <li>- міжнародний показник цін на основні ЛЗ (International Drug Price Indicator Guide) організації «Науки управління для охорони здоров'я» [267];</li> <li>- е-ресурс Загальноєвропейської бази даних ЛЗ (Common European Drug Database – CEDD) [268];</li> <li>- перший - восьмий Реєстри урядової програми «Доступні ліки» [1 - [269, 270]; 2 - [271]; 3 - [272]; 4 - [273]; 5 - [274]; 6 - [275]; 7 - [276]; 8 - [277]</li> </ul> |
| Розділ 6 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- наукові публікації (23 джерела), медико-технологічні та нормативні документи (11 джерел);</li> <li>- БД ДМ DORIS (Database of Research in Stroke, DORIS – БД досліджень в області інсульту) [182] та Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM), з її електронно-пошуковою системою PubMed [183],</li> <li>- КО (18 джерел),</li> <li>- СО і МА (71 джерело) щодо ефективності та безпеки антитромботичних засобів і статинів при ГПМК;</li> <li>- результати РКД стосовно ефективності та безпеки застосування теноктеплази при ІІ (9 джерел).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| 1        | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Розділ 7 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- наукові публікації (8 джерел), медико-технологічні та нормативні документи (5 джерел), методичні рекомендації (3 джерела);</li> <li>- анкети експертної оцінки ЛЗ, призначених для ФТ ІІ (у 2010 р. – опитано 62, у 2013 р. – 70 лікарів ЗОЗ Львівської, Рівненської, Хмельницької, Тернопільської областей та м. Львова, а також співробітників кафедри неврології ЛНМУ імені Данила Галицького);</li> <li>- ДФ ЛЗ 1 – 11 випусків щодо включення/виключення ЛЗ для ФТ ГПМК [278 – 288];</li> <li>- Національний перелік основних ЛЗ (НП ОЛЗ) щодо наявних у ньому ЛЗ для ФТ ГПМК;</li> <li>- інформація з питальника SF-36 (опитано 96 осіб – мешканців комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський геріатричний пансіонат» (КЗ ЛОР «Львівський геріатричний пансіонат»). Серед них 29 хворих, які у різний період перенесли ГПМК)</li> </ul> |
| Розділ 8 | <ul style="list-style-type: none"> <li>-наукові публікації (6 джерел), медико-технологічні та нормативні документи (11 джерел), методичні рекомендації (1 джерело);</li> <li>- ЛЛП стаціонарних хворих неврологічного відділення ЛОКЛ з ІІ за 2015 рік (n=151)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.2 Методи дисертаційного дослідження

При проведенні дисертаційного дослідження використано загальнонаукові та конкретно-наукові методи наукового дослідження. Зокрема використано такі загальнонаукові методи:

- порівняння, аналізу та узагальнення – на усіх етапах дисертаційного дослідження;

- моделювання, тобто спосіб дослідження явищ і процесів, що ґрунтується на заміні реального об'єкта в дослідженні абстрактним [289] – при опрацюванні моделі МЗ хворих з ГПМК та моделі управління якістю МД хворим з ГПМК з погляду застосування ЛЗ. Для цього використали запозичену із загального менеджменту та адаптовану до мети нашого дослідження концепцію комплексного управління якістю, сформульовану у 1957 р. Армандом Фейгенбаумом [290]. Його модель системи управління якістю представляє собою піраміду (рис. 2.1), поділену на 5

рівнів горизонтальними лініями. Кожен рівень, своєю чергою, поділяється вертикальними лініями на частини, що утворює загалом на усіх рівнях 17 ділянок (функцій). Вони відображають різні стадії контролю якості, що здійснюються покроково [291];

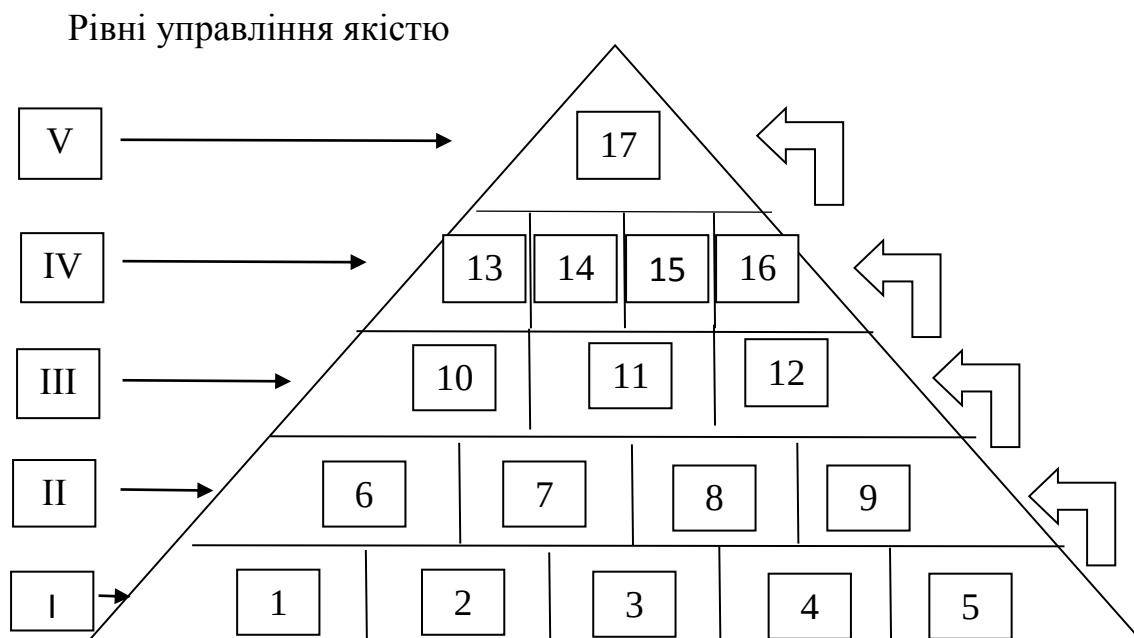


Рис. 2.1 Модель Арманда Фейгенбаума

- метод системного аналізу – для вивчення ролі, взаємозв'язків і значення МД при ГПМК;

- бібліосемантичний метод – для встановлення стану вивчення проблеми та шляхів її розв'язання через аналіз попередніх досліджень, у т.ч. для медико-демографічної та соціально-економічної характеристики ГПМК, аналізу основних медико-технологічних та нормативних документів, які регламентують надання допомоги пацієнтам з ГПМК в Україні; для встановлення напрямків клініко-епідеміологічних досліджень ГПМК; для вивчення сучасних підходів до лікування та вторинної профілактики МІ; для характеристики використання даних ДМ при лікуванні ГПМК; для вивчення основних напрямків сучасних наукових досліджень застосування ЛЗ при ГПМК; для характеристики ІЯ МД при ГПМК; для характеристики методологічної бази дослідження цін та економічної

доступності ЛЗ в Україні; для характеристики стану оцінки ЯЖ осіб, які перенесли ГПМК;

- метод структурно-логічного аналізу – для виділення за певною логікою наукових даних, пов'язаних із системою надання МД хворим з ГПМК, їх класифікації, встановлення зв'язку та відношення між ними;

- метод контент-аналізу – для дослідження змісту ЛЛП щодо номенклатури, кількості призначених ЛЗ та квантифікації (кількісне вираження якісних ознак) отриманих даних, а також аналізу даних ДМ щодо ТЛТ, а також використання АА, АК і статинів при ГПМК.

Конкретно-наукові методи, використані в дослідженні, запозичені з таких наукових дисциплін, як організація та економіка фармації, фармацевтичний менеджмент і маркетинг, фармакоекономіка, охорона здоров'я, соціологія, статистика тощо. Зокрема:

- клініко-епідеміологічний аналіз МК стаціонарних хворих для встановлення структури ГПМК, супутніх патологій (СП), демографічних характеристик пацієнтів з ГПМК;

- мультифакторний аналіз споживання ЛЗ при ГПМК (частотний, у т.ч. FMR); ABC–; VEN (VED) – аналізи; ATC/DDD аналіз; DU 90 % аналіз), складові якого описані у розроблених нами методичних рекомендаціях [292];

- маркетинговий аналіз окремих груп ЛЗ (продуктова, цінова кон'юнктура ринку), що використовуються для лікування ГПМК (наприклад, АА, статинів);

- графічно-математичну методику встановлення конкурентоспроможності ЛЗ (зокрема, альтеплази та тенектеплази);

- фармакоекономічний метод «витрати – ефективність» для фармакоекономічної оцінки подвійної АТТ при малому ІІ;

- індикаторний аналіз для оцінки якості МД при ІІ в частині використання ЛЗ [293];

- метод експертних оцінок для дослідження ЛЗ, призначених для ФТ ІІ;

- метод визначення Пд ЛЗ [206];

– метод аналізу ОВЦ на окремі ЛЗ щодо міжнародних рекомендованих цін ВООЗ, який здійснювали шляхом розрахунку коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін за авторською методикою [201];

– метод опитування за допомогою питальника SF-36 для оцінки ЯЖ людей літнього віку, які перенесли ГПМК;

– математичні методи – для статистичної обробки результатів досліджень.

Статистичну обробку даних клініко-епідеміологічних досліджень, а також досліджень ЯЖ мешканців КЗ ЛОР «Львівський геріатричний пансіонат» проводили за допомогою програм Statistica 10 Trial. Порівнювали якісні (стать) та кількісні показники (вік, кількість СП і тривалість лікування). Для досліджуваних показників визначали середнє значення і вказували стандартне відхилення (SD). Нормальність розподілу даних у вибірках оцінювали з використанням методу Шапіро-Уїлка. У випадку, коли розподіл даних був відмінним від нормального, використовували непараметричні методи їх оцінки.

Зокрема, здійснювали порівняння кількісних показників при:

- клініко-епідеміологічному аналізі ГПМК в ЗОЗст. (обласна, міська та центральна районна лікарні) – з використанням Н-тесту Краскела – Уолліса;

- порівняльному клініко-епідеміологічному дослідженні ГПМК в одному і тому ж ЗОЗ обласного рівня - з використанням тесту Колмогорова – Смірнова;

- дослідженні клінічної епідеміології ГІ, а також оцінці ЯЖ мешканців КЗ ЛОР «Львівський геріатричний пансіонат», які перенесли ГПМК – з використанням U-критерію Манна – Уїтні.

При оцінці якісних показників використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона.

Відмінності вважали значимими при  $p < 0,05$  [294].

Відомо, що перші клінічні протоколи надання МД хворим на ГПМК були затверджені наказами МОЗ України та впроваджені у практику роботи у 2005 – 2008 рр. [46, 48, 49]. Згідно із Законом України “Основи законодавства України про охорону здоров'я” клінічний протокол – уніфікований документ, який визначає вимоги до діагностичних, лікувальних, профілактичних методів надання МД та їх

послідовність; цей документ відноситься до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, а його дотримання є обов'язковим для всіх ЗОЗ [295]. Тому початок дослідження клінічної епідеміології, а також аналіз споживання ЛЗ хворими з ГПМК у ЗОЗ різних рівнів надання МД припадав на період дії до впровадження нових, але чинних на той час медико-технологічних документів.

У 2012 та 2014 рр. з наказу № 487 від 17.08.2007 р. клінічні протоколи надання МД хворим на ІІ та ГІ було виключено, натомість затверджено низку нових медико-технологічних документів [30, 32, 43, 47, 50 – 54]. Після їх впровадження з метою вивчення впливу цих медико-технологічних документів на призначення ЛЗ хворим з ГПМК було проведено порівняльний аналіз клінічної епідеміології та споживання ЛЗ в одному і тому ж ЗОЗст. (на прикладі ЛОКЛ).

Для вивчення споживання ЛЗ використовували: частотний (ЧА), FMR –, ABC–, VEN –, ATC/DDD та DU 90 % аналізи (drug utilization 90 %, споживання 90 %) [296 – 302].

**Частотний аналіз.** Метод передбачає ранжування вибраних позицій ЛЗ за частотою призначення – від тих, що призначаються найчастіше, до тих, що призначаються рідко [298 – 300]. Для цього відбирали ЛЛП стаціонарних хворих у хронологічному порядку надходження пацієнтів у відділення. З контенту ЛЛП формували вибірку ЛЗ за міжнародною непатентованою (МНН) або загальноприйнятою назвами (ЗПН) та вказували кількість призначень тих чи інших ЛЗ. Знаходили загальну кількість призначень кожного ЛЗ з усіх ЛЛП. ЛЗ розташовували по спадній від найбільшої кількості призначень до найменшої. Розраховували частку ЛЗ у загальній структурі призначень та частку хворих, яким призначався ЛЗ. Результати частотного аналізу представляли у вигляді частки хворих, яким призначався ЛЗ або у вигляді частки досліджуваного ЛЗ в загальній кількості призначень.

FMR – аналіз, який є різновидом ЧА, використовували для дослідження споживання ЛЗ пацієнтами з ГІ. Згідно з цим аналізом до групи F (Fastest) відносили ЛЗ, які призначались найбільш часто (частота призначення від 30 %); до групи M – (Medium) – ЛЗ, які призначались менш часто (частота призначення 10 –

29 %); до групи R (Rare) – ЛЗ, які призначались рідко (частота призначення менше ніж 10 %) [303 – 305].

ABC – аналіз використовували для розподілу ЛЗ на три групи залежно від частоти їх призначення або витрат на придбання за мінімальними закупівельними цінами (МЗЦ) та середньозваженою роздрібною ціною (РЦ). ЛЗ розміщували у ранжований ряд від найбільшої частки призначень чи найбільшої вартості до найменшої та розподіляли на 3 групи – А, В та С. При цьому група А включала 10 – 20 % від загальної кількості ЛЗ, сумарна частка призначень яких чи витрат на придбання становила 70 – 80 %. Група В – це 20 – 30 % ЛЗ, сумарна частка яких у призначеннях чи у витратах на придбання становила 15 – 20 %. Інші ЛЗ формували групу С [297 – 299].

VEN – аналіз передбачає розподіл ЛЗ на три групи: V, E та N. При цьому групу V (Vital) формують життєвоважливі ЛЗ, групу E (Essential) – необхідні ЛЗ, а групу N (Non-essential) – другорядні ЛЗ [306]. Здійснювали два різновиди VEN – аналізу: формальний та експертний [307]. При проведенні формального VEN – аналізу категорію V присвоювали ЛЗ, рекомендованим до використання нормативними документами (стандартами МД, клінічними протоколами, ДФ ЛЗ, НП ОЛЗ тощо). Решті ЛЗ присвоювали категорію N. Категорія E при формальному VEN – аналізі не передбачена. При проведенні експертного VEN – аналізу експерти (лікарі-неврологи) оцінювали доцільність використання кожного ЛЗ та визначали його приналежність до однієї з трьох категорій V, E чи N. Крім того, використовували модифікований VED – аналіз (де замість терміну «другорядні ЛЗ» пропонується термін «бажані ЛЗ»: D – Desirable, бажаний) [298, 304, 308].

**АТС/DDD методологія** ґрунтується на анатомо-терапевтично-хімічній (АТХ) класифікації ЛЗ та спеціальній одиниці вимірювання споживання ЛЗ – визначеній добовій дозі (DDD – Defined Daily Doses) [309, 310]. АТС/DDD аналіз проводили за наступним алгоритмом. З ЛЛП отримували дані про кількість використаного ЛЗ (таблеток, ампул, капсул тощо). Враховуючи вміст активного фармацевтичного інгредієнта у лікарській формі, розраховували загальну

кількість ЛЗ у грамах, міліграмах, одиницях дії тощо. Потім визначали кількість використаних визначених добових доз DDDs як відношення загальної кількості використаного ЛЗ (мг, г тощо) до величини DDD. Отримані дані ранжували від максимальної кількості використаних DDDs до мінімальної. Пізніше проводили інтерпретацію отриманих результатів та робили відповідні висновки. Кількість DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів, визначали за формулою:  $DDDs/100 \text{ ліжко-днів} = (DDDs \times 100) / \text{загальна кількість ліжко-днів}$  [187, 311].

При проведенні DU 90 % (drug utilization 90 %) аналізу [299, 301, 302] розраховані кількості DDDs для кожного ЛЗ ранжували від більшого до меншого значення DDDs та розраховували частку кожного ЛЗ у загальній кількості DDDs, яка приймається за одиницю або 100 %. Далі формували дві групи ЛЗ. У першу групу (DU 90 %) увійшли ЛЗ, які склали 90 % усієї кількості спожитих DDDs. У другу групу (DU 10 %) увійшли ЛЗ, які сформували решту 10% всіх спожитих DDDs.

**Обговорення проблемних аспектів практичного застосування описаних вище методів дослідження споживання ЛЗ.** При виконанні цього етапу дисертаційного дослідження ми зіткнулись із певними проблемними питаннями, які хочемо висвітлити. Так, первинний ЧА ЛЛП за 2007 р. дозволив установити, що було виписано 155 ЛЗ за МНН чи ЗПН із 71 групи 3 рівня за АТХ – класифікацією. Разом з тим, в 6,8 % ЛЛП були технічні дефекти (нерозбірливо виписано призначення). Повторний поглиблений ЧА ЛЛП із залученням спеціалістів неврологічного відділення дозволив розшифрувати технічні дефекти ЛЛП та отримати уточнені дані [312]. Зокрема, було додатково ідентифіковано 26 ЛЗ. Сумарно усі ЛЗ відносились уже до 79 груп 3 рівня. При цьому повторні результати істотно не вплинули на виявлені тенденції споживання, встановлені при первинному дослідженні, оскільки частка призначень ідентифікованих ЛЗ була незначною (призначались поодинокі).

Публікації у сучасній науковій літературі стосовно ABC – аналізу витрат на придбання ЛЗ свідчать, що при розрахунках використовуються різні ціни – ОВЦ, закупівельні, середні РЦ тощо [23, 300, 313, 314]. Варто враховувати, що витрати



на придбання ЛЗ стаціонарний хворий часто несе самостійно (купує у конкретній аптеці за конкретною РЦ). ЗОЗст. також закуповує ЛЗ за конкретними цінами у конкретних аптекних закладах. Відтак, реальні витрати на придбання ЛЗ можуть відрізнятися від розрахованих. Так, одним із ЛЗ, які часто призначались хворим з ГПМК, був церебrolізін (частота призначення – 44,9 % у 2007 р. та 29,3 % у 2015 р.). На цей ЛЗ було витрачено 27,5 % коштів за закупівельною або 25,1 % коштів за середньозваженою роздрібною вартістю (розрахункове значення РЦ). ЛЗ входив до Переліку ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів [315], тобто його могло закуповувати відділення. Разом з тим, цей ЛЗ пацієнти здебільшого придбавали за власні кошти. У будівлі, де знаходиться неврологічне відділення, розміщені 3 аптеки, а в зоні 100 – 200 метрів від відділення – ще 3 аптеки. На момент дослідження (2016 р.) РЦ на таку форму випуску цього ЛЗ як розчин для ін'єкцій 215,2 мг/мл ампл. 5 мл № 5 виробництва EVER Neuro Pharma (Австрія) у досліджуваних аптеках відрізнялися в 1,18 раза. Відтак, реальне споживання значно відрізнятиметься від розрахункового [312].

Щодо VEN – аналізу, то формальний VN – аналіз на основі ДФ ЛЗ 4 випуску (2012 р.) дозволив установити, що церебrolізін відноситься до життєвоважливих ЛЗ (група V). Натомість експертний VEN-аналіз показав, що цей ЛЗ відноситься до групи Е (необхідні ЛЗ). Враховуючи, що у 2013 р. церебrolізін вилучено з п'ятого випуску ДФ ЛЗ (немає цього ЛЗ і в подальших випусках ДФ ЛЗ), він переходить у групу другорядних ЛЗ (N).

Останнім часом відбулися істотні законодавчі зміни стосовно механізму закупівлі ЛЗ ЗОЗ. Вони всі пов'язані з НП ОЛЗ. Відомо, що цей перелік був затверджений Постановою КМ України № 333 "Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення" від 25 березня 2009 р. та містив 215 назв ЛЗ [316]. У 2017 р. Постановою КМ України № 1081 від 13.12.2017 р. затверджено зміни до НП ОЛЗ, згідно з якими він поповнився новими ЛЗ та налічує більше 400 ЛЗ [317].

З метою реалізації положень Постанови КМ України від 25.03.2009 р. № 333 наказом МОЗ України № 782 від 11.07.2017 р. було затверджено порядок визначення обсягів потреби в закупівлі ЛЗ закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів. За цим наказом зазначені вище ЗОЗ повинні закуповувати ЛЗ відповідно до зазначеного переліку. І лише за умови задоволення в повному обсязі потреби в них можна закуповувати інші ЛЗ, які не включені до цього переліку, але входять до відповідних медико-технологічних документів [318].

Крім того, було затверджено положення про застосування НП ОЛЗ під час організації процесу забезпечення населення ЛЗ в закладах і установах охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів [319] та зміни до нього [320].

Низка законодавчих ініціатив стосувалася також ціноутворення на ЛЗ, які включені до згаданого переліку. Зокрема, Постановою КМ України № 426 від 03.04.2019 р. «Про референтне ціноутворення на деякі ЛЗ, що закуповуються за бюджетні кошти» з 1 липня 2019 р. запроваджено державне регулювання цін на деякі ЛЗ, що закуповуються за бюджетні кошти та включені до визначеного МОЗ переліку ЛЗ, шляхом встановлення граничних ОВЦ на них на основі цін на ЛЗ, зареєстровані в Республіці Польща, Словацькій Республіці, Чеській Республіці, Латвійській Республіці, Угорщині (референтних країнах) [321]. Такий перелік, що включав 23 МНН ЛЗ, затверджено наказом МОЗ України від 29.07.2019 р. № 1713 [322]. З ЛЗ, які можуть використовуватися при ГПМК, в цей перелік включено еноксапарин та надропарин. Крім цього, Постанова № 426 затверджує зміни до постанови Кабінету Міністрів України від 17 жовтня 2008 р. № 955 “Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби” [323], які стосуються граничних постачальницько-збутових та торговельних (роздрібних) надбавок на ЛЗ, які включені до НП ОЛЗ.

Отже, законодавчі зміни впливають на результати формального VN – аналізу, а його результати є динамічними.

АТC/DDD методологія (а відтак, і аналіз DU 90 %) теж не завжди дає

реальну картину споживання ЛЗ, бо не для всіх ЛЗ є розрахована визначена добова доза (у т.ч. для багатьох вітчизняних ЛЗ). Наприклад, для того ж церебrolізину, а також L-лізину есцинату (вітчизняний ЛЗ), який за результатами нашого дослідження призначався 68,6 % і 65,0 % хворим відповідно у 2007 та 2015 рр. [300] і на придбання якого було витрачено майже 12 тис. гривень за закупівельною або близько 15 тис. гривень за середньозваженою РЦ. Не дивлячись на описані обмеження у застосуванні згаданих вище методів дослідження, вони є необхідними до використання, оскільки дають можливість із відповідною ймовірністю встановити тенденції споживання.

На наш погляд, шляхи розв'язання проблеми можуть бути такі:

1. Чітке дотримання вимог щодо заповнення медичної документації (зокрема, ЛЛП) [324] та впровадження електронної форми ЛЛП, що мінімізує ймовірність виникнення технічних дефектів, а відтак, помилок при проведенні дослідження споживання.

2. Введення у ЗОЗст. електронного обліку вартості ЛЗ (придбаних як власне ЗОЗ, так і пацієнтом), що уможливить оцінку реальної суми витрачених коштів на лікування.

3. Поглиблення співробітництва зацікавлених вітчизняних органів охорони здоров'я з Центром співпраці ВООЗ із методології статистики ЛЗ у питанні розрахунку встановлених добових доз для тих ЛЗ, для яких вона відсутня.

Для фармакоекономічної оцінки подвійної АТТ при гострому малому ІІ застосовували метод «вартість – ефективність», який передбачає порівняння вартості та ефективності різних методів лікування і дає можливість оцінити вартість одиниці ефективності методу лікування. Для цього визначали показник “витрати/ефективність” (cost/effectiveness ratio, CER) за видозміненою формулою [187]:  $CER = DC_{ЛЗ} / Ef$ , де  $DC_{ЛЗ}$  – прямі витрати (direct costs) на ЛЗ (вартість курсу лікування),  $Ef$  – показник ефективності лікування. Крім того, розраховували інкрементальний показник ефективності витрат (incremental cost / effectiveness ratio, ICER, коефіцієнт приросту ефективності витрат) також за видозміненою формулою [187]:  $ICER = (DC_{1 ЛЗ} - DC_{2 ЛЗ}) / (Ef_1 - Ef_2)$ , де  $DC_{1 ЛЗ}$  та  $DC_{2 ЛЗ}$  – прямі

витрати (direct costs) на ЛЗ (вартість курсу лікування) за першим і другим методом,  $Ef_1$  і  $Ef_2$  – ефективність лікування за першим і другим методом.

Оцінку переваг тенекеплази стосовно альтеплази здійснювали за допомогою графічно-математичної методики оцінки конкурентоспроможності [325]. Методика передбачає реалізацію двох частин дослідження: перша – математичні розрахунки коефіцієнта конкурентоспроможності, друга – побудова багатокутника (циклограми). Коефіцієнт конкурентоспроможності розраховували за формулою:  $k = 0,5 \times \sin (360/n) \times (x_1 \times x_2 + x_2 \times x_3 + \dots + x_n \times x_1)$ , де  $k$  – показник конкурентоспроможності;  $x_1, x_2, x_2 \dots x_n$  – оцінювані параметри (відносні величини; довжини радіус-векторів);  $n$  – кількість досліджуваних параметрів.

Параметри, за якими проводили оцінку тенекеплази та альтеплази: 1) реканалізація через 24 год; 2) функціональні результати через 3 міс; 3) користь/ризик; 4) спосіб введення; 5) селективність до фібрину; 6) період напіввиведення; 7) стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу; 8) вартість.

Далі будували багатокутник (циклограму). На радіус-векторі, довжина якого умовно прийнята за одиницю, відкладали перетворені абсолютні одиничні або інтегровані значення показників. Робили висновки.

Експертну оцінку ЛЗ, призначених для ФТ ІІ, здійснювали за методикою, яка передбачала реалізацію наступних етапів: опрацювання анкети → валідація питань анкети висококваліфікованими експертами → розповсюдження анкети серед експертів (фахівців у даній галузі) → інтерв'ювання експертів → зворотний зв'язок (повернення анкет) → первинний відбір анкет (відбраковувались анкети, не чітко та не правильно заповнені) → внесення отриманих на основі анкет даних в комп'ютер → опрацювання даних за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel (версія 97–2003) та методів оцінки компетентності експертів → вторинний відбір анкет з урахуванням компетентності експертів → проведення експертизи ЛЗ (розрахунок середньозваженої бальної оцінки кожного ЛЗ) → інтерпретація отриманих результатів та оформлення висновку.

Опитувальна анкета, що застосовувалась нами в дослідженні, складалася з

трьох частин – вступної, інформаційної та власне експертної. Більшість питань анкети були закритого типу, інші – відкриті, які вимагали висловлювання власної думки (анкета 1 додатку Б).

Вступна (паспортна) частина містила питання, що стосувалися професійних та кваліфікаційних характеристик експерта, а саме: установа в якій працює експерт, стаж роботи за спеціальністю, наявність кваліфікаційної категорії, характер роботи, науковий ступінь. Це дає можливість об'єктивно оцінити його компетентність. Інформаційну частину формував блок питань, які стосувалися джерел отримання інформації про нові ЛЗ для ФТ ІІ, доступності такої інформації, відношення експерта до нових ЛЗ, окремих факторів впливу на призначення ЛЗ (відповідно до стандарту лікування чи клінічного протоколу, оригінальний чи генеричний ЛЗ, платоспроможність пацієнта тощо). Експертна частина містила перелік ЛЗ з різних фармакотерапевтичних груп, які рекомендовані для ФТ ІІ, зокрема: АК прямої та непрямой дії, АА, периферичні вазодилататори, високоактивні діуретики, нейропротектори, антиоксиданти тощо.

Вибір ЛЗ, які було включено в анкету, ґрунтувався на стандарті лікування, клінічному протоколі надання МД хворим на ІІ, ДФ ЛЗ, результатах фармакоепідеміологічного дослідження, наведених в розділі 4, клінічних рекомендаціях [80, 81, 326], а також враховував пропозиції висококваліфікованих лікарів-експертів.

Експертиза ЛЗ проводилась за такими параметрами, як ефективність (висока, середня, низька), безпечність (безпечний, викликає незначні чи серйозні ПР) та частота призначення (призначають часто, не часто, зрідка). При цьому експертам було дозволено вносити додатково ЛЗ, що не входили до переліку в анкеті, але, на їхню думку, вони необхідні для проведення оптимальної ФТ.

Переважає більшість ЛЗ, які наведено в анкеті – це ТН ЛЗ. Для окремих ЛЗ вітчизняного виробництва, які випускаються багатьма виробниками, наводили тільки МНН без вказівки на виробника. Разом з тим, якщо експерт віддавав перевагу ЛЗ конкретного виробника, він мав можливість це вказати.

Окрім того, в експертну частину для оцінки достовірності заповнення

анкети було включено також ЛЗ – індикатор (препарат, який співзвучний за назвою з одним із наведених в анкеті, але має інші покази до застосування).

Час проведення дослідження – 2010 і 2013 рр. Враховуючи, що у 2012 р. було затверджено та впроваджено медико-технологічні документи зі стандартизації МД при ІІ (уніфіковані клінічні протоколи та адаптовані клінічні настанови), які слугують джерелом доказових даних стосовно використання ЛЗ при ІІ [43, 50, 51], доцільним, на нашу думку, було дослідження динаміки пріоритетів у призначеннях ЛЗ для ФТ ІІ. Тому у 2013 р. була проведена повторна експертиза цих ЛЗ.

Дизайн вступної та інформаційної частин анкети для обох досліджень був однаковим. Експертна частина анкети мала певні особливості. Анкета 2010 р. містила перелік 130 ЛЗ з різних фармакотерапевтичних груп, зокрема: антитромботичні засоби (АК, АА та ферменти), периферичні вазодилататори, високоактивні діуретики, психостимулюючі та ноотропні засоби, антиоксиданти тощо. Станом на 2013 р. низка груп ЛЗ, включених у дослідження, або поповнилися новими ЛЗ, або кількість ЛЗ зменшилася. Ці зміни було відображено в новій версії анкети. Усього в 2013 р. експертизі підлягало 128 ЛЗ (анкета 2 додатку Б). Оцінку отриманих результатів в обидвох випадках здійснювали з урахуванням компетентності експертів [307, 327 – 329].

В опитуванні 2010 р. взяли участь 62, а 2013 р. – 70 лікарів ЗОЗ Львівської, Рівненської, Хмельницької, Тернопільської областей та міста Львова, а також співробітники кафедри неврології ЛНМУ імені Данила Галицького. Професійна характеристика експертів обидвох груп наведена в табл. Б.1 додатку Б. Найбільшу частку у двох вибірках (табл. Б.1 дод. Б) становили експерти зі стажем практичної роботи від 11 до 20 років (30,6 % опитаних у 2010 р. та 42,9 % – у 2013 р.). Чотири п'ятих респондентів обидвох груп мали кваліфікаційні категорії, при чому майже половина із них – вищу (46,7 % опитаних у 2010 р. та 47,1 % – у 2013 р.). Вагома частина експертів – це практичні працівники (82,3 % респондентів у 2010 р. та 71,4 % – у 2013 р.).

Серед респондентів у 2010 р. було 14,5 %, а у 2013 р. – 18,6 % кандидатів медичних наук, а також 1,4 % докторів наук, що свідчить про їх високий професійний рівень.

Методика визначення компетентності експертів наведена в додатку Б. Компетентність експерта оцінювали за низкою параметрів: ширина та раціональність використання асортименту ЛЗ, професійний рівень знань з урахуванням вченого ступеня і кваліфікаційної категорії експерта, а також характеру його роботи та досвіду практичної діяльності тощо [307, 329]. На основі загального коефіцієнта компетентності ( $K_k$ ) оцінювали можливість залучення даного експерта до оцінки ЛЗ (табл. Б.1 – Б.19 дод. Б). Після підрахунку коефіцієнта компетентності ( $K_k$ ) для експертизи ЛЗ, включених в експертну частину анкети, здійснювали повторний відбір анкет. У першу експертну групу увійшов 41 експерт ( $K_k$ : 0,01 – 0,1). В неї не включено одного експерта (№ 4),  $K_k$  якого становить 0,02, оскільки він не брав участі в експертизі ЛЗ. В другу групу увійшло 56 експертів ( $K_k$ : 0,1 – 0,45). Оскільки 8 з них не оцінювали ЛЗ, то остаточну вибірку сформувало 48 експертів.

Для визначення мінімальної кількості експертів ( $N_{min}$ ), достатньої для зазначеного показника достовірності, нами була використана формула [330]:  $N_{min} = 0,5 \times (3/\alpha + 5)$ , де  $\alpha$  – допустима похибка результатів експертного оцінювання. Згідно з проведеними розрахунками, мінімальна кількість експертів повинна складати 33 особи, тобто число анкет, відібраних для подальшої експертизи, є достатнім.

Пд ЛЗ визначали як відношення індексу зміни середньої заробітної плати ( $I_{зп}$ ) за певний період до індексу зміни ціни ( $I_{ц}$ ) за цей же період [206]:  $D = I_{зп} / I_{ц}$ , де:  $D$  – показник доступності препарату;  $I_{зп}$  – індекс зміни середньої заробітної плати за певний період;  $I_{ц}$  – індекс зміни ціни ЛЗ.

Моніторинг цін на ЛЗ, які закуповуються за бюджетні кошти у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами здійснювали за авторською методикою, яка передбачала розрахунок коефіцієнту світової медіанної ціни чи аналогічної ціни країни СНД, мінімальної чи максимальної світової ціни з

подальшою інтерпретацією отриманих результатів [201, 331].

Розрахунок коефіцієнта світової мінімальної ціни (Global Minimum Price Ratio – GMinPR) здійснювали за формулою:  $GMinPR = P/P_{Min}$ ; коефіцієнта світової медіанної ціни (Global Median Price Ratio – GMPR) за формулою:  $GMPR = P/P_M$ ; а розрахунок коефіцієнта світової максимальної ціни (Global Maximum Price Ratio – GMaxPR) за формулою:  $GMaxPR = P/P_{Max}$ , де  $P$  – оптово – відпускна ціна однієї одиниці дії (ООД) ЛЗ в грн.;  $P_{Min}$ ,  $P_M$  та  $P_{Max}$  – відповідно світові мінімальна, медіанна та максимальна ціни ООД ЛЗ, вказані у найновішому випуску міжнародного керівництва щодо цін (у грн).

Алгоритм моніторингу цін на ЛЗ, які закуповуються за бюджетні кошти у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами, полягав у зборі даних щодо цін на закуплені ЛЗ, пошуку даних стосовно міжнародних рекомендованих цін, розрахунку коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін та інтерпретації отриманих результатів у вигляді висновку. Враховуючи, що міжнародні рекомендовані ціни у міжнародних довідниках наведено в доларах, враховували курс долара на дату обміну.

Дослідження ОВЦ на ЛЗ в Україні щодо європейських цін проводили шляхом встановлення коефіцієнта європейської ціни (Кц) одиниці дози (ОД), який визначали як відношення ОВЦ ОД ЛЗ (в грн.) в Україні до відповідної ціни ОД ЛЗ (в грн.) у конкретній країні Європи. Коефіцієнт доступності одиниці дози (КдОД) ЛЗ визначали за формулою:  $КдОД \text{ ЛЗ} = \text{ціна ОД ЛЗ} / \text{мінімальна денна заробітна плата}$ . Чим менше значення КдОД ЛЗ, тим цей препарат є більш економічно доступним.

Коефіцієнт ліквідності ціни ( $K_{liq}$ ) визначали за формулою [300]:  $K_{liq} = (C_{max} - C_{min}) / C_{min}$ , де  $C_{min}$  і  $C_{max}$  – мінімальна та максимальна ціна ЛЗ відповідно.

Інструментами для оцінки ЯЖ осіб, які перенесли ГПМК, слугують питальники (загальні та спеціальні). Аналіз контенту бази PROQOLID [244] стосовно спеціальних питальників, які використовуються для оцінки ЯЖ у пацієнтів, що перенесли ГПМК (інсульт) дозволив установити, що на момент дослідження існувало 10 спеціальних питальників, характеристику яких наведено в



табл. В.1 додатку В.

Використання спеціальних питальників має свої особливості та обмеження. Їх необхідно правильно сприймати та вміти використовувати; оцінку здійснює, як правило, медичний фахівець [332 – 335]. Тому для оцінки ЯЖ осіб, що перенесли ГПМК, ми використовували загальний питальник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), тобто коротка форма опитування). Цей питальник є одним із найбільш популярних та вживаних при проведенні медичних, соціально-економічних досліджень. Він був розроблений у Центрі вивчення медичних результатів (США) у 1992 р. Jonh E. Ware і Cathy Donald Sherbourne [242]. Адаптація питальника на українську мову за процедурою міжнародного центру з вивчення ЯЖ IQOLA (The International Quality of Life Assessment, Бостон, США) була проведена у 1998 – 2001 рр. [242, 336]. Методологія дослідження ЯЖ за допомогою питальника MOS SF-36 на підставі джерел [242, 336 – 338] описана в додатку В.

Дослідження якості МД, обумовлену застосуванням ЛЗ, проводили за розробленими нами науково-методичними рекомендаціями «Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів». Рекомендації укладені з урахуванням основних положень методики розробки системи ІЯ МД, затвердженої наказом МОЗ України № 751 від 28.09.2012 р. [219], специфікацій індикаторів, наведених у стандарті МД при гострому інсульті Австралійської комісії з питань безпеки та якості в охороні здоров'я [339], а також наукових розробок вітчизняних дослідників [220, 225, 340 – 344].

Спершу формалізували паспорт КІЯ «Проведення тромболітичної терапії» та провели проєктування 5-ти КІЯ, зокрема: «Профілактика тромбозу глибоких вен та його ускладнень», «Призначення антитромботичних засобів протягом перших 2 днів лікування», «Призначення антитромботичних засобів на час виписки з лікарні», «Призначення антикоагулянтів хворим з фібриляцією передсердь на час виписки з лікарні» і «Призначення ліпідознижуючих засобів на час виписки з лікарні» (додаток В).

Основним джерелом даних для отримання індикаторів є первинні медичні документи, які містять інформацію про факти надання МД, а також автоматизовані бази даних, створені на основі таких документів [219]. Проектування КІЯ, пов'язаних із використанням ЛЗ, передбачають отримання інформації з таких первинних медичних документів:

- *МК стаціонарного хворого (форма 003/о)*, затверджена наказом МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування»;

- *виписка із МК амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма 027/о)*, затверджена наказом МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» [345];

- *ЛЛП (форма № 003-4/о)*, затверджений наказом МОЗ України від 29.05.2013 р. № 435 “Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності” [346].

Далі здійснювали розрахунок індикаторів якості МД при ІІ, пов'язаної з використанням ЛЗ шляхом експертного аудиту (ручне обчислення за допомогою електронних таблиць (ЕТ)). Часовий період дослідження – 2015 рік.

Контент ЛЛП стаціонарних хворих неврологічного відділення ЛОКЛ з ІІ щодо призначень антитромботичних засобів, АК і статинів (що і коли ?) вносили в ЕТ та проводили його експертизу, аналізували результати та формулювали висновки.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами (методичні рекомендації) / укл. Б. П. Громовик, О. Р. Левицька. К., 2012. 20 с.

2. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження споживання лікарських засобів: методологічні підходи та їх проблемні аспекти. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. № 26. С. 229 – 236.

3. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Мультифакторний аналіз споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу (науково-методичні рекомендації). Львів : ЛНМУ, 2017. 40 с.

4. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Яворська Н. П. Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів (науково-методичні рекомендації). Львів : Ліга-Прес, 2019. 35 с.

### **РОЗДІЛ 3**

## **РЕТРОСПЕКТИВНІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я СТАЦІОНАРНОГО ТИПУ ОБЛАСНОГО, МІСЬКОГО І РАЙОННОГО РІВНІВ**

Звісно, що госпітальний етап надання МД пацієнтам з ГПМК є визначальним [347]. Стаціонарну МД хворим з ГПМК забезпечують ЗОЗ вторинного та третинного рівнів надання медичної допомоги.

Вторинна (спеціалізована) МД хворим з ГПМК у стаціонарних умовах надається багатoproфільними лікарнями інтенсивного лікування, а третинна (високоспеціалізована) – багатoproфільними обласними клінічними лікарнями (КЛ) [348].

Тому мета цього етапу дослідження полягала в:

- порівняльному ретроспективному аналізі клінічної епідеміології ГПМК в одному і тому ж ЗОЗ у різні часові періоди (ЛОКЛ, 2007 і 2015 рр.) на основі клінічних даних МК стаціонарного хворого (форма № 003/о) та ЛЛП (форма 003-4/о);
- ретроспективному аналізі клінічної епідеміології ГПМК на прикладі ЗОЗ різних рівнів надання МД (ЦРЛ, міська та обласна клінічні лікарні) на основі вказаних вище медичних документів.

### **3.1 Клініко-епідеміологічні особливості гострих порушень мозкового кровообігу на рівні закладу охорони здоров'я обласного рівня**

На першому етапі цього фрагменту дослідження нами проаналізовано МК стаціонарних хворих неврологічного відділення ЛОКЛ у 2007 і 2015 рр.

За даними 2007 р. встановлено, що в неврологічному відділенні ЛОКЛ проліковано 1941 пацієнта, з них 305 (15,7 % від загальної кількості) з ГПМК [349].

Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ГПМК в неврологічному відділенні ЛОКЛ становило 1,5 до 1, тобто чоловіків із таким діагнозом було у півтора раза більше, ніж жінок.

Як свідчать дані, наведені на рис. Г.1 та Г.2 додатку Г та рис. 3.1, із збільшенням віку спостерігається зростання частоти ГПМК як у чоловіків, так і у жінок.

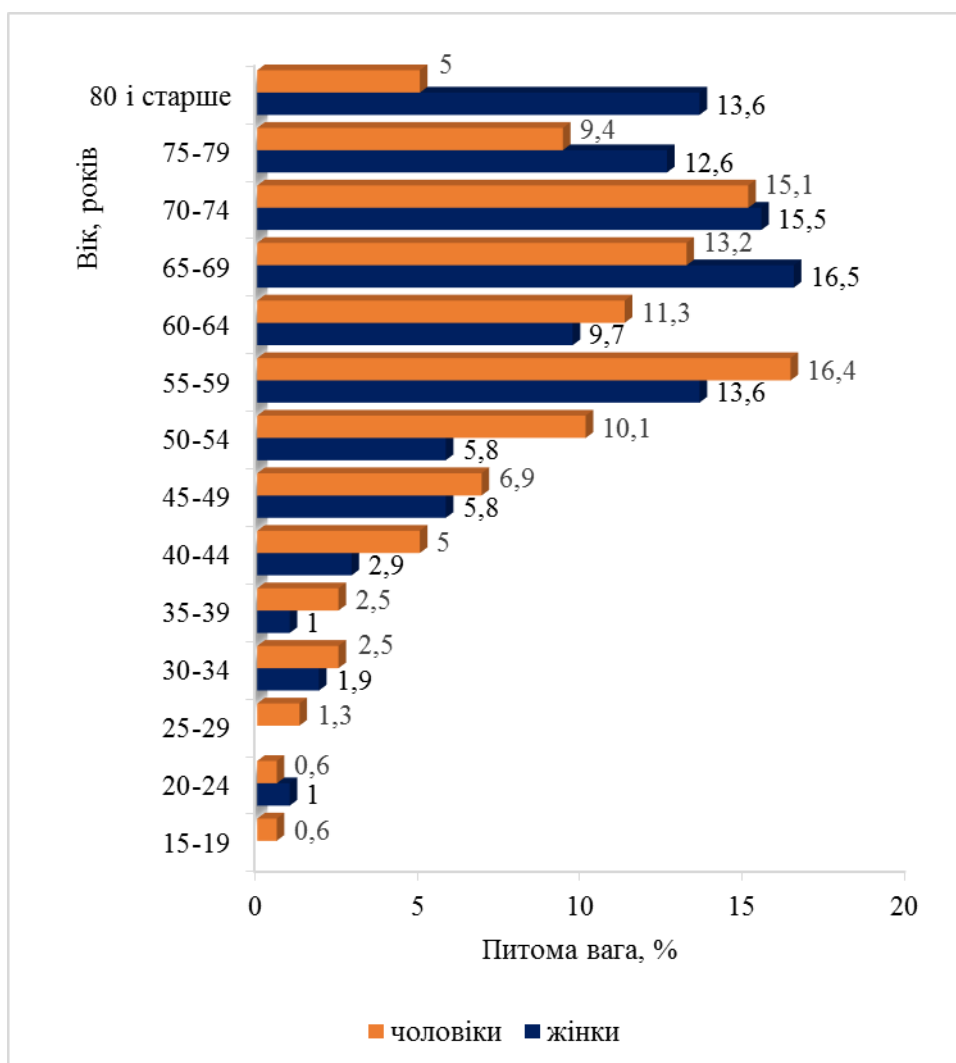


Рис. 3.1 Стандартизована за статтю та віком частота ГПМК в неврологічному відділенні ЛОКЛ (2007 р.)

У жінок перших п'яти вікових категорій (від 20 до 45 років) частота ГПМК була незначною і становила сумарно 6,8 %. У вікових категоріях 45 – 49 років та 50 – 54 роки частота ГПМК спостерігалась уже удвічі більша, ніж у віковій категорії 40 – 44 роки та становила 5,8 %, тобто наявне різке зростання частоти

захворювання. Для жінок вікової категорії 55 – 59 років значення цього показника збільшилось у 2,3 раза стосовно попередньої вікової категорії та становило 13,6 %. У наступних вікових категоріях жіночої популяції частота ГПМК мала значення 10 % і вище, досягаючи максимуму у віковій категорії 65 – 69 років (16,5 %). В інших вікових категоріях (70 – 74, 75 – 79 та 80 і більше років) частота ГПМК становила 15,5 %, 12,6 % та 13,6 % відповідно. Таким чином, чотири п'ятих усіх випадків ГПМК у жінок відбувались після 55-річного віку. Щодо чоловічої популяції, то випадки ГПМК, на відміну від жінок, фіксувались уже у віковій категорії 15 – 19 років. Сумарна частота ГПМК у чоловіків віком 15 – 40 років становила 7,5 %. Починаючи з 40 років спостерігалось різке стрибкоподібне зростання частоти ГПМК. Зокрема, у віковій категорії 40 – 44 роки частота ГПМК удвічі вища, ніж у попередній віковій категорії, і становила 5,0 %. Цей же показник для вікової категорії 50 – 54 роки чоловічої популяції мав значення 10,1 %, тобто спостерігалось зростання у півтора раза у порівнянні з попередньою віковою категорією (45 – 49 років, частота ГПМК у якій – 6,9 %). Для віку 55 – 59 років характерне максимальне значення показника частоти ГПМК (16,4 %), який в 1,6 раза вищий, ніж у попередній віковій категорії. Для віку 60 – 64 роки значення показника частоти ГПМК становило 11,3 % (зниження в 1,4 раза). Далі спостерігалось зростання цього показника до значення 13,2 % для вікової категорії 65 – 69 років та 15,1 % – для 70 – 74 роки. У чоловіків похилого віку (75 – 79 років) частота ГПМК становила 9,4 %, а 80 років і більше – 5,0 %. Таким чином, у трьох четвертих випадків ГПМК діагностувалась у чоловіків віком від 50 до 80 років. Аналіз частоти ГПМК залежно від віку свідчить, що у всіх категоріях чоловічої популяції до 65 років вона вища, ніж у жінок. Водночас, починаючи з 65-річного віку, частота ГПМК була більшою у жіночій популяції. Жінки віком 80 років і старше у 2,7 раза частіше хворіли ГПМК, ніж чоловіки. Отже, в аналізованому випадку ГПМК – це захворювання переважно осіб похилого та старечого віку.

У подальше дослідження включено 262 пацієнти (виключено тих, у яких було діагностовано ТІА). Як видно з даних в табл. 3.1, серед судинних уражень ГМ майже

54 % становили первинні та повторні ГПМК – ІГМ (ІІ).

Таблиця 3.1

**Види судинних уражень головного мозку**

| Назва судинних уражень ГМ*                    | Код за МКХ-10 | Кількість випадків |      |
|-----------------------------------------------|---------------|--------------------|------|
|                                               |               | абс.               | %    |
| Інфаркт ГМ                                    | I63           | 141                | 53,8 |
| Крововиливи (у мозок, субарахноїдальний тощо) | I60 – I62     | 28                 | 10,7 |
| Віддалені наслідки ураження судин ГМ          | I69           | 93                 | 35,5 |

\* - назви згідно з МКХ-10 (міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду) [350]

Аналіз результатів дослідження частоти СП у хворих з ГПМК неврологічного відділення ЛОКЛ показав, що їх було діагностовано в 75,5 % чоловіків та 71,8 % жінок. Мінімальна кількість СП у чоловіків становила 1, максимальна – 12 (індекс поліморбідності 3,5). Для жінок мінімальна кількість СП становила також 1 СП, максимальна – 14 СП (індекс поліморбідності 4,0), тобто відмінності між досліджуваними групами пацієнтів по кількості СП були неістотними ( $p > 0,10$ ). Середній індекс поліморбідності становив 3,7.

Моніторинг кількості СП у хворих з ГПМК показав (рис. 3.2), що майже у трьох четвертих пацієнтів (74,0 %) діагностувались одна або більше СП. При цьому, одна СП була зафіксована у 16,8 %, дві – у 14,1 %, а три та більше – у 43,1 % аналізованих МК стаціонарних хворих.

Провідне місце в структурі СП пацієнтів неврологічного відділення ЛОКЛ з ГПМК займали хвороби системи кровообігу, що є свідченням загальнонаціональної тенденції стійкого зростання захворюваності населення України на хвороби системи кровообігу як загалом, так і за окремими нозологічними формами.

Серед захворювань системи кровообігу найбільш поширеною є АГ, частота якої становила 50,3 % випадків, тобто ця патологія зустрічалася у кожного другого пацієнта. Наступною СП за частотою діагностування була ІХС (43,1 % випадків). Далі – серцева недостатність різних ступенів (сумарно 27,5 % випадків) (табл. Г.1 додатку Г).

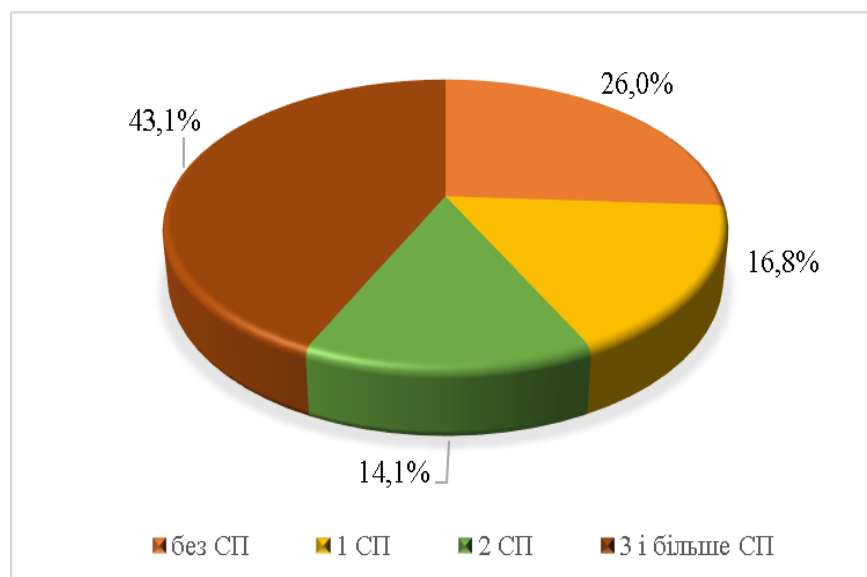


Рис. 3.2 Розподіл пацієнтів з ГПМК неврологічного відділення ЛОКЛ за кількістю СП у 2007 р.

Для чоловіків мінімальна тривалість перебування у стаціонарі становила 1 день, максимальна – 50 днів, середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила 16,4 дня. Для жінок ці показники становили 2, 57 та 18,2 дня відповідно, тобто відмінності досліджуваних вибірок статистично незначущі ( $p > 0,10$ ). Сумарно для чоловіків та жінок тривалість перебування хворого у стаціонарі в середньому становила 17,1 дня. При цьому 58 % пацієнтів перебували у стаціонарі 10 – 22 дні.

Своєю чергою, за 2015 р. у неврологічному відділенні ЛОКЛ проліковано 2358 хворих, з них 300 (12,7 % від загальної кількості) з ГПМК. Серед пацієнтів було 183 чоловіки та 117 жінок (співвідношення 1,6 до 1) [351].

Як свідчать дані, наведені на рис. Г.3 та Г.4 додатку Г та рис. 3.3, в обох групах ГПМК найчастіше розвивався у віці 50 років і старше (сумарно 77,6 % випадків у чоловіків та 76,0 % випадків у жінок). При цьому у чоловіків віком 55–59 років у понад п'ять разів частіше спостерігалось ГПМК, ніж у жінок такого ж віку.



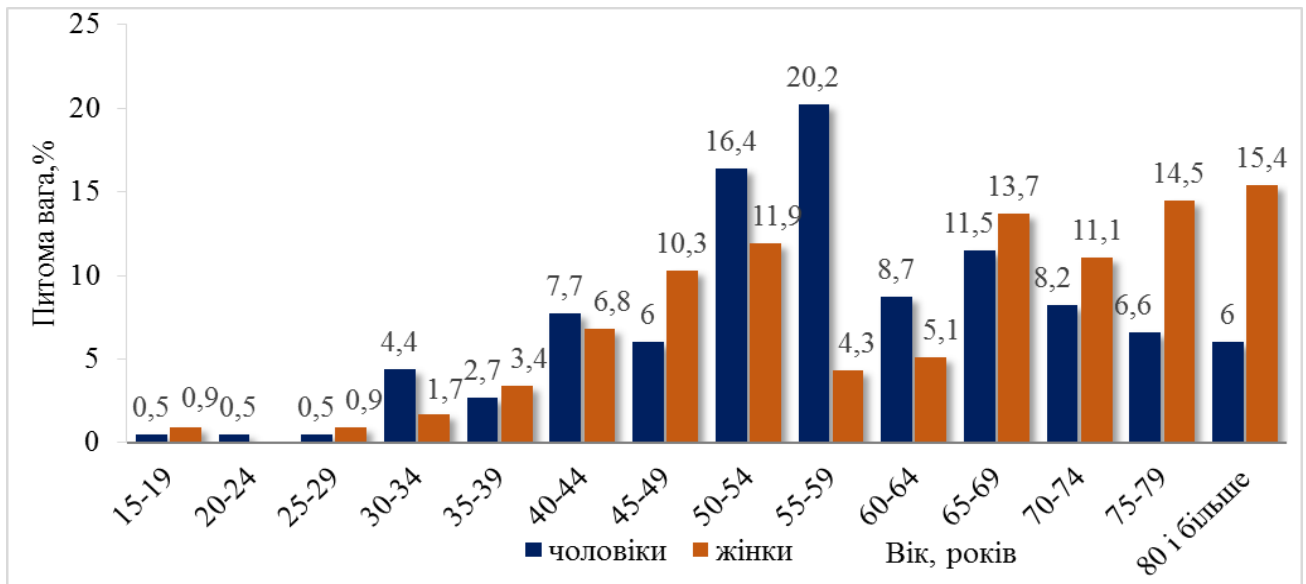


Рис. 3.3 Стандартизована за статтю та віком частота ГПМК в неврологічному відділенні ЛОКЛ (2015 р.)

Починаючи з 65-річного віку тенденція змінюється на протилежну: кількість випадків ГПМК майже удвічі вища уже в жінок. Жінки віком 80 років і старше у 2,6 раза частіше від чоловіків хворіли на ГПМК. У 50,3 % пацієнтів було діагностовано ІГМ, у 44,3 % – віддалені наслідки ураження судин ГМ, а у 8,7 % – крововиливи (у мозок, субарахноїдальний тощо). Оскільки в МК окремих пацієнтів було вказано два діагнози: ІГМ та віддалені наслідки ураження судин ГМ, то загальна кількість судинних уражень ГМ дещо більша ніж 100 %. Співвідношення ІІ до ГІ становило 5,8 до 1, тобто ІІ спостерігався у 5,8 раза частіше, ніж ГІ.

Моніторинг кількості СП у хворих з ГПМК показав, що їх було діагностовано в 96,2 % чоловіків та 97,4 % жінок. Мінімальна кількість СП у чоловіків становила 1, максимальна – 12 (індекс поліморбідності 5,3). Для жінок мінімальна кількість СП становила також 1 СП, максимальна – 14 СП (індекс поліморбідності 5,5), тобто досліджувані групи пацієнтів майже не відрізнялись за кількістю СП ( $p > 0,10$ ). Середній індекс поліморбідності становив 5,4.

Аналіз кількості СП у хворих з ГПМК у 2015 р. засвідчив (рис. 3.4), що майже у 97,0 % пацієнтів діагностувались одна або більше СП. При цьому, одна СП була зафіксована у 4,3 %, дві – у 11,7 %, а три та більше – у 80,7 % аналізованих МК

стаціонарних хворих.

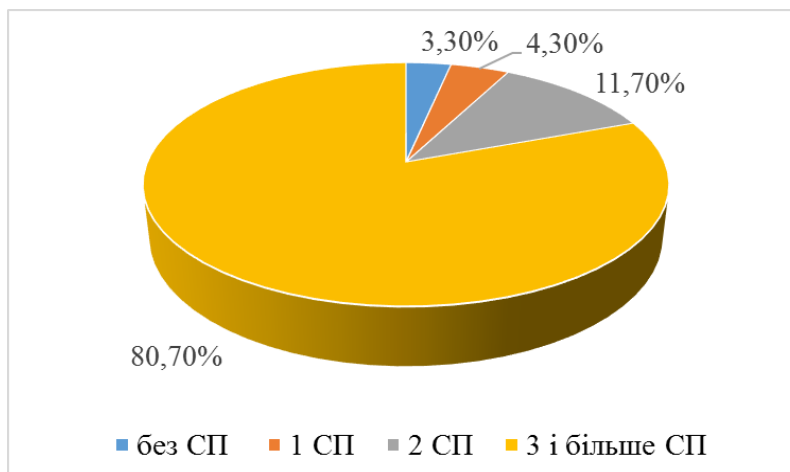


Рис. 3.4 Розподіл пацієнтів з ГПМК неврологічного відділення ЛОКЛ за кількістю СП у 2015 р.

У структурі СП хворих з ГПМК провідне місце займала АГ, частота якої становила 82,0 % випадків. У 59,7 % пацієнтів було діагностовано гіпертонічну ангіопатію сітківки обох очей, в 57,7 % – серцеву недостатність різних ступенів, а в 51,3 % – ІХС (табл. Г.2 додатку Г).

Для чоловіків мінімальна тривалість перебування у стаціонарі становила 4 дні, максимальна – 39 днів, середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила 12,7 дня. Для жінок ці показники становили 3, 43 та 13,9 дня відповідно, тобто відмінності досліджуваних вибірок статистично незначущі ( $p > 0,10$ ). Сумарно для чоловіків та жінок тривалість перебування хворого у стаціонарі в середньому становила 13,1 дня.

Далі нами проведено порівняльний клініко-епідеміологічний аналіз стаціонарних хворих із ГПМК або віддаленими наслідками ураження судин ГМ неврологічного відділення ЛОКЛ у 2007 і 2015 рр. За перший період проаналізовано 262, а за інший – 300 МК стаціонарних хворих [352].

Аналіз МК пацієнтів неврологічного відділення ЛОКЛ дозволив зробити розподіл хворих з ГПМК за видами судинних уражень ГМ згідно з МКХ-10 [350]. Оскільки у 2015 р. в МК окремих пацієнтів було вказано два діагнози: інфаркт ГМ та віддалені

наслідки ураження судин ГМ, то загальна кількість судинних уражень ГМ дещо більша ніж 100 %.

Як бачимо з даних рис. 3.5, у структурі судинних уражень ГМ щонайменше половина припадала на ІГМ, яких у 2007 р. було діагностовано у 53,8 %, а у 2015 р. – в 50,3 % хворих. При цьому у динаміці було проліковано у 1,2 раза більше пацієнтів з віддаленими наслідками ураження судин ГМ (44,3 % у 2015 році проти 35,5 % у 2007 році).

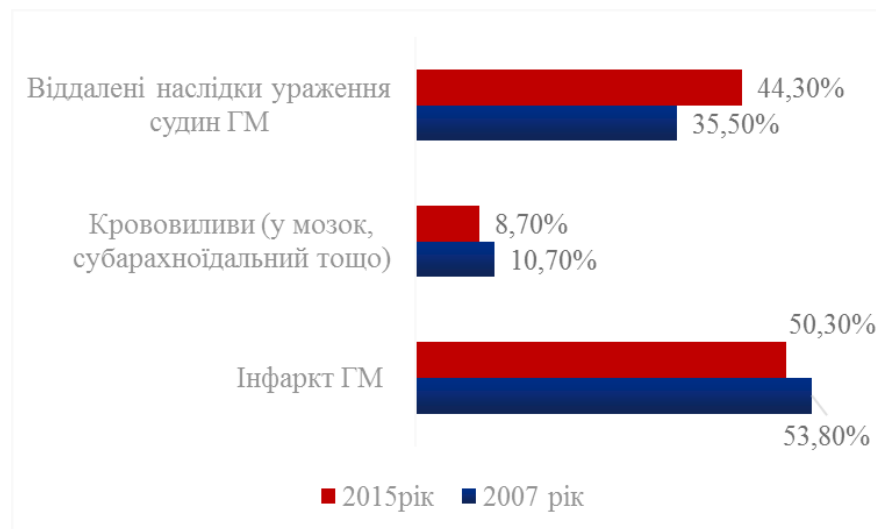


Рис. 3.5 Розподіл пацієнтів неврологічного відділення за видами судинних уражень ГМ

Клініко-епідеміологічне дослідження показало, що ГПМК дещо частіше виникали у чоловіків (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

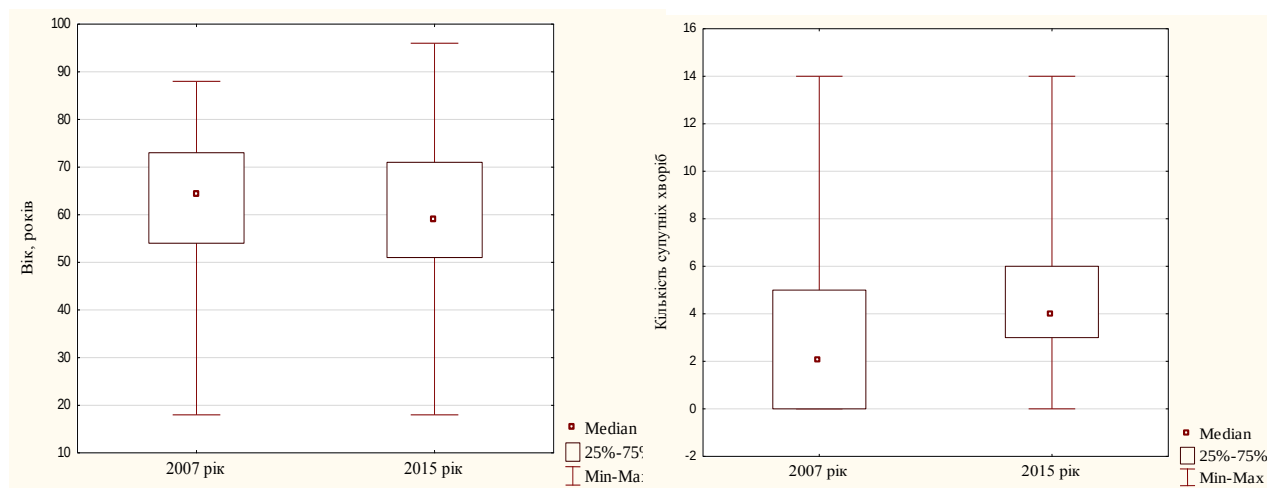
**Розподіл хворих за віком і статтю, %**

| Вікова група, років | 2007 рік |       | 2015 рік |       |
|---------------------|----------|-------|----------|-------|
|                     | чоловіки | жінки | чоловіки | жінки |
|                     | n=159    | n=103 | n=183    | n=117 |
| 15 – 19             | 0,6      | -     | 0,5      | 0,9   |
| 20 – 29             | 1,9      | 1,0   | 1,1      | 0,9   |
| 30 – 39             | 5,0      | 2,9   | 7,1      | 5,1   |
| 40 – 49             | 11,9     | 8,7   | 13,7     | 17,1  |
| 50 – 59             | 26,5     | 19,4  | 36,6     | 16,3  |
| 60 – 69             | 24,5     | 26,2  | 20,2     | 18,8  |
| 70 – 79             | 24,5     | 28,1  | 14,8     | 25,6  |
| 80 і старше         | 5,0      | 13,6  | 6,0      | 15,3  |

Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі було практично було однаковим (1,5:1 та 1,6:1 у відповідні періоди). Статистично вагомої відмінності між чоловіками та жінками у 2007 і 2015 рр. не виявлено ( $\chi^2 = 0,0057509$ ;  $p = 0,93955$ ).

Максимальна кількість госпіталізацій серед чоловіків у двох аналізованих періодах припадала на працездатних осіб вікової категорії 50 – 59 років (26,5 % у 2007 р. та 36,6 % у 2015 р.), тобто. При чому для цих осіб у 2015 р. вона зросла в 1,4 раза. Серед жінок максимальна кількість госпіталізацій припадала також на одну вікову категорію, а саме 70 – 79 років (28,1 % у 2007 р. та 25,6 % у 2015 р.). Невтішною була тенденція у жінок вікової категорії 40 – 49 років: кількість госпіталізацій у 2015 р. була майже вдвічі більшою, ніж у 2007 р. (17,1 % та 8,7 % відповідно).

Як видно з даних рис. 3.6а, віковий діапазон хворих у 2007 р. становив 18 – 88 років, а середній вік –  $62,3 \pm 13,7$  року (медіана – 64 роки, 25 % – 54,3 року, 75 % – 73,1 року). У 2015 р. віковий діапазон хворих з ГПМК знаходився у межах 18 – 96 років, а середній вік становив  $60,0 \pm 14,6$  року (медіана – 59 років, 25% – 51,3 року, 75% – 71 рік). Виявлено статистично вагомі відмінності за віком хворих у досліджуваних роках ( $p < 0,025$ ).



а) розмах віку

б) розмах кількості СП

Рис. 3.6 Діаграма розмаху віку хворих та кількості СП  
у неврологічному відділенні ЛОКЛ

Встановлено, що ГПМК часто супроводжувалися СП. Так, їх частка у пацієнтів у 2007 р. становила 74,0 %, а у 2015 р. – 96,7 %. Мінімальна кількість СП в обох аналізованих періодах становила 1, максимальна – 14. Середня кількість СП у 2007 р. становила  $2,7 \pm 2,66$  (медіана – 2 СП, 25 % – 0 СП, 75 % – 5 СП), а у 2015 р. –  $4,4 \pm 2,27$  (медіана – 4 СП, 25 % – 3 СП, 75 % – 6 СП) (рис. 3.6б). Виявлено статистично вагому відмінність у кількості СП у хворих у досліджуваних роках ( $p < 0,001$ ).

Аналіз структури СП показав, що провідними були хвороби серцево-судинної системи, частку окремих з яких наведено в табл. 3.3.

При цьому за роки дослідження кількість випадків діагностованої АГ та ІХС зросла в 1,6 раза, серцевої недостатності – у 2,1 раза.

Таблиця 3.3

### Основні СП, що супроводжували ГПМК

| Назва СП              | Частка, % |          |
|-----------------------|-----------|----------|
|                       | 2007 рік  | 2015 рік |
| АГ                    | 50,3      | 82,0     |
| Серцева недостатність | 27,5      | 57,7     |
| ІХС                   | 31,7      | 51,3     |

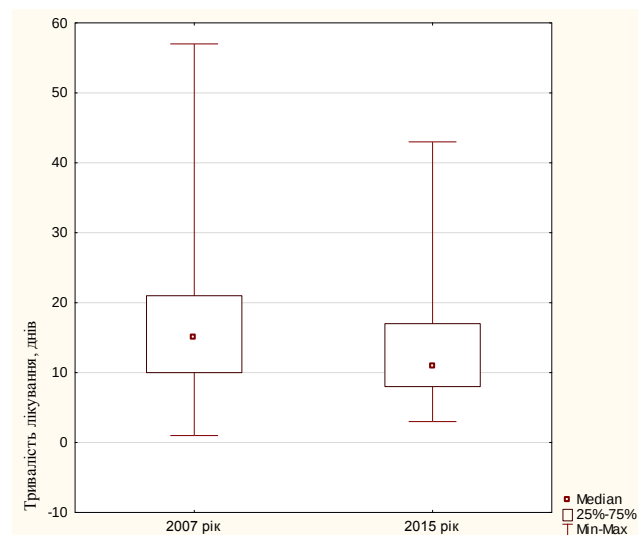


Рис. 3.7 Діаграма розмаху для тривалості лікування

Як видно з даних рис. 3.7, мінімальна тривалість перебування у стаціонарі у

2007 р. становила 1 день, максимальна – 57 днів, а середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила  $17,1 \pm 10,23$  дня (медіана – 15 днів, 25 % – 10 днів, 75 % – 21 день). Своєю чергою, у 2015 р. мінімальна тривалість перебування хворих у стаціонарі становила 3 дні, максимальна – 43 дні, а середня –  $13,1 \pm 6,99$  дня (медіана – 11 днів, 25 % – 8 днів, 75 % – 17 днів) ( $p < 0,001$ ), тобто відмінності досліджуваних вибірок статистично значущі.

### **3.2 Клініко-епідеміологічний аналіз гострих порушень мозкового кровообігу на рівні міського стаціонару**

Далі нами проаналізовано 532 МК стаціонарних хворих з ГПМК 1 та 2 неврологічних відділень КЛШМД м. Львова за 2010 р. Для подальшого дослідження відібрана 371 МК пацієнтів з МІ (не враховували хворих з ТІА) [353]. Розподіл пацієнтів за статтю засвідчив, що за аналізований період було проліковано 200 осіб чоловічої та 171 особа жіночої статі. Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ГПМК становило 1 до 1,2, тобто чоловіків було проліковано в 1,2 рази більше, ніж жінок.

Як свідчать дані, наведені на рис. Г.5 й Г.6 додатку Г та рис. 3.8, в аналізованому періоді не спостерігалось госпіталізацій осіб віком до 30 років обидвох статей з приводу ГПМК в неврологічні відділення КЛШМД м. Львова. Вікова категорія 30 – 35 років у чоловіків та жінок характеризувалася майже однаковим числом госпіталізацій (0,5 % та 0,6 % відповідно). У віковій категорії 35 – 39 років серед жіночої популяції не було зареєстровано жодного випадку ГПМК, натомість для чоловічої популяції ця цифра становила 3,0 %. Із зростанням віку спостерігалось збільшення кількості випадків ГПМК як у чоловіків, так і в жінок. У жінок вікової категорії 40 – 44 роки кількість випадків ГПМК становила 1,2 %, а у чоловіків цього ж віку – 2,5 %.

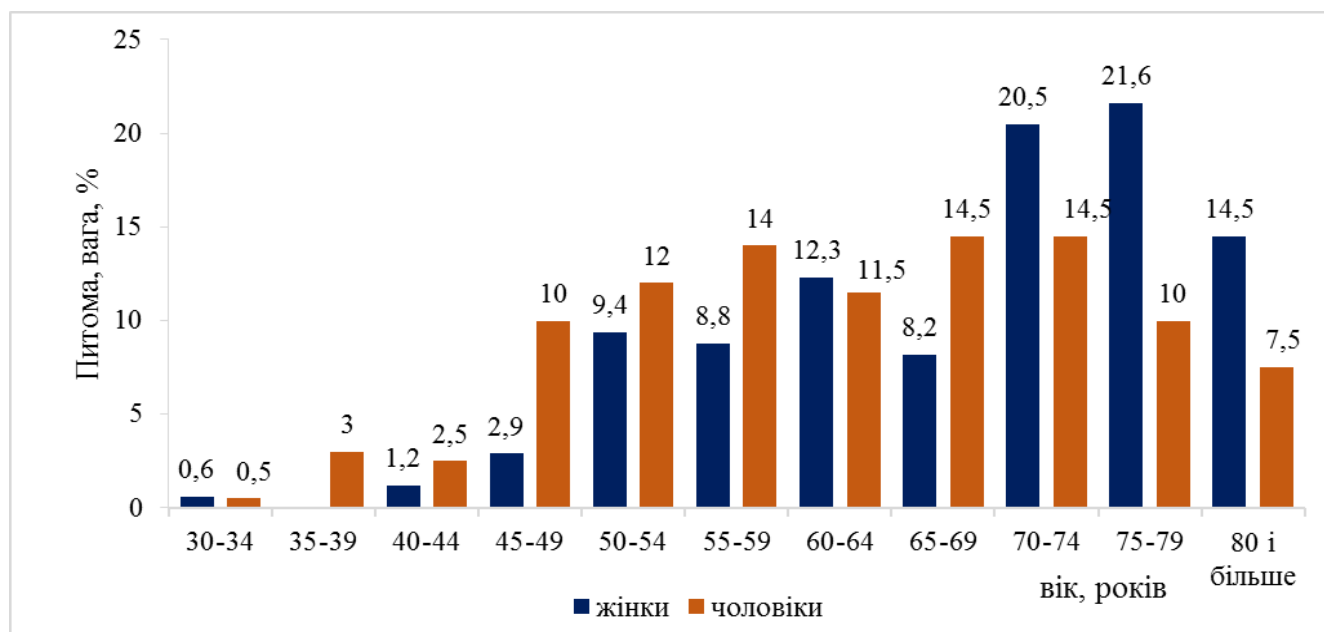


Рис. 3.8 Стандартизована за віком і статтю частота ГПМК  
в неврологічних відділеннях КЛШМД м. Львова

Наступна вікова категорія (45 – 49 років) у порівнянні з попередньою характеризувалась значним зростанням як в жінок (майже утричі) так і в чоловіків (учетверо) кількості госпіталізацій з приводу ГПМК. Стрибкоподібне зростання (майже утричі відносно попередньої вікової категорії) кількості випадків ГПМК у жінок характерне також для віку 50 – 54 роки. Разом з тим, у чоловіків цієї вікової категорії було зафіксоване зростання на 2,0 % частоти ГПМК проти попередньої вікової категорії. У вікових категоріях 55 – 59 та 65 – 69 років жіночої популяції частота ГПМК становила близько 8 %, а чоловічої – близько 14,0 %. У жінок віком 60 – 64 роки спостерігалось певне зростання у порівнянні з описаними вище віковими категоріями, а в чоловіків – навпаки, зниження кількості випадків ГПМК і становило для обох популяцій близько 12,0 %. Вікова категорія 70 – 74 роки жіночої популяції характеризувалась ще одним стрибкоподібним (удвічі проти попередньої вікової категорії) зростанням кількості випадків ГПМК досягаючи значення 20,5 %. Натомість в аналогічній чоловічій популяції частота ГПМК знаходилась на тому ж рівні, що і в попередній віковій категорії та становила 14,5 %. Максимальна кількість госпіталізацій з приводу ГПМК в жінок

припадала на вікову категорію 75 – 79 років (близько 22,0 %). Разом з тим, ця ж вікова категорія чоловіків характеризувалась майже вдвічі нижчим (у порівнянні з жінками) числом звернень з приводу ГПМК. У віковій категорії 80 років і більше в жінок спостерігалось зниження частоти ГПМК до 14,5 %, а у чоловіків – до 7,5 %.

Встановлено (табл. 3.4), що серед судинних уражень ГМ майже 82 % становили первинні та повторні ГПМК – ІГМ (ІІ).

Таблиця 3.4

#### Види судинних уражень головного мозку

| Назва судинних уражень ГМ*                    | Код згідно з МКХ-10 | Кількість випадків |      |
|-----------------------------------------------|---------------------|--------------------|------|
|                                               |                     | абс.               | %    |
| Інфаркт ГМ                                    | I63                 | 303                | 81,7 |
| Крововиливи (у мозок, субарахноїдальний тощо) | I60 – I62           | 24                 | 6,5  |
| Віддалені наслідки ураження судин ГМ          | I69                 | 44                 | 11,8 |

\* – назви згідно з МКХ-10 [350].

Далі нами проведений моніторинг частоти СП у хворих з ГПМК. Аналіз показав, що їх було діагностовано в 99,5 % чоловіків та 97,7 % жінок. Мінімальна кількість СП у чоловіків та жінок становила по 1, а максимальна – по 6. При цьому індекс поліморбідності для чоловіків становив 3,8 а для жінок – 4,2, тобто відмінності між досліджуваними групами пацієнтів по кількості СП є неістотними ( $p > 0,10$ ). Середній індекс поліморбідності становив 4,0.

Як видно з даних рис. 3.9, майже в 66,0 % пацієнтів з ГПМК в КЛШМД м. Львова діагностувалось 3 та більше СП. У структурі СП провідне місце займали хвороби системи кровообігу. Серед них найбільш поширеною є АГ, частота якої становила 86,6 % випадків. Наступною СП за частотою діагностування була ІХС (гостра, хронічна) (64,4 % випадків). У дещо більш ніж половини пацієнтів діагностувалась серцева недостатність різних ступенів (52,8 %), а також атеросклеротична хвороба серця (50,7 %) (табл. Г.3 додатку Г).



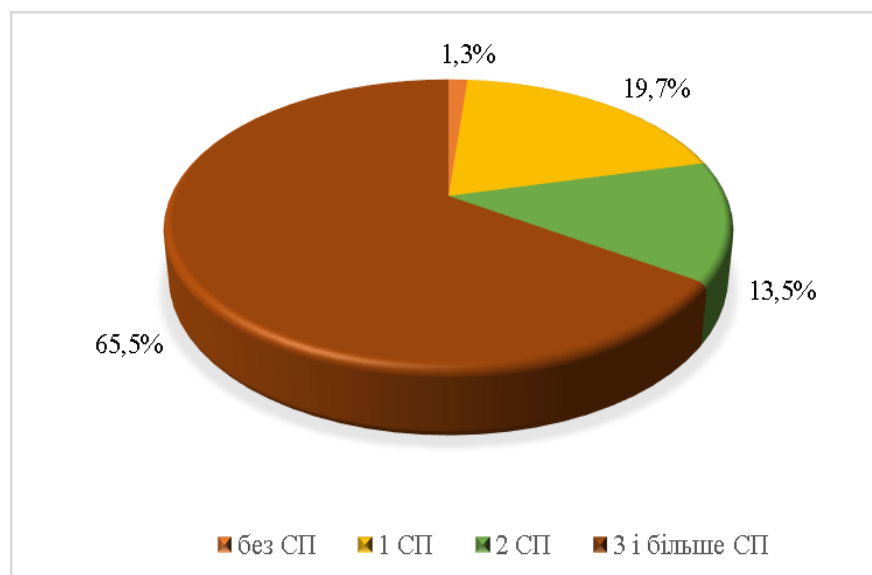


Рис. 3.9 Розподіл хворих з ГПМК в КЛШМД м. Львова за кількістю СП

Для чоловіків мінімальна тривалість перебування у стаціонарі становила 1 день, максимальна – 35 днів, середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила 14,8 дня. Для жінок ці показники становили 1, 49 та 16,2 дня відповідно, тобто відмінності досліджуваних вибірок статистично незначущі ( $p > 0,10$ ). Середня тривалість перебування хворого у стаціонарі становила 15,4 дня.

### 3.3 Клініко-епідеміологічне вивчення гострих порушень мозкового кровообігу на рівні центральної районної лікарні

Дослідження проводили на прикладі Буської ЦРЛ (Львівська область). Неврологічне відділення Буської ЦРЛ, у якому проходять лікування пацієнти з ГПМК, розраховане на 30 ліжко-місць. У 2009 р. тут було проліковано 73 пацієнти з вказаною патологією, МК яких були проаналізовані нами [354].

Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ГПМК становило приблизно 1 до 1, тобто чоловіків із таким діагнозом була та ж сама кількість що і жінок (жінок – 35, чоловіків – 38).

Як свідчать дані, наведені на рис. Г.7 і Г.8 додатку Г та рис. 3.10, із збільшенням віку спостерігається зростання частоти ГПМК як у чоловіків, так і у

жінок.

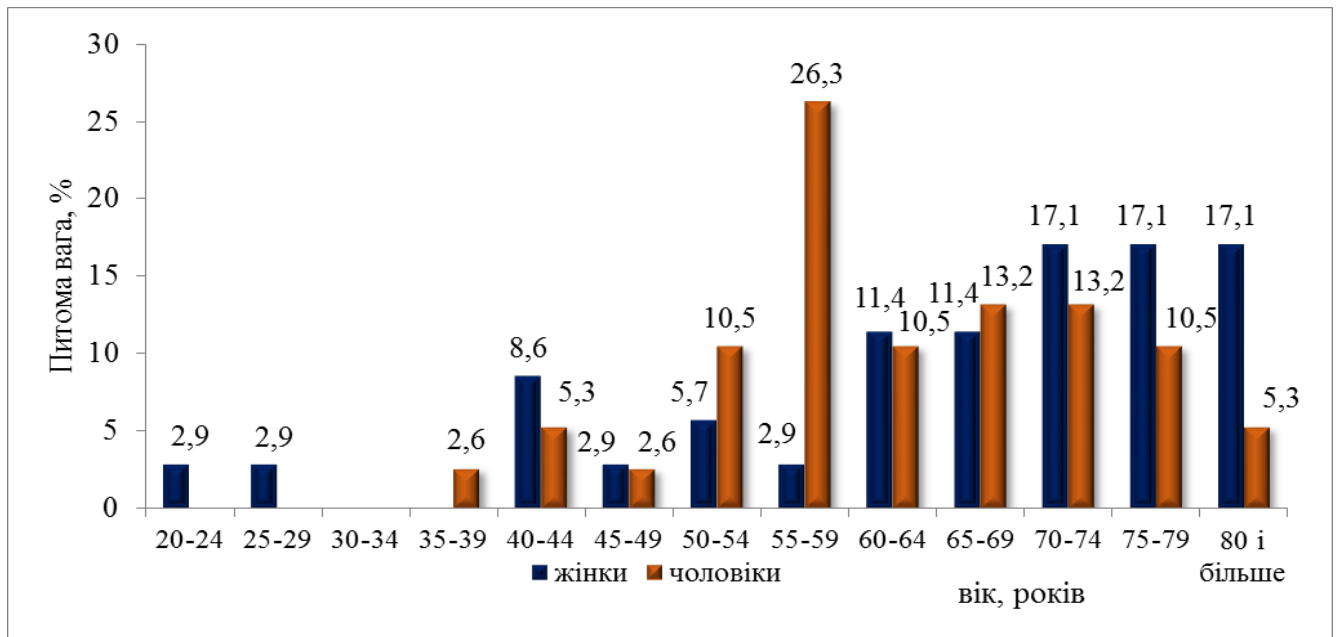


Рис. 3.10 Стандартизована за статтю та віком частота ГПМК  
в неврологічному відділенні Буської ЦРЛ

У жінок різних чотирьох вікових категорій (20 – 24, 25 – 29, 45 – 49 і 55 – 59 років) частота ГПМК була незначною і становила по 2,9 %. У вікових категоріях 30 – 34 та 35 – 39 років не було зафіксовано випадків ГПМК. Разом з тим, у віковій категорії 40 – 44 роки жіночої популяції частота ГПМК становила уже 8,6 %, а у категорії 50 – 54 роки – 5,7 %. Зростання частоти захворювання було притаманне віковим категоріям 60 – 64 та 65 – 69 років і вона становила 11,4 %. Наступні три вікові категорії характеризувалися ще вищим показником частоти ГПМК по 17,1 % відповідно. Таким чином, більш ніж половина усіх випадків ГПМК у жінок відбувалась після 60-річного віку.

Щодо чоловічої популяції, то випадки ГПМК, на відміну від жінок, фіксувались, починаючи з віку 35 років. Так, у віковій категорії 35 – 39 років та 45 – 49 років частота ГПМК була однаковою і становила по 2,6 %. У віковій категорії 40 – 44 роки частота ГПМК удвічі вища, ніж у наведених вище вікових категоріях, і становила 5,3 %. Цей же показник для вікової категорії 50 – 54 роки чоловічої популяції мав значення 10,5 %, тобто спостерігалось зростання учетверо проти

попередньої вікової категорії (45 – 49 років). Для віку 55 – 59 років характерне максимальне значення показника частоти ГПМК (26,3 %), який у 2,5 раза вищий, ніж у попередній віковій категорії. Наступні вікові категорії чоловічої популяції характеризуються певним зниженням частоти ГПМК у порівнянні із віковою категорією, що мала максимальне значення досліджуваного показника. Так для віку 60 – 64 роки та 75 – 79 років значення показника частоти ГПМК становило уже по 10,5 % (тобто зниження у 2,5 раза). Деяке зростання цього показника до значення 13,2 % притаманне також двом віковим категоріям: 65 – 69 років та 70 – 74 роки. У чоловіків старечого віку (80 років і більше) частота ГПМК становила всього лиш 5,3 %. Таким чином, ГПМК у переважній більшості діагностувалась у чоловіків віком від 55 до 80 років. Аналіз частоти ГПМК за віком у чоловіків та жінок свідчить, що у більшості вікових категорій чоловічої популяції до 60 років вона майже однакова або вища, ніж у жінок. У той же час, починаючи з 60-річного віку частота ГПМК була більшою у жіночій популяції. Жінки віком 80 років і старше у 3 рази частіше хворіли ГПМК, ніж чоловіки.

Як видно з даних табл. 3.5, серед судинних уражень ГМ майже 73,0 % становили первинні та повторні ГПМК – ІГМ (ІІ).

Таблиця 3.5

#### Види судинних уражень головного мозку

| Назва судинних уражень ГМ*                    | Код за МКХ-10 | Кількість випадків |      |
|-----------------------------------------------|---------------|--------------------|------|
|                                               |               | абс.               | %    |
| Інфаркт ГМ                                    | I63           | 53                 | 72,6 |
| Крововиливи (у мозок, субарахноїдальний тощо) | I60 – I62     | 4                  | 5,5  |
| Віддалені наслідки ураження судин ГМ          | I69           | 16                 | 21,9 |

\* – назви згідно з МКХ-10 [350]

Наступний етап нашого дослідження полягав у проведенні моніторингу частоти СП у хворих з ГПМК. Він засвідчив, що їх було діагностовано в 39,5 % чоловіків та 31,4 % жінок. Мінімальна кількість СП у чоловіків та жінок

становила по 1, а максимальна – по 3. При цьому індекс поліморбідності для чоловіків і жінок становив по 1,5 тобто відмінностей між досліджуваними групами пацієнтів по кількості СП не було ( $p > 0,10$ ). У 26 пацієнтів (35,6 %) діагностувались одна або більше СП. При цьому, одна СП була зафіксована у 18 пацієнтів (24,7 %), дві – у 8,2 % (6 пацієнтів), а три – у 2,7 % (2 пацієнти) стаціонарних хворих (рис. 3.11). Середній індекс поліморбідності для обох груп хворих – 1,5.

Провідне місце в структурі СП пацієнтів неврологічного відділення Буської ЦРЛ з ГПМК займали хвороби системи кровообігу, зокрема, АГ різних ступенів (16,4 % пацієнтів) та ІХС (15,1 % пацієнтів) (табл. Г.4 додатку Г). Ця група захворювань є однією з найбільш поширених та характеризується високим ступенем поєднаності та множинності, первинною інвалідизацією та передчасною смертністю, потребує повторних відвідувань та тривалої госпіталізації.

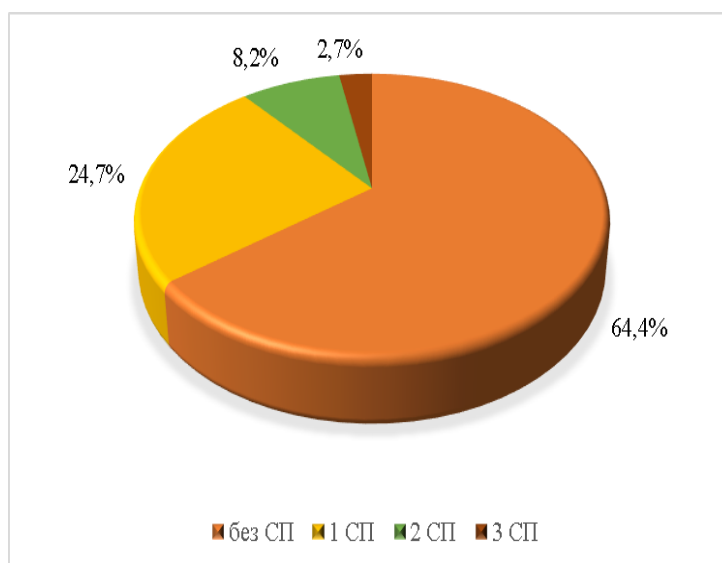


Рис. 3.11 Розподіл хворих з ГПМК неврологічного відділення Буської ЦРЛ за кількістю СП

Для чоловіків мінімальна тривалість перебування у стаціонарі становила 3 дні, максимальна – 40 днів, середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила 15,7 дня. Для жінок ці показники становили 1, 38 та 15,4 дня відповідно, тобто відмінності досліджуваних вибірок статистично незначущі ( $p > 0,10$ ). Середня тривалість перебування хворого у стаціонарі становила 15,5 дня.



При цьому максимальна кількість госпіталізацій з приводу ГПМК серед чоловіків у ЛОКЛ та Буській ЦРЛ припадала на вікову категорію 50 – 59 років (26,5 % та 36,8 % відповідно), а в КЛШМД м. Львова – на вікову категорію 70 – 79 років (42,1 %). Серед жінок – у ЛОКЛ та Буській ЦРЛ – на вікову категорію 70 – 79 років (28,1 % та 34,2 % відповідно), а в КЛШМД м. Львова – одразу на дві вікові категорії: 50 – 59 та 60 – 69 років (по 26,0 %). Виявлено статистично вагомі відмінності за віком хворих у трьох ЗОЗст ( $H = 6,6529$ ;  $p = 0,0359$ ).

Як видно з даних табл. 3.7, серед судинних уражень ГМ переважали ІГМ. Цю патологію у хворих КЛШМД м. Львова було діагностовано у 81,7 % випадків, у пацієнтів Буської ЦРЛ – у 72,6 % випадків, а хворих ЛОКЛ – у 53,8 % випадків.

Таблиця 3.7

#### Види судинних уражень головного мозку

| Назва судинних уражень ГМ*                    | Код за МКХ-10 | Кількість випадків, % |                 |            |
|-----------------------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|------------|
|                                               |               | ЛОКЛ                  | КЛШМД м. Львова | Буська ЦРЛ |
| Інфаркт ГМ                                    | I63           | 53,8                  | 81,7            | 72,6       |
| Крововиливи (у мозок, субарахноїдальний тощо) | I60 – I62     | 10,7                  | 6,5             | 5,5        |
| Віддалені наслідки ураження судин ГМ          | I69           | 35,5                  | 11,8            | 21,9       |

\* - назви згідно з МКХ-10 [350]

Встановлено, що ГПМК часто супроводжувалися СП. Так, їх частка у пацієнтів КЛШМД м. Львова становила 98,6 %, у хворих ЛОКЛ – 74,0 %, а пацієнтів Буської ЦРЛ – 36,5 %. Середня кількість СП у хворих КЛШМД м. Львова становила 3,01 (95 % ДІ: 2,87 – 3,15), у пацієнтів ЛОКЛ – 2,73 (95 % ДІ: 2,4 – 3,05); у хворих Буської ЦРЛ – 0,49 (95 % ДІ: 0,31 – 0,67).

Виявлено статистично вагому відмінність у кількості СП у хворих трьох ЗОЗст. ( $H = 125,6427$ ;  $p = 0,000$ ). Моніторинг частоти СП у пацієнтів з ГПМК засвідчує, що провідними є хвороби серцево-судинної системи, зокрема, АГ. Цю патологію у пацієнтів КЛШМД м. Львова було діагностовано у 86,6 % випадків, хворих ЛОКЛ – у 50,3 % випадків, а Буської ЦРЛ – у 15,0 % випадків.

Це, своєю чергою, впливає на структуру призначень ЛЗ. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила для ЛОКЛ – 17,10 дня (95 % ДІ: 15,86 – 28,35), Буської ЦРЛ – 15,56 дня (95 % ДІ: 13,33 – 17,79), КЛШМД м. Львова – 15,44 дня (95 % ДІ: 14,75 – 16,14). Статистично вагомої відмінності щодо тривалості перебування хворих у стаціонарі у трьох ЗОЗст не виявлено ( $H=3,454592$ ;  $p=0,1778$ ).

### **Висновки до розділу 3**

1. На підставі зіставлення клініко-епідеміологічних характеристик ГПМК на рівні неврологічного відділення ЛОКЛ – ЗОЗст. обласного рівня за 2007 і 2015 рр. з'ясовано, що:

- чоловіків із досліджуваним діагнозом було щонайменше у півтора раза більше, ніж жінок (1,5 до 1 у 2007 р. та 1,6 до 1 у 2015 р.), при цьому із збільшенням віку спостерігалось зростання частоти ГПМК як у чоловіків, так і у жінок;

- середній індекс поліморбідності склав 3,7 у 2007 р. та 5,4 у 2015 р., а провідне місце в структурі СП пацієнтів з ГПМК займали хвороби системи кровообігу;

- середня тривалість перебування хворих ГПМК у стаціонарі становила 17,1 дня за мінімального періоду один день і максимального 57 днів у 2007 р.; своєю чергою, у 2015 р. мінімальна тривалість перебування хворих у стаціонарі становила 3 дні, максимальна – 43 дні, а середня – 13,1.

2. За ретроспективними даними неврологічних відділень КЛШМД м. Львова 2010 р. виявлено, що чоловіків було проліковано в 1,2 раза більше, ніж жінок, індекс поліморбідності склав 4,0, серед СП чільне місце займали хвороби системи кровообігу, середня тривалість перебування хворого у стаціонарі становила 15,4 дня (мінімальна – 1 день, максимальна – 49).

3. Результати ретроспективного клініко-епідеміологічного аналізу даних МК стаціонарних хворих з ГПМК неврологічного відділення Буської ЦРЛ

(Львівська обл.) показали, що співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі становило приблизно 1 до 1, середній індекс поліморбідності становив 1,5, у структурі СП провідне місце займали хвороби системи кровообігу, середня тривалість перебування хворого у стаціонарі становила 15,6 дня (мінімальна – 1 день, максимальна – 40).

4. Виявлено, що серед судинних уражень ГМ переважали ІГМ. Цю патологію у хворих КЛШМД м. Львова було діагностовано у 81,7 % випадків, у пацієнтів Буської ЦРЛ (Львівська обл.) – у 72,6 % випадків, а в хворих ЛОКЛ – у 53,8 % випадків у 2007 р. та в 50,3 % випадків – у 2015 р.

5. Шляхом узагальнення даних проведених досліджень встановлено, що:

- ГПМК частіше виникали у чоловіків; при цьому статистично вагомої відмінності за співвідношенням чоловіків і жінок у трьох ЗОЗст. не виявлено ( $\chi^2 = 3,444273$ ;  $p = 0,17868$ );

- для пацієнтів з ГПМК характерний високий ступінь соматичної обтяженості (індекс поліморбідності від 1,5 до 5,4 залежно від ЗОЗ ст.);

- у трьох ЗОЗст. існували статистично вагомі відмінності за віком хворих ( $N = 6,6529$ ;  $p = 0,0359$ ), позаяк максимальна кількість госпіталізацій з приводу ГПМК серед чоловіків у ЛОКЛ та Буській ЦРЛ (Львівська обл.) припадала на вікову категорію 50 – 59 років, а в КЛШМД м. Львова – на вікову категорію 70 – 79 років. Серед жінок – у ЛОКЛ та Буській ЦРЛ (Львівська обл.) – на вікову категорію 70 – 79 років, а в КЛШМД м. Львова – одразу на дві вікові категорії: 50 – 59 та 60 – 69 років.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Левицька О. Р., Волоско О. Б. Популяційні епідеміологічні дослідження гострої церебральної судинної патології (ситуаційний аналіз захворюваності). *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2009. №1–2 (2 – 3). С.165 – 169.

2. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Характеристика гострої церебральної судинної патології на районному рівні з позицій клінічної епідеміології та



фармакоепідеміології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3 – 4 (12 – 13). С. 141 – 145.

3. Левицька О. Р. Стан фармакотерапії пацієнтів з гострою церебральною судинною патологією на рівні міського стаціонару. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. № 3 (29). С. 63 – 66.

4. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Kostyana K. V. Clinical-epidemiological and pharmacoepidemiological investigation of acute cerebrovascular accidents. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017. Vol. 7(07). P. 168 – 175.

**РОЗДІЛ 4**  
**ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**  
**ПРИ ГОСТРИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В**  
**СТАЦІОНАРНИХ ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ОБЛАСНОГО,**  
**МІСЬКОГО І РАЙОННОГО РІВНІВ**

З позицій клінічної та економічної ефективності одним із шляхів мінімізації негативних наслідків ГПМК є раціональна ФТ. Сьогодні у світі понад 50 % ЛЗ використовуються нераціонально, зокрема у госпітальному секторі близько 25 % ЛЗ, що складають максимальну частку за споживанням, є симптоматичними, тобто не входять до першої лінії лікування [356].

Раціональність ФТ можна оптимізувати шляхом вивчення споживання ЛЗ, що і є об'єктом багатьох наукових досліджень [191, 357 – 359]. Основна його мета – забезпечення раціонального використання ЛЗ.

Вивчення споживання ЛЗ дозволяє встановити:

- тенденції у призначеннях та використанні ЛЗ на різних рівнях системи охорони здоров'я, починаючи з місцевого і закінчуючи національним;
- зв'язок між призначеннями й захворюваністю та структурою патологій (основними причинами, що зумовили ці призначення);
- недоліки МЗ та використання ЛЗ у ЗОЗст. тощо.

У результаті зазначене уможлиблює раціоналізацію використання ЛЗ унаслідок створення та впровадження локальних формулярів ЗОЗ, що дозволить покращити структуру закупівель ЛЗ у стаціонарі, збільшення частки коштів для придбання високоякісних ЛЗ та зменшення фінансових вкладень на ЛЗ з недоведеною ефективністю та сумнівної якості, тобто перерозподілити обмежені фінансові кошти [360].

#### 4.1 Аналіз споживання лікарських засобів хворими з гострими порушеннями мозкового кровообігу у закладі охорони здоров'я обласного рівня у динаміці

У межах цього етапу дисертаційного дослідження нами спочатку було проведено порівняльний аналіз призначень ЛЗ хворим з ГПМК та СП на прикладі неврологічного відділення ЛОКЛ у 2007 р. і 2015 р. [352, 361]. Контент-аналіз ЛЛП (у 2007 р. – 236 ЛЛП, а у 2015 р. – 300 ЛЛП) дозволив установити що у 2007 р. мінімальна кількість ЛЗ в одному ЛЛП – 1, максимальна – 26 ЛЗ, середня – 9 ЛЗ. У 2015 р. ці цифри становили відповідно 1, 22 та 9. Більш ніж половині пацієнтів (53,4% у 2007 р. та 51,7 % у 2015 р.) призначали 5 – 10 ЛЗ та 7 – 12 ЛЗ відповідно. При цьому (табл. 4.1) у 2007 р. для лікування ГПМК та СП було призначено 181 [362], а у 2015 р. – 198 ЛЗ за МНН або ЗПН з 10 анатомічних груп за АТХ – класифікацією.

Таблиця 4.1

##### Характеристика призначень ЛЗ різних анатомічних груп

| Показники                                                                                          | Рік дослідження |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------|
|                                                                                                    | 2007            | 2015 |
| Кількість ЛЛП, од.                                                                                 | 236             | 300  |
| К-сть ЛЗ (за МНН або ТН), од.                                                                      | 181             | 198  |
| К-сть анатомічних груп (од.), а саме:                                                              | 10              | 10   |
| <b>А</b> – Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм, %                              | 19,8            | 18,2 |
| <b>В</b> – Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез, %                                    | 13,8            | 12,1 |
| <b>С</b> – Засоби, що впливають на серцево - судинну систему, %                                    | 28,1            | 29,8 |
| <b>Г</b> – Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони, %                       | 0,6             | –    |
| <b>Н</b> – Препарати гормонів для системного використання (крім статевих гормонів та інсулінів), % | 0,6             | 1,0  |
| <b>І</b> – Протимікробні засоби для системного застосування, %                                     | 5,5             | 6,6  |
| <b>Л</b> - Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби                                               | –               | 0,5  |
| <b>М</b> – Засоби, що впливають на опорно - руховий апарат, %                                      | 4,4             | 4,6  |
| <b>Н</b> – Засоби, що діють на нервову систему, %                                                  | 21,0            | 22,2 |
| <b>Р</b> – Засоби, що діють на респіраторну систему, %                                             | 5,5             | 4,6  |
| <b>С</b> – Засоби, що діють на органи чуттів, %                                                    | 0,6             | 0,5  |
| К-сть груп 3-го рівня (терапевтичних підгруп), од.                                                 | 79              | 75   |

Максимальну частку в обох аналізованих періодах займали ЛЗ групи С (Засоби, що впливають на серцево - судинну систему) – у структурі призначень у 2007 р. вона становила 28,1 %, а у 2015 р. – 29,8 %, тобто дещо зросла.

Кількість призначень ЛЗ у межах груп 3-го рівня (терапевтичних підгруп) у 2007 та 2015 рр. наведено в табл Д.1 та Д.2 додатку Д, а в табл. 4.2 приведено результати аналізу динаміки призначень ЛЗ тих груп 3-го рівня (терапевтичних підгруп), частка яких у загальній структурі призначених ЛЗ була 2,0 % і вище.

Таблиця 4.2

### Динаміка призначень ЛЗ окремих терапевтичних підгруп

| Назва терапевтичної підгрупи                                                                                               | АТХ - код | Частка, % |          | Напрямок змін, ↑;↓ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|--------------------|
|                                                                                                                            |           | 2007 рік  | 2015 рік |                    |
| 1.Антитромботичні засоби                                                                                                   | B01A      | 7,2       | 6,6      | ↓                  |
| 2.Психостимулятори, засоби, що використовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), і ноотропні засоби | N06B      | 6,6       | 6,1      | ↓                  |
| 3.Інші кардіологічні препарати                                                                                             | C01E      | 4,4       | 3,5      | ↓                  |
| 4.Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби                                                                      | M01A      | 3,3       | 3,0      | ↓                  |
| 5.Периферичні вазодилататори                                                                                               | C04A      | 2,8       | 2,5      | ↓                  |
| 6.Блокатори β-адренорецепторів                                                                                             | C07A      | 2,8       | 2,5      | ↓                  |
| 7.Антигістамінні засоби для системного застосування                                                                        | R06A      | 2,8       | 1,5      | ↓                  |
| 8.Комбіновані препарати інгібіторів АПФ                                                                                    | C09B      | 2,2       | 4,0      | ↑                  |
| 9.Препарати вітаміну В <sub>1</sub> , в тому числі і в комбінації з вітамінами В <sub>6</sub> і В <sub>12</sub>            | A11D      | 2,2       | 3,0      | ↑                  |
| 10.Додаткові розчини для внутрішньовенного введення                                                                        | B05X      | 2,2       | 2,5      | ↑                  |
| 11.Антидепресанти                                                                                                          | N06A      | 2,2       | 2,5      | ↑                  |
| 12.Інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси                                                       | A16A      | 2,2       | 2,0      | ↓                  |
| 13.Інгібітори АПФ                                                                                                          | C09A      | 2,2       | 2,0      | ↓                  |
| 14.Снодійні і седативні препарати                                                                                          | N05C      | 2,2       | 0,5      | ↓                  |

Дослідження показало, що для десяти терапевтичних підгруп частка їх ЛЗ дещо зменшилась, а для чотирьох – збільшилась. При цьому майже удвічі зросла кількість призначених ЛЗ у групі C09B (Комбіновані препарати інгібіторів АПФ) – з 2,2 % до 4,0 %. Найбільшу частку у структурі призначень займає група B01A – Антитромботичні засоби. У 2007 р. було призначено 7,2 %, а у 2015 р. – 6,6 % ЛЗ цієї групи. Другою за обсягом призначених ЛЗ є терапевтична підгрупа N06B – Психостимулятори, засоби, що використовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), і ноотропні засоби. У 2007 р. було призначено 6,6 % ЛЗ цієї групи, а у 2015 р. – 6,1 %.

Для детального аналізу було відібрано ті ЛЗ, які призначались для 10 % і більше хворих. У 2007 р. таких ЛЗ був 21, а в 2015 р. – 16 ЛЗ. Як видно з даних табл. 4.3, в обох аналізованих періодах 10 % хворих і більше призначалося 11 ЛЗ (магнію сульфат, L-лізину есцинат, калію хлорид, фуросемід, церебролізин, іпідакрин тощо). При цьому три перших ЛЗ призначались 50 % хворих і більше. Разом з тим, їх призначення у 2015 р. незначно зменшились, як і зменшились призначення ще трьох ЛЗ – тіотриазоліну, цефтріаксону та ніцерголіну. У 2015 р. незначно збільшилось призначення іпідакрину.

Таблиця 4.3

**ЛЗ, які призначались для 10 % і більше хворих**

| МНН або ЗПН ЛЗ   | АТХ-код | Частка хворих, % |          | Тенденції призначень |
|------------------|---------|------------------|----------|----------------------|
|                  |         | 2007 рік         | 2015 рік |                      |
| 1                | 2       | 3                | 4        | 5                    |
| Магнію сульфат   | B05XA05 | 69,9             | 66,7     | зменшились незначно  |
| L-лізину есцинат | C05CX03 | 68,6             | 65,0     | зменшились незначно  |
| Калію хлорид     | B05XA01 | 59,3             | 51,0     | зменшились незначно  |
| Фуросемід        | C03CA01 | 53,8             | 15,3     | ↓ в 3,5 раза         |
| Церебролізин*    | N06BX22 | 44,9             | 29,3     | ↓ в 1,5 раза         |
| Іпідакрин        | N07AA07 | 32,2             | 33,3     | збільшились незначно |
| Пірацетам        | N06BX03 | 31,4             | 7,7      | ↓ в 4,1 раза         |
| АСК              | B01AC06 | 30,9             | 16,0     | ↓ в 1,9 раза         |

Продовж. табл.4.3

| 1                                                                                                                                           | 2       | 3    | 4    | 5                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|------|---------------------|
| Нервіплекс                                                                                                                                  | A11DB   | 25,8 | –    | не призначався      |
| Дексаметазон                                                                                                                                | H02AB02 | 25,4 | 16,3 | ↓ в 1,6 раза        |
| Еналаприл                                                                                                                                   | C09AA02 | 23,3 | 2,33 | ↓ в 10 разів        |
| Тіотриазолін                                                                                                                                | A05BA50 | 17,8 | 14,0 | зменшились незначно |
| Реосорбілакт                                                                                                                                | B05XA31 | 14,8 | 7,3  | ↓ в 2,0 раза        |
| Папаверин                                                                                                                                   | A03AD01 | 14,4 | 5,3  | ↓ в 2,7 раза        |
| Еноксапарин                                                                                                                                 | B01AB05 | 14,4 | 32,2 | ↑ в 2,2 раза        |
| Бендазол                                                                                                                                    | C04AX31 | 13,6 | 3,0  | ↓ в 4,5 раза        |
| Цефтріаксон                                                                                                                                 | J01DD04 | 12,7 | 11,0 | зменшились незначно |
| Неостигміну бромід                                                                                                                          | N07AA01 | 12,3 | 1,6  | ↓ в 7,7 раза        |
| Триметилгідразинію проп.                                                                                                                    | C01EB20 | 11,9 | 3,6  | ↓ в 3,3 раза        |
| Ніцерголін                                                                                                                                  | C04AE02 | 10,2 | 7,0  | зменшились незначно |
| Декстроза                                                                                                                                   | B05BA03 | 10,2 | 2,0  | ↓ в 5,1 раза        |
| Аторвастатин                                                                                                                                | C10AA05 | 8,9  | 27,3 | ↑ в 3,1 раза        |
| Холін альфосцерат                                                                                                                           | N07AX02 | –    | 22,0 | –                   |
| Аспарагінат К-Mg                                                                                                                            | A12CC55 | 5,9  | 15,3 | ↑ в 2,6 раза        |
| Кардіомагніл                                                                                                                                | B01AC56 | 5,5  | 15,0 | ↑ в 2,7 раза        |
| Вітаксон                                                                                                                                    | A11DB   | –    | 13,7 | –                   |
| Жовтим відмічено комірки з ЛЗ, які в обох періодах призначалися 10 % і більше хворих; синім – тільки в 2007 р, а зеленим – тільки в 2015 р. |         |      |      |                     |

\*курсивом вказано ЗПН ЛЗ

Натомість призначення еналаприлу, неостигміну броміду, декстрози, фуросеміду, пірацетаму та ін. знизились суттєво: в 10 – 1,5 раза залежно від ЛЗ. Найбільше (у 10 разів) зменшився обсяг призначень еналаприлу. У 2015 р. не призначався зовсім нервіплекс, який у 2007 р. отримувала четверта частина хворих. Разом з тим, у 2015 р. майже 14,0 % пацієнтів призначався вітаксон. Обидва ці ЛЗ містять комплекс вітамінів групи В: В<sub>1</sub> (тіаміну хлорид), В<sub>6</sub> та В<sub>12</sub>. Таким чином, у 2015 р. пріоритети лікарів змінилися в сторону іншої ТН цього комплексу.

У 2015 р. призначення таких ЛЗ, як еноксапарин, аторвастатин, аспарагінат К-Mg та кардіомагніл (препарат, який містить ацетилсаліцилову кислоту і магнію гідроксид) збільшилися у 2,2; 3,1; 2,6 та 2,7 раза

відповідно. Така тенденція, на наш погляд, відображає сучасну стратегію лікування та вторинної профілактики ГПМК, яка передбачає застосування антигіпертензивних, антитромбоцитарних ЛЗ, а також призначення статинів.

Далі нами проведено дослідження споживання ЛЗ на основі методології ATC/DDD та DU 90 %. У 2007 р. DDD була розрахована тільки для 115 ЛЗ (63,5 % номенклатури) (табл. Д.3 додатку Д), а в 2015 р. – для 141 ЛЗ (71,2 % номенклатури) (табл. Д.4 додатку Д) із загальної кількості препаратів. Вона не розрахована, зокрема, для багатьох вітчизняних ЛЗ, які за результатами частотного аналізу характеризувалися високою часткою призначень в обох аналізованих періодах (магнію сульфат, L-лізину есцинат, калію хлорид тощо). Безперечно, така ситуація призводить до недооцінки споживання. Об'єктом подальшого аналізу були лише ті ЛЗ, які мали розраховану DDD.

Аналіз DU 90 % показав, що у 2007 р. 90 % спожитих DDDs припадало на 37 ЛЗ [362, 363], а в 2015 р. – на 45 ЛЗ [364]. З них спостерігався певний взаємозв'язок між частотою призначень та кількістю спожитих DDDs для 31 ЛЗ у 2007 р. та 34 ЛЗ у 2015 р. (табл. 4.4). У 2007 р. частка призначень таких ЛЗ, як кислота нікотинова, дифенгідрамін, амброксол, інсулін, пентоксифілін та діазепам знаходилась в межах 1,05 – 0,5 %. За кількістю спожитих DDDs вони не увійшли в групу DU 90 %. Разом з тим, за кількістю спожитих DDDs у групу DU 90 % увійшли такі ЛЗ, як нандролон, гіприл А, небіволон, фозиноприл, торасемід та омепразол, хоча частка їх призначень незначна (0,09 – 0,27). У 2015 р. частка призначень для 11 ЛЗ (метамізол натрію, дифенгідрамін, амброксол тощо) знаходилась у межах 1,06 – 0,33 % і вони за кількістю спожитих DDDs не увійшли в групу DU 90 %.

Таблиця 4.4

## Результати частотного та DU 90 % аналізів ЛЗ

| 2007 рік              |                            |      |                           |        |       | 2015 рік                   |                            |      |                            |         |       |
|-----------------------|----------------------------|------|---------------------------|--------|-------|----------------------------|----------------------------|------|----------------------------|---------|-------|
| Частотний аналіз      |                            |      | DU 90 % аналіз            |        |       | Частотний аналіз           |                            |      | DU 90 % аналіз             |         |       |
| МНН або ЗПН ЛЗ        | к-сть<br>признач.,<br>абс. | %    | МНН або ЗПН ЛЗ            | DDDs   | %     | МНН або ЗПН ЛЗ             | к-сть<br>признач.,<br>абс. | %    | МНН або ЗПН ЛЗ             | DDDs    | %     |
| 1                     | 2                          | 3    | 4                         | 5      | 6     | 7                          | 8                          | 9    | 10                         | 11      | 12    |
| 1.Фуросемід           | 127                        | 5,80 | 1.Дексаметазон            | 2309,0 | 18,98 | 1.Еноксапарин              | 97                         | 3,94 | 1.Аторвастатин             | 1588,0  | 10,98 |
| 2.Пірацетам           | 74                         | 3,38 | 2.Ціанокобаламін          | 1275,0 | 10,48 | 2.Аторвастатин             | 82                         | 3,33 | 2.Дексаметазон             | 1386,7  | 9,59  |
| 3.АСК                 | 73                         | 3,34 | 3.Нервінлекс              | 1056,0 | 8,68  | 3.Дексаметазон             | 49                         | 1,99 | 3.Еноксапарин              | 13810,0 | 9,55  |
| 4.Нервінлекс*         | 61                         | 2,79 | 4.АСК                     | 955,0  | 7,85  | 4.АСК                      | 48                         | 1,95 | 4.Розувастатин             | 685,5   | 4,74  |
| 5.Дексаметазон        | 60                         | 2,74 | 5.Еналаприл               | 764,5  | 6,28  | 5.Фуросемід                | 46                         | 1,87 | 5.Вітаксон                 | 600,0   | 4,15  |
| 6.Еналаприл           | 55                         | 2,51 | 6.Еноксапарин             | 454,0  | 3,73  | 6.Кардіомагніл             | 45                         | 1,83 | 6.АСК                      | 489,0   | 3,38  |
| 7.Папаверин           | 34                         | 1,55 | 7.Фуросемід               | 337,5  | 2,77  | 7.Вітаксон                 | 41                         | 1,67 | 7.Раміприл                 | 452,0   | 3,13  |
| 8.Еноксапарин         | 34                         | 1,55 | 8.Аторвастатин            | 284,5  | 2,34  | 8.Цефтріаксон              | 33                         | 1,34 | 8.Нейрорубін               | 450,0   | 3,11  |
| 9.Цефтріаксон         | 30                         | 1,37 | 9.Азренокс                | 254,0  | 2,09  | 9.Розувастатин             | 27                         | 1,1  | 9.Бетагістин               | 417,3   | 2,89  |
| 10.Неостигміну бромід | 29                         | 1,33 | 10.Аміодарон              | 208,8  | 1,72  | 10.Бетагістин              | 26                         | 1,06 | 10.Кардіомагніл            | 394,0   | 2,72  |
| 11.Кислота нікотинова | 23                         | 1,05 | 11.Тіамін                 | 200,0  | 1,64  | 11.Клопідогрель            | 26                         | 1,06 | 11.Валсартан               | 356,0   | 2,46  |
| 12.Метамізол натрію   | 22                         | 1,01 | 12.Нандролон              | 200,0  | 1,64  | 12.Метамізол натрію        | 26                         | 1,06 | 12.Аміодарон               | 352,0   | 2,43  |
| 13.Аторвастатин       | 21                         | 0,96 | 13.Цефтріаксон            | 180,5  | 1,48  | 13.Бісопролол              | 25                         | 1,02 | 13.Периндоприл + індапамід | 315,0   | 2,18  |
| 14.Дифенгідра-мін     | 20                         | 0,91 | 14.Амоксицилін+клавуланат | 180,0  | 1,48  | 14.Нейрорубін              | 23                         | 0,94 | 14.Триметазидин            | 296,6   | 2,05  |
| 15.Піридоксину г/х    | 18                         | 0,82 | 15.Кардіомагніл           | 170,0  | 1,4   | 15.Периндоприл + амлодипін | 23                         | 0,94 | 15.Периндоприл + амлодипін | 284,0   | 1,96  |



Продовж. табл. 4.4

| 1                           | 2  | 3    | 4                       | 5     | 6    | 7                          | 8  | 9    | 10                            | 11    | 12   |
|-----------------------------|----|------|-------------------------|-------|------|----------------------------|----|------|-------------------------------|-------|------|
| 16.Надропарин               | 18 | 0,82 | 16.Папаверин            | 152,0 | 1,25 | 16.Пірацетам               | 23 | 0,94 | 16.Тріпліксам                 | 271,0 | 1,87 |
| 17.Тіамін                   | 16 | 0,73 | 17.Бетагістин           | 150,6 | 1,24 | 17.Периндоприл + індапамід | 22 | 0,89 | 17.Кислота тіоктова           | 267,0 | 1,85 |
| 18.Аміодарон                | 15 | 0,69 | 18.Периндоприлу аргінін | 150,0 | 1,23 | 18.Дифенгідрамін           | 20 | 0,81 | 18.Клопідогрель               | 217,0 | 1,5  |
| 19.Амброксол                | 15 | 0,69 | 19.Пірацетам            | 147,9 | 1,22 | 19.Магнікор                | 19 | 0,77 | 19.Лерканідипін               | 210,0 | 1,45 |
| 20.Симвастатин              | 14 | 0,64 | 20.Надропарин           | 145,0 | 1,19 | 20.Раміприл                | 17 | 0,69 | 20.Магнікор                   | 192,0 | 1,33 |
| 21.Дигоксин                 | 14 | 0,64 | 21.Лізиноприл           | 136,5 | 1,12 | 21.Аміодарон               | 17 | 0,69 | 21.Нейромакс                  | 182,0 | 1,26 |
| 22.Агренокс                 | 14 | 0,64 | 22.Симвастатин          | 124,7 | 1,03 | 22.Тріпліксам              | 17 | 0,69 | 22.Цефтріаксон                | 176,0 | 1,22 |
| 23.Кардіомагніл             | 13 | 0,59 | 23.Кислота тіоктова     | 121,5 | 1,00 | 23.Тіамін                  | 17 | 0,69 | 23.Мільгама                   | 176,0 | 1,22 |
| 24.Мільгама                 | 13 | 0,59 | 24.Каптоприл            | 117,0 | 0,96 | 24.Метформін               | 17 | 0,69 | 24.Бісопролол                 | 147,5 | 1,02 |
| 25.Периндоприл у аргінін    | 12 | 0,55 | 25.Клопідогрель         | 90,0  | 0,74 | 25.Диклофенак              | 17 | 0,69 | 25.Омепразол                  | 140,0 | 0,97 |
| 26.Інсулін                  | 11 | 0,50 | 26.Нейрорубін           | 83,0  | 0,68 | 26.Амброксол               | 17 | 0,69 | 26.Амлодипін + лізиноприл     | 129,0 | 0,89 |
| 27.Бетагістин               | 11 | 0,50 | 27.Бісопролол           | 79,6  | 0,65 | 27.Папаверин               | 16 | 0,65 | 27.Тіамін                     | 121,0 | 0,84 |
| 28.Бісопролол               | 11 | 0,50 | 28.Метамізол натрію     | 76,3  | 0,63 | 28.Метоклопра-мід          | 16 | 0,65 | 28.Кормагnezин                | 110,0 | 0,76 |
| 29.Пентоксифілін            | 11 | 0,50 | 29.Мільгама             | 76,0  | 0,62 | 29.Триметазиди н           | 15 | 0,61 | 29.Еналаприл+ гідрохлортіазид | 89,0  | 0,62 |
| 30.Діазепам                 | 11 | 0,50 | 30.Дигоксин             | 75,0  | 0,62 | 30.Валсартан               | 14 | 0,57 | 30.Фуросемід                  | 86,0  | 0,59 |
| 31.Нейрорубін               | 11 | 0,50 | 31.Піридоксину г/х      | 72,2  | 0,59 | 31.Кислота тіоктова        | 14 | 0,57 | 31.Інсулін                    | 85,2  | 0,59 |
| 32.Лізиноприл               | 10 | 0,46 | 32.Неостигміну бромід   | 71,8  | 0,59 | 32.Нейромакс               | 13 | 0,53 | 32.Периндоприлу аргінін       | 85,0  | 0,59 |
| 33.Амоксицилін + клавуланат | 9  | 0,41 | 33.Гіприл А             | 68,0  | 0,56 | 33.Мільгама                | 13 | 0,53 | 33.Лізиноприл                 | 83,0  | 0,57 |

Продовж. табл. 4.4

| 1                   | 2        | 3     | 4             | 5            | 6     | 7                         | 8    | 9         | 10                 | 11      | 12    |
|---------------------|----------|-------|---------------|--------------|-------|---------------------------|------|-----------|--------------------|---------|-------|
| 34.Кислота тіоктова | 8        | 0,37  | 34.Небіволол  | 63,0         | 0,52  | 34.Амлодипін + лізиноприл | 12   | 0,49      | 34.Дигоксин        | 78,0    | 0,54  |
| 35.Ціанокобаламін   | 8        | 0,37  | 35.Фозиноприл | 58,0         | 0,48  | 35.Кветіапін              | 12   | 0,49      | 35.Небіволол       | 77,0    | 0,53  |
| 36.Каптоприл        | 8        | 0,37  | 36.Торасемід  | 58,0         | 0,48  | 36.Інсулін                | 10   | 0,41      | 36.Метформін       | 76,9    | 0,53  |
| 37.Клопідогрель     | 8        | 0,37  | 37.Омепразол  | 57,0         | 0,47  | 37.Варфарин               | 10   | 0,41      | 37.Пірацетам       | 75,5    | 0,52  |
| Разом:              | 942      | 43,04 | Разом:        | 11001,9      | 90,43 | 38.Омепразол              | 9    | 0,37      | 38.Амлодипін       | 72,0    | 0,5   |
| Решта 144 ЛЗ        | 124<br>6 | 56,96 | Решта 78 ЛЗ   | 1162,96      | 9,57  | 39.Небіволол              | 9    | 0,37      | 39.Кислота ліпоева | 72,0    | 0,5   |
| ВСЬОГО:             | 218<br>8 | 100,0 | ВСЬОГО:       | 12164,8<br>6 | 100,0 | 40.Індапамід              | 9    | 0,37      | 40.Папаверин       | 62,4    | 0,43  |
|                     |          |       |               |              |       | 41.Дабігатрану етексилат  | 9    | 0,37      | 41.Індапамід       | 61,8    | 0,43  |
|                     |          |       |               |              |       | 42.Спіронолактон          | 9    | 0,37      | 42.Диклофенак      | 61,0    | 0,42  |
|                     |          |       |               |              |       | 43.Валсартан+ амлодипін   | 8    | 0,33      | 43.Гліклазид       | 61,0    | 0,42  |
|                     |          |       |               |              |       | 44.Карбамазепін           | 8    | 0,33      | 44.Торасемід       | 58,7    | 0,41  |
|                     |          |       |               |              |       | 45.Кислота нікотинова     | 8    | 0,33      | 45.Глімепірид      | 51,0    | 0,35  |
|                     |          |       |               |              |       | Разом:                    | 1318 |           | Разом:             | 13021,1 | 90,04 |
|                     |          |       |               |              |       | Решта 153 ЛЗ              | 1141 |           | Решта 96 ЛЗ        | 1442,8  | 9,96  |
|                     |          |       |               |              |       | ВСЬОГО:                   | 2459 | 100,<br>0 |                    | 14463,9 | 100,0 |

\*курсивом вказано ЗПН ЛЗ

Разом з тим, за кількістю спожитих DDDs у групу DU 90 % увійшли 11 інших ЛЗ з малою часткою призначень (у межах 0,12 – 0,28) – еналаприл+гідрохлортіазид, периндоприлу аргінін, лізиноприл, дигоксин тощо.

Інтеграція результатів частотного та DU 90 % аналізів показала, що спільними в обох аналізованих періодах за частотою призначень були 6 ЛЗ (амброксол, дифенгідрамін, інсулін, кислота нікотинова, метамізол натрію та папаверин) (табл. 4.5). Такі 7 ЛЗ, як дигоксин, лізиноприл, небіволол, нейрорубін, омепразол, периндоприлу аргінін і торасемід в обох аналізованих періодах входили у групу DU 90 %. Найбільшу за кількістю ЛЗ нішу матриці сформували 15 ЛЗ (аміодарон, АСК, аторвастатин тощо), які були спільними за результатами обидвох аналізів – у 2007 і 2015 рр. (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Матрична проєкція призначень ЛЗ пацієнтам з ГПМК  
за результатами частотного та DU 90 % аналізів**

|                             | 2007 рік                                                                                                                                                                                                 | 2015 рік |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Частотний аналіз            | Амброксол, дифенгідрамін, інсулін, кислота нікотинова, метамізол натрію, папаверин. <b>Всього: 6 ЛЗ</b>                                                                                                  |          |
| DU 90% аналіз               | Дигоксин, лізиноприл, небіволол, нейрорубін, омепразол, периндоприлу аргінін, торасемід. <b>Всього: 7 ЛЗ</b>                                                                                             |          |
| Частотний та DU 90% аналізи | Аміодарон, АСК, аторвастатин, бетагістин, бісопролол, дексаметазон, еноксапарин, кардіомагніл, кислота тіоктова, клопидогрель, мільгама, пірацетам, тіамін, фуросемід, цефтріаксон. <b>Всього: 15 ЛЗ</b> |          |

Відомо, що АГ є найбільш важливим і поширеним фактором ризику розвитку інсульту, тому важливе місце у профілактиці та лікуванні ГПМК відіграє контроль АТ. Упродовж останніх років у структурі інсультів спостерігається зростання частки інсультів на фоні АГ ( 2007 р. – 53,2 %, 2013 р. – 59,9 %) у всіх вікових групах [365].

ЛЗ першої лінії у ФТ АГ є: діуретики, інгібітори АПФ, БРА II, недигідропіридинові (верапаміл, дилтіазем) та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (лерканідипін) (антагоністи кальцію), бета-адреноблокатори.

Ці ЛЗ при застосуванні в еквівалентних дозах призводять до однакового зниження АТ та суттєвого зменшення ризику серцево-судинних ускладнень. Сьогодні відсутні клінічно значущі відмінності між різними класами ЛЗ. Вони не мають істотних переваг один перед іншим як в контексті зниження АТ, так і в ефективності зниження ризику серцево-судинних ускладнень та смертності від них.

Як вказують автори систематичного аналізу Suchard M. A., Schuemie M. J., Krumholz H. M. та ін. (2019), поки що незрозумілою залишається оптимальна початкова монотерапія АГ тим чи іншим класом ЛЗ (тіазидні або тіазидоподібні діуретики, іАПФ, БРА II, дигідропіридинові та недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів) за відсутності коморбідних показань. Адже більшість оцінок, які вони проводили, не виявили різниці в ефективності між класами. Проте тіазидні або тіазидоподібні діуретики виявляли кращу первинну ефективність, ніж іАПФ у зниженні ризику інсульту (коефіцієнт ризику 0,83; 95 % ДІ: 0,74 – 0,95) під час початкового лікування. Профілі безпеки також вказують на перевагу тіазидних або тіазидоподібних діуретиків над іАПФ. Проте недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів суттєво поступалися іншим досліджуваним класам ЛЗ [366].

Припускають, що бета-адреноблокатори, мабуть, поступаються антагоністам кальцію (але не діуретикам та іАПФ) за показниками впливу на загальну смертність та частоту ССП; поступаються антагоністам кальцію та іАПФ щодо інсультів і еквівалентні антагоністам кальцію, іАПФ та діуретикам щодо ІХС [365].

Тепер щодо згаданого вище еналаприлу, який відноситься до групи іАПФ та використовується при лікуванні АГ. Сучасним трендом лікування АГ є комбінована антигіпертензивна терапія, що забезпечує вплив на різні механізми її розвитку з метою підвищення антигіпертензивного ефекту [367].

Подальший аналіз показав, що якщо у 2007 р. з метою контролю АТ хворим з ГПМК призначали 25 ЛЗ з різних груп, то у 2015 р. – уже 36. При цьому у 2007 р. більшість пацієнтів приймали один або декілька (з метою комбінованої

антигіпертензивної терапії) монопрепаратів. Щодо комбінованих ЛЗ, то у 2007 р. призначали для 6,4 % хворих три таких ЛЗ, а у 2015 році – уже для 34,7 % хворих 12 ЛЗ. Як бачимо, кількість пацієнтів, яким призначали комбіновані ЛЗ, у 2015 році збільшилася в 5,4 рази. Це може бути однією із причин “втрати інтересу” до призначення монопрепарату еналаприлу.

Тому далі нами проведено дослідження тенденцій споживання саме цих груп ЛЗ. Для цього використали частотний аналіз, а також методику ATC/DDD [368]. Розраховували загальну кількість спожитих DDDs, а також кількість DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів. Розрахунки проводили за формулою:  $DDDs/100 \text{ ліжко-днів} = (DDDs \times 100) / \text{загальна кількість ліжко-днів (n)}$ ; у 2007 р. – 4481, а у 2015 р. – 3942). Результати аналізу наведено в табл. 4.6.

Як видно з даних табл. 4.6, у 2015 р. частка хворих, яким призначали статини, збільшилася у 2,4 раза, тим, яким призначали АК – в 1,8 раза. Незначно збільшилася кількість хворих, яким призначали антигіпертензивні ЛЗ (з 59,3 % у 2007 р. до 62,0 % у 2015 р.). Частка хворих, яким призначали АА, була практично на одному рівні.

Таблиця 4.6

### Характеристики споживання окремих груп ЛЗ

| Назва групи ЛЗ    | Частка хворих,<br>яким<br>призначалися<br>ЛЗ, % |         | Загальна кількість<br>DDDs |         | DDDs/100<br>ліжко-днів |         |
|-------------------|-------------------------------------------------|---------|----------------------------|---------|------------------------|---------|
|                   | 2007 р.                                         | 2015 р. | 2007 р.                    | 2015 р. | 2007 р.                | 2015 р. |
| Антигіпертензивні | 59,3                                            | 62,0    | 2121,9                     | 3261,7  | 47,4                   | 82,7    |
| Статини           | 15,6                                            | 38,0    | 436,2                      | 2312,2  | 9,7                    | 58,7    |
| АК                | 24,4                                            | 43,0    | 655,6                      | 1520,4  | 14,6                   | 38,6    |
| АА                | 46,5                                            | 46,3    | 1470,1                     | 1301,0  | 32,8                   | 33,0    |

Абсолютна кількість спожитих DDDs антигіпертензивних ЛЗ зросла в 1,5, статинів – у 5,3, АК – у 2,3 раза. Кількість спожитих DDDs АА зменшилася в 1,1 раза. Аналогічно кількість DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів для антигіпертензивних ЛЗ зросла в 1,7, статинів – у 6,1, АК – у 2,6 раза. Для АА ця

цифра практично не змінилася: якщо у 2007 р. вона становила 32,8, то у 2015 р. – 33,0. Як бачимо, для більшості аналізованих груп ЛЗ спостерігається тенденція до збільшення їх призначень та споживання. Сумарно споживання цих груп ЛЗ у 2007 р. становило 38,5 %, а у 2015 р. – 58,0 % від загальної кількості спожитих DDDs.

#### **4.2 Стан фармакотерапії пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу на рівні міського стаціонару**

На цьому етапі дослідження було вивчено ЛЛП 371 пацієнта із ГПМК та СП у двох неврологічних відділеннях міської лікарні (КЛШМД м. Львова). З'ясовано, що мінімальна кількість ЛЗ в одному ЛЛП – 2, максимальна – 25. Щонайменше половині пацієнтів (50,7 %) призначали від 9 до 12 ЛЗ. Контент – аналіз ЛЛП дозволив установити 154 МНН або ЗПН ЛЗ із 10 анатомічних та 71 групи третього рівня АТХ – класифікації, які призначались лікарями для лікування як основного, так і СП.

За анатомічними групами згідно з АТХ – класифікацією максимальну частку займають ЛЗ, що впливають на серцево-судинну систему (група С – 30,5 %) (табл. 4.7).

*Таблиця 4.7*

#### **Частка ЛЗ за анатомічними групами згідно з АТХ - класифікацією в структурі лікарських призначень**

| <b>Назва анатомічної групи</b>                                                                  | <b>Частка, %</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>С</b> – Засоби, що впливають на серцево - судинну систему                                    | 30,5             |
| <b>А</b> – Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм                                 | 21,4             |
| <b>Н</b> – Засоби, що діють на нервову систему                                                  | 18,9             |
| <b>В</b> – Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез                                    | 13,6             |
| <b>J</b> – Протимікробні засоби для системного застосування                                     | 5,8              |
| <b>М</b> – Засоби, що впливають на опорно - руховий апарат                                      | 4,0              |
| <b>Р</b> – Засоби, що діють на респіраторну систему                                             | 3,2              |
| <b>Н</b> – Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів та інсулінів) | 1,3              |
| <b>S</b> – Засоби, що діють на органи чуття                                                     | 0,6              |
| <b>P</b> – Протипаразитарні засоби, інсектициди та репеленти                                    | 0,6              |

Частка ЛЗ груп А (Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм), N (Засоби, які діють на нервову систему) та В (Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез) становить 21,4, 18,9 та 13,6 % відповідно. Частка призначень ЛЗ шести інших анатомічних груп коливалася в межах від 0,6 % (група S – Засоби, що діють на органи чуття) та група Р – Протипаразитарні засоби, інсектициди та репеленти) до 5,8 % (група J – Протимікробні засоби для системного застосування).

Як бачимо, дещо більш ніж половину ЛЗ, які призначалися для ФТ ГПМК та СП становили препарати двох анатомічних груп – С та А [353, 369].

За результатами моніторингу призначень у розрізі груп третього рівня (терапевтичних підгруп) згідно з АТХ – класифікацією, наведених у табл. Е.1 додатку Е і табл. 4.8, з'ясовано, що найбільшу частку у структурі призначень займає терапевтична група В01А – Антитромботичні засоби ( 7,8 %) та

Таблиця 4.8

**Частка ЛЗ окремих терапевтичних підгруп,  
які призначались для ФТ ГПМК та СП в КЛШМД м. Львова**

| Назва терапевтичної підгрупи                                                                                    | Код АТХ | К-кість ЛЗ за МНН |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|-------------|
|                                                                                                                 |         | абс.              | %*          |
| 1                                                                                                               | 2       | 3                 | 4           |
| 1.Антитромботичні засоби                                                                                        | В01А    | 12                | 7,8         |
| 2.Психостимулятори, ноотропні засоби                                                                            | N06В    | 9                 | 5,8         |
| 3.Комбіновані препарати інгібіторів АПФ                                                                         | С09В    | 6                 | 3,9         |
| 4.Інші кардіологічні препарати                                                                                  | С01Е    | 6                 | 3,9         |
| 5.Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини                                                    | С08С    | 6                 | 3,9         |
| 6.Периферичні вазодилататори                                                                                    | С04А    | 5                 | 3,3         |
| 7.Препарати вітаміну В <sub>1</sub> , в тому числі і в комбінації з вітамінами В <sub>6</sub> і В <sub>12</sub> | А11D    | 5                 | 3,3         |
| 8.Додаткові розчини для внутрішньовенного введення                                                              | В05Х    | 3                 | 2,6         |
| 9.Інгібітори АПФ                                                                                                | С09А    | 4                 | 2,6         |
| 10.Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби                                                          | М01А    | 4                 | 2,6         |
| 11.Інші засоби, що діють на нервову систему                                                                     | N07Х    | 4                 | 2,6         |
| <b>Разом:</b>                                                                                                   |         | 64                | <b>41,6</b> |
| <i>Решту 60 терапевтичних підгруп</i>                                                                           |         | 90                | 58,4        |
| * - відсоток від загальної кількості ЛЗ (n=154)                                                                 |         |                   |             |

N06B – Психостимулятори, засоби, що використовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), і ноотропні засоби (5,8 %).

Частотний аналіз проводили у двох напрямках – визначали частку хворих, яким конкретний ЛЗ призначався, а також частку конкретного ЛЗ в загальному числі призначень (структуру призначень).

З усієї сукупності досліджуваних 15 ЛЗ характеризувалися частками призначень в межах 2,3 – 7,8 % (від загальної кількості призначень) (рис. 4.1).

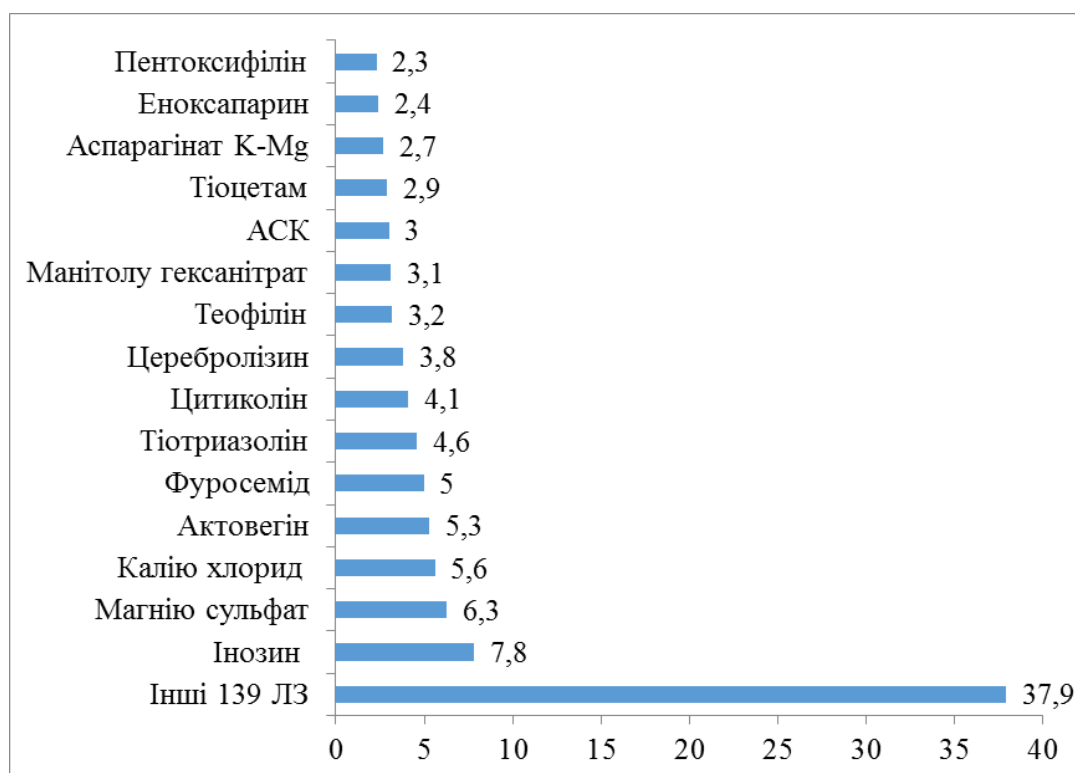


Рис. 4.1 Частка призначень окремих ЛЗ, у %

Ці ж ЛЗ призначалися від 22,0 до 78,0 % пацієнтів. Серед них інозин (7,8 %), магнію сульфат (6,3 %), калію хлорид (5,6 %), актовегін (5,3 %) та фуросемід (5,0 %). Для інших 139 ЛЗ частки споживання були менш як 2,0 %.

АВС – аналіз кількості призначень дозволив установити, що 23 ЛЗ (або 14,94 % номенклатури ЛЗ) належали до групи А і призначались у 74,58 % випадків. 24 ЛЗ (15,58 % номенклатури), які призначались у 15,09 % випадків, сформували групу В, а 107 ЛЗ (69,48 % номенклатури), що призначалась лише у 9,38% випадків, увійшли до групи С (табл. Е.2 додатку Е, табл. 4.9).



Таблиця 4.9

**Результати ABC - аналізу призначень ЛЗ пацієнтам з ГПМК**

| <b>Група</b> | <b>Кількість ЛЗ</b> | <b>Призначення, %</b> |
|--------------|---------------------|-----------------------|
| <b>А</b>     | 23 ЛЗ (14,94 %)     | 74,58 %               |
| <b>В</b>     | 24 ЛЗ (15,58 %)     | 15,09 %               |
| <b>С</b>     | 107 ЛЗ (69,48 %)    | 9,38 %                |

АТС/DDD аналіз проводили стосовно ЛЗ, які сформували групу А. За досліджуваний період пацієнтами з ГПМК та СП в неврологічних відділеннях КЛШМД м. Львова було спожито 1132 DDDs еналаприлу; 1064 DDDs АСК; 1029 DDDs еноксапарину; 517,0 DDDs надропарину; 400 DDDs дигоксину; 392,5 DDDs фуросеміду; 252,2 DDDs пірацетаму; 206,2 DDDs теофіліну; 200 DDDs пентоксифіліну; 132 DDDs цефтріаксону; 98 DDDs метамізолу натрію; 60,3 DDDs неостигміну; 27,8 DDDs піридоксину гідрохлориду; 15,5 DDDs дифенгідраміну та 13,6 DDDs папаверину (табл. Е.3 додатку Е).

Крім того, для аналізованих ЛЗ встановлено такі показники споживання, як кількість DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Кількість DDDs ЛЗ, спожитих пацієнтами з ГПМК та СП,  
що припадає на 100 ліжко-днів**

| <b>№ з.п.</b> | <b>МНН ЛЗ</b> | <b>DDDs</b> | <b>DDDs/100 ліжко-днів</b> |
|---------------|---------------|-------------|----------------------------|
| 1             | 2             | 3           | 4                          |
| 1             | Еналаприл     | 1132,0      | 19,8                       |
| 2             | АСК           | 1064,0      | 18,6                       |
| 3             | Еноксапарин   | 1029,0      | 17,9                       |
| 4             | Надропарин    | 517,0       | 9,0                        |
| 5             | Дигоксин      | 400,0       | 6,9                        |
| 6             | Фуросемід     | 392,5       | 6,9                        |
| 7             | Пірацетам     | 252,2       | 4,4                        |
| 8             | Теофілін      | 206,2       | 3,6                        |

Продовж. табл. 4.10

| 1                                      | 2                       | 3     | 4   |
|----------------------------------------|-------------------------|-------|-----|
| 9                                      | Пентоксифілін           | 200,0 | 3,5 |
| 10                                     | Цефтріаксон             | 132,0 | 2,3 |
| 11                                     | Метамізол натрію        | 98,0  | 1,7 |
| 12                                     | Неостигмін              | 60,3  | 1,1 |
| 13                                     | Піридоксину гідрохлорид | 27,8  | 0,5 |
| 14                                     | Дифенгідрамін           | 15,5  | 0,3 |
| 15                                     | Папаверин               | 13,6  | 0,2 |
| Загальна кількість ліжко-днів $n=5729$ |                         |       |     |

Як видно з даних табл. 4.10, три ЛЗ, а саме, еналаприл, АСК та еноксапарин характеризуються максимальними значеннями кількості DDDs, що припадають на 100 ліжко-днів (19,8; 18,6 та 17,9 відповідно).

#### **4.3 Вивчення споживання ЛЗ хворими з гострими порушеннями мозкового кровообігу на рівні центральної районної лікарні**

Цей етап дослідження базувався на аналізі ЛЛП ( $n = 73$ ) хворих неврологічного відділення з ГПМК та СП Буської ЦРЛ (Львівська обл.). Контент-аналіз ЛЛП дозволив установити 116 МНН або ЗПН ЛЗ з 11 анатомічних груп за АТХ – класифікацією, які використовувалися для лікування ГПМК та СП (табл. 4.11).

Встановлено, що мінімальна кількість ЛЗ в одному ЛЛП – 5, максимальна – 28 ЛЗ, середня – 15 ЛЗ. Серед цих груп максимальну частку займають засоби, що впливають на серцево-судинну систему (група С – 24,1 %) [354, 370]. Частка ЛЗ групи N (засобів, які діють на нервову систему) та групи А (засоби, що діють на травну) систему становить по 19,8 % відповідно. Частка ЛЗ групи В дещо нижча, ніж двох попередніх груп, і становить 15,5 %. Як бачимо,  $\frac{3}{4}$  усіх ЛЗ, які призначалися для ФТ ГПМК та СП – це ЛЗ чотирьох анатомічних груп: С, N, А, В.

Таблиця 4.11

**Частка анатомічних груп ЛЗ у структурі лікарських призначень**

| <b>№ з.п.</b> | <b>Назва анатомічної групи</b>                                                                  | <b>Частка, %</b> |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1.            | <b>С</b> – Засоби, що впливають на серцево - судинну систему                                    | 24,1             |
| 2.            | <b>N</b> – Засоби, що діють на нервову систему                                                  | 19,8             |
| 3.            | <b>A</b> – Засоби, що діють на травну систему                                                   | 19,8             |
| 4.            | <b>B</b> – Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез                                    | 15,5             |
| 5.            | <b>J</b> – Протимікробні засоби для системного застосування                                     | 5,2              |
| 6.            | <b>R</b> – Засоби, що діють на респіраторну систему                                             | 5,2              |
| 7.            | <b>M</b> – Засоби, що впливають на опорно - руховий апарат                                      | 3,5              |
| 8.            | <b>S</b> – Засоби, що діють на органи чуття                                                     | 2,6              |
| 9.            | <b>G</b> – Засоби, що діють на сечостатеву систему та статеві гормони                           | 1,7              |
| 10.           | <b>H</b> – Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів та інсулінів) | 1,7              |
| 11.           | <b>V</b> – Різні засоби                                                                         | 0,9              |

Частка ЛЗ груп J та R становить по 5,2 %. Інші 5 анатомічних груп (M, S, G, H та V) характеризуються частотою призначень у межах 0,9 – 3,5 %.

Моніторинг призначень за групами третього рівня згідно з АТХ – класифікацією (терапевтичних підгруп) показав (табл. Ж.1 додатку Ж), що в межах анатомічної групи С з 16 терапевтичних підгруп ЛЗ, максимальна частка за кількістю призначень характерна підгрупі C04A – Периферичні вазодилататори – 3,5 %, дещо нижча – підгрупам C01C – Неглікозидні кардіологічні препарати, C09B – Комбіновані препарати інгібіторів АПФ та C01E – Інші кардіологічні засоби (по 2,6 %). Частка підгруп C09A – Інгібітори АПФ, C01A – Серцеві глікозиди та C03D – Калійзберігаючі діуретики становить відповідно по 1,7 %. Інші 9 терапевтичних підгруп цієї групи характеризуються низькою часткою призначень (по 0,9 %).

У межах анатомічної групи N частка ЛЗ терапевтичних підгруп N06B – Психостимулятори, N05B – Анксіолітики, N07X – Інші засоби, що діють на нервову систему становить по 3,5 %. Для таких чотирьох підгруп анатомічної

групи N як: N07C – Засоби, що застосовуються при вестибулярних порушеннях, N07A – Парасимпатоміметики, N02B – Анальгетики і антипіретики та N06A – Антидепресанти частка їх ЛЗ в структурі призначень становить по 1,7 %. Інші 3 підгрупи в межах анатомічної групи N характеризуються низькою часткою призначень – по 0,9 %.

Третя за кількістю призначень ЛЗ анатомічна група A – Засоби, що діють на травну систему. В розрізі цієї групи максимальна частка призначень характерна підгрупі третього рівня A16A – Інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси – 3,5 %. Частка призначень ЛЗ підгрупи A11D – Препарати вітаміну B<sub>1</sub>, в тому числі в комбінації з вітамінами B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub> становить 2,6 %. Така ж частка ЛЗ з підгрупи A03A – Засоби, що застосовуються при функціональних розладах травного тракту. Частка призначень ЛЗ підгрупи A05B – Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини становила 1,7 %. Решту 11 підгруп цієї анатомічної групи характеризуються часткою призначень по 0,9 %.

У межах анатомічної групи B у призначеннях зустрічаються ЛЗ 7 терапевтичних підгруп ЛЗ. Максимальна частка за кількістю призначень характерна підгрупі B01A – Антитромботичні засоби – 5,2 %. Частка підгруп B05X – Додаткові розчини для внутрішнього введення та B05B – Розчини для внутрішньовенного введення становить по 2,6 %, терапевтичних підгруп B05A – Кров і споріднені препарати та B02B – Вітамін K і інші гемостатичні препарати – по 1,7 %, а терапевтичних підгруп B02A – Інгібітори фібринолізу та B03B – Препарати вітаміну B<sub>12</sub> і фолієвої кислоти – по 0,9 %.

Майже всі терапевтичні підгрупи анатомічних груп J, R, M, G, H та V характеризуються часткою призначень в межах 0,9 – 1,7 %. Виняток становить терапевтична підгрупа M01A – Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби, частка призначень якої складає 2,6 %.

Оцінка використання окремих ЛЗ була здійснена за допомогою частотного та ABC – аналізів. Частотний аналіз проводили у двох напрямках – визначали

частку хворих, яким конкретний ЛЗ призначався, а також частку конкретного ЛЗ у загальній кількості призначень (структуру призначень). Результати дослідження наведено в табл. Ж.2 додатку Ж.

З усієї сукупності досліджуваних 17 ЛЗ характеризувалися часткою призначень в межах від 2,0 – 5,8 % (рис. 4.2). Ці ж ЛЗ призначалися 32,9 – 94,5 % пацієнтів. Для інших 99 ЛЗ частота призначень була меншою 2,0 %.

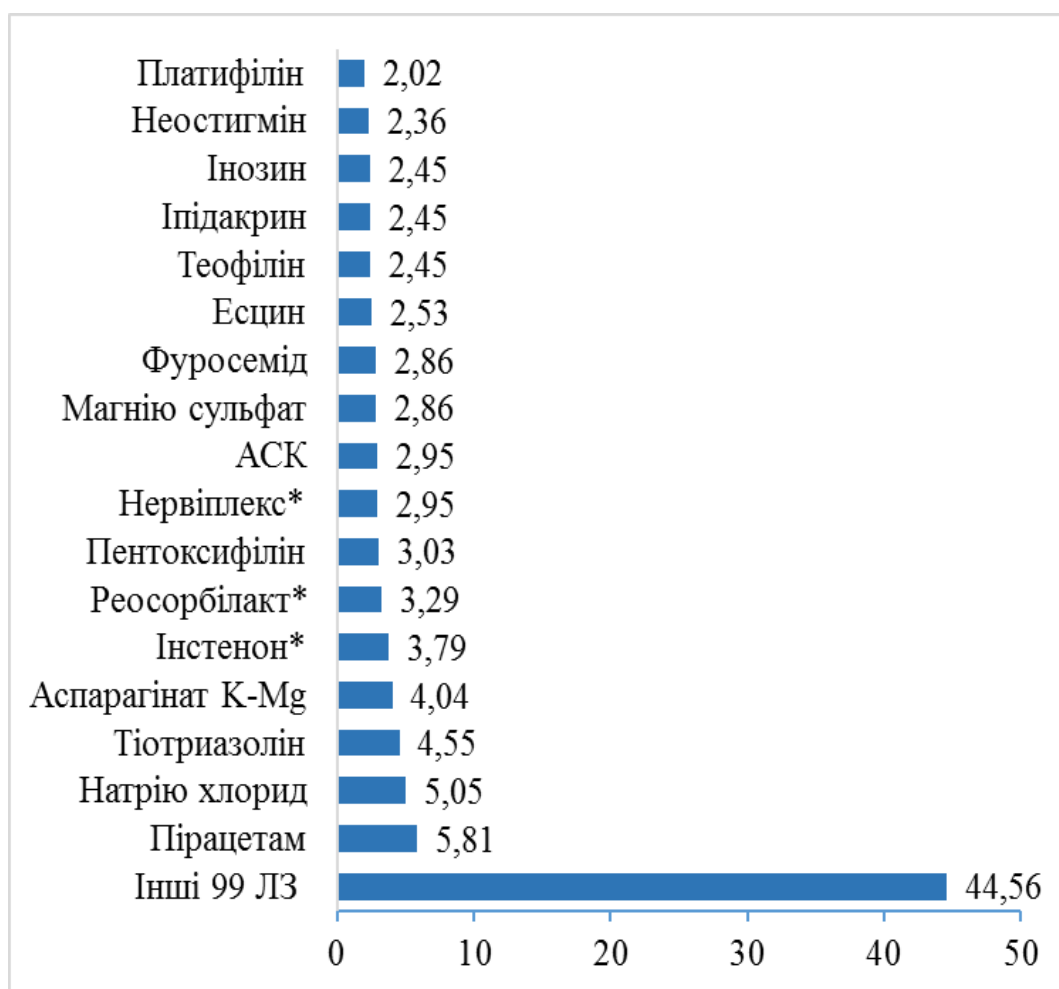


Рис. 4.2 Частка призначень окремих ЛЗ, %

АВС – аналіз дозволив установити, що 24 ЛЗ (або 20,7 % номенклатури досліджуваних ЛЗ) відносяться до групи А і призначались у 67,2 % випадків. Препарати групи В, а це 22 назв ЛЗ (19,0 % номенклатури), призначались у 20,7 % випадків. І найбільша кількість – 70 ЛЗ (60,3 % номенклатури) призначалась лише у 12,1 % випадків (табл. 4.12, табл. Ж.2 додатку Ж).

Таблиця 4.12

**Результати ABC - аналізу призначень ЛЗ пацієнтам з ГПМК та СП в  
неврологічному відділенні Буської ЦРЛ (Львівська область)**

| <b>Група</b> | <b>Кількість ЛЗ</b> | <b>Призначення, %</b> |
|--------------|---------------------|-----------------------|
| <b>A</b>     | 24 ЛЗ ( 20,7 %)     | 67,2 %                |
| <b>B</b>     | 22 ЛЗ (19,0 %)      | 20,7 %                |
| <b>C</b>     | 70 ЛЗ (60,3 %)      | 12,1 %                |

Для дослідження споживання за методологією ATC/DDD нами обрано ЛЗ, які відповідно до ABC – аналізу входили в групу А за частотою призначення. Розрахунки проводили для тих ЛЗ, для яких була відома величина DDD. Результати наведено в табл. Ж.3 додатку Ж. Встановлено, що за досліджуваний період пацієнтами з ГПМК та СП в неврологічному відділенні Буської ЦРЛ (Львівська область) було спожито 350 DDDs АСК; 274 DDDs нервіплексу; 195,5 DDDs пірацетаму, 84,3 DDDs пентоксифіліну, 75 DDDs цефтріаксону, 64,5 DDDs фуросеміду, 55 DDDs неостигміну; 53,8 DDDs піридоксину хідрохлориду, 53 DDDs теофіліну; 34,8 DDDs папаверину та 4,9 DDDs дифенгідраміну.

Крім того, для аналізованих ЛЗ встановлено кількість DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів. Результати розрахунків наведено в табл. 4.13. Як бачимо, 3 ЛЗ (АСК, нервіплекс та пірацетам) характеризуються досить великими значеннями кількості DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів.

Таблиця 4.13

**Кількість DDDs ЛЗ, спожитих пацієнтами з ГПМК та СП,  
що припадає на 100 ліжко-днів**

| <b>№<br/>з.п.</b> | <b>МНН або ЗПН ЛЗ</b> | <b>DDDs</b> | <b>DDDs/<br/>100 ліжко-днів</b> |
|-------------------|-----------------------|-------------|---------------------------------|
| 1                 | 2                     | 3           | 4                               |
| 1                 | АСК                   | 350,0       | 30,8                            |
| 2                 | Нервіплекс*           | 274,0       | 24,1                            |
| 3                 | Пірацетам             | 195,5       | 17,2                            |
| 4                 | Пентоксифілін         | 84,3        | 7,4                             |
| 5                 | Цефтріаксон           | 75,0        | 6,6                             |

Продовж. табл. 4.13

| 1                                      | 2                       | 3    | 4   |
|----------------------------------------|-------------------------|------|-----|
| 6                                      | Фуросемід               | 64,5 | 5,7 |
| 7                                      | Неостигмін              | 55,0 | 4,8 |
| 8                                      | Піридоксину гідрохлорид | 53,8 | 4,7 |
| 9                                      | Теофілін                | 53,0 | 4,7 |
| 10                                     | Папаверин               | 34,8 | 3,1 |
| 11                                     | Дифенгідрамін           | 4,9  | 0,4 |
| Загальна кількість ліжко-днів (n=5729) |                         |      |     |

\* – курсивом вказано ЗПН ЛЗ

#### 4.4 Порівняльний аналіз фармакотерапії пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу у закладах охорони здоров'я стаціонарного типу різних рівнів управління та надання медичної допомоги

Об'єкти дослідження: ЛЛП стаціонарних хворих із ГПМК та СП неврологічних відділень трьох ЗОЗст.: ЛОКЛ (236 ЛЛП), КЛШМД м. Львова (371 ЛЛП) та Буської ЦРЛ (Львівська область) (73 ЛЛП).

Контент-аналіз ЛЛП пацієнтів з ГПМК та СП у цих ЗОЗст. дозволив установити (табл. 4.14), що у структурі призначень ЛЗ серед основних груп ЛЗ за АТХ – класифікацією максимальну частку займали ЛЗ групи С (засоби, що впливають на серцево-судинну систему), а саме: у КЛШМД м. Львова становила 30,5 %, у ЛОКЛ – 28,1 %, а в Буській ЦРЛ (Львівська область) – 24,1 % [355].

Таблиця 4.14

#### Структура призначень основних анатомічних груп ЛЗ

| Показники                       | Назва ЗОЗст |                 |                                |
|---------------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|
|                                 | ЛОКЛ        | КЛШМД м. Львова | Буська ЦРЛ (Львівська область) |
| 1                               | 2           | 3               | 4                              |
| Кількість ЛЛП                   | 236         | 371             | 73                             |
| К-сть ЛЗ (за МНН або ТН)        | 181         | 154             | 116                            |
| К-сть анатомічних груп, а саме: | 10          | 10              | 11                             |

Продовж. табл. 4.14

| 1                                                                                                  | 2    | 3    | 4    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|
| <b>А</b> – Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм, %                                 | 19,8 | 21,4 | 19,8 |
| <b>В</b> – Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез, %                                    | 13,8 | 13,6 | 15,5 |
| <b>С</b> – Засоби, що впливають на серцево - судинну систему, %                                    | 28,1 | 30,5 | 24,1 |
| <b>Г</b> – Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони, %                       | 0,6  | –    | 1,7  |
| <b>Н</b> – Препарати гормонів для системного використання (крім статевих гормонів та інсулінів), % | 0,6  | 1,3  | 1,7  |
| <b>І</b> – Протимікробні засоби для системного застосування, %                                     | 5,5  | 5,8  | 5,2  |
| <b>М</b> – Засоби, що впливають на опорно - руховий апарат, %                                      | 4,4  | 4,0  | 3,5  |
| <b>Н</b> – Засоби, що діють на нервову систему, %                                                  | 21,0 | 18,9 | 19,8 |
| <b>Р</b> – Протипаразитарні засоби, інсектициди та репеленти, %                                    | –    | 0,6  | –    |
| <b>Р</b> – Засоби, що діють на респіраторну систему, %                                             | 5,5  | 3,2  | 5,2  |
| <b>С</b> – Засоби, що діють на органи чуттів, %                                                    | 0,6  | 0,6  | 2,6  |
| <b>В</b> – Різні засоби                                                                            | –    | –    | 0,9  |
| К-сть груп 3-го рівня (терапевтичних підгруп)                                                      | 79   | 71   | 65   |

Дослідження споживання ЛЗ у розрізі терапевтичних підгруп засвідчило, що серед 49 груп 3 рівня, які призначались у всіх трьох досліджуваних лікарняних закладах, 10 характеризуються частками призначень у межах 1,7 – 7,8 % (табл. 4.15).

При цьому найбільша частка призначень (табл. 4.15) характерна для групи В01А – Антитромботичні засоби, а саме: у КЛШМД м. Львова – 7,8 %, ЛОКЛ – 7,2 %, Буській ЦРЛ (Львівська область) – 5,2 %.



Таблиця 4.15

## Структура призначень окремих терапевтичних підгруп ЛЗ

| № з.п. | Назва терапевтичної підгрупи                                                                                             | АТХ - код | Частка призначень у ЗОЗст., % |                 |                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|
|        |                                                                                                                          |           | ЛОКЛ                          | КЛШМД м. Львова | Буська ЦРЛ (Львівська область) |
| 1      | Антитромботичні засоби                                                                                                   | B01A      | 7,2                           | 7,8             | 5,2                            |
| 2      | Психостимулятори, засоби, що використовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), і ноотропні засоби | N06B      | 6,6                           | 5,8             | 3,5                            |
| 3      | Інші кардіологічні препарати                                                                                             | C01E      | 4,4                           | 3,9             | 2,6                            |
| 4      | Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби                                                                       | M01A      | 3,3                           | 2,6             | 2,6                            |
| 5      | Периферичні вазодилататори                                                                                               | C04A      | 2,8                           | 3,3             | 3,5                            |
| 6      | Комбіновані препарати інгібіторів АПФ                                                                                    | C09B      | 2,2                           | 3,9             | 2,6                            |
| 7      | Препарати вітаміну В <sub>1</sub> , в тому числі і в комбінації з вітамінами В <sub>6</sub> і В <sub>12</sub>            | A11D      | 2,2                           | 3,3             | 2,6                            |
| 8      | Додаткові розчини для внутрішньовенного введення                                                                         | B05X      | 2,2                           | 2,6             | 2,6                            |
| 9      | Інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси                                                        | A16A      | 2,2                           | 1,9             | 3,5                            |
| 10     | Інгібітори АПФ                                                                                                           | C09A      | 2,2                           | 2,6             | 1,7                            |

Аналіз призначень окремих ЛЗ (табл. 4.16) показав, що в усіх трьох досліджуваних ЗОЗст. призначалось 64 ЛЗ, у двох – 49 ЛЗ (ЛОКЛ і КЛШМД м. Львова), 10 ЛЗ (ЛОКЛ і Буська ЦРЛ (Львівська область) та 8 ЛЗ (КЛШМД м. Львова та Буська ЦРЛ (Львівська область)). Деякі ЛЗ призначались тільки в одному із ЗОЗст (у ЛОКЛ – 58 ЛЗ, у КЛШМД м. Львова та Буській ЦРЛ (Львівська область) – по 33 ЛЗ).

Таблиця 4.16

## Структура призначень ЛЗ у ЗОЗст.

| Кількість<br>ЗОЗст. | Назва ЗОЗст.                                                                                                                              |                                                               |                                                          |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                     | ЛОКЛ                                                                                                                                      | КЛШМД м. Львова                                               | Буська ЦРЛ<br>(Львівська область)                        |
| Три                 | Актовегін, бендазол, бетагістин, вінпоцетин, гепарин, аспарагінат К-Mg, фуросемід, церебролізин, реосорбілакт тощо. <b>Всього – 64 ЛЗ</b> |                                                               |                                                          |
| Два                 | L-лізину есцинат, аміодарон, бісопролол, клопідогрель, тощо. <b>Всього – 49 ЛЗ</b>                                                        |                                                               |                                                          |
|                     |                                                                                                                                           | Гідазепам, строфантин, тольперизон тощо. <b>Всього – 8 ЛЗ</b> |                                                          |
|                     | Аторвастатин, діазепам, лінекс                                                                                                            |                                                               | менадіон, сульпірид тощо. <b>Всього – 10 ЛЗ</b>          |
| Один                | Агренокс, бетаксол, лосартан тощо. <b>Всього 58 ЛЗ</b>                                                                                    | Альтеплаза, верапаміл, метформін тощо. <b>Всього 33 ЛЗ</b>    | Ампіцилін, допамін, кетопрофен тощо. <b>Всього 33 ЛЗ</b> |

АВС – аналіз частоти призначення ЛЗ, які виписувались у всіх трьох ЗОЗст. (табл. 4.17), засвідчив, що такі ЛЗ, як дифенгідрамін, АСК, магнію сульфат, пірацетам, реосорбілакт, тіотриазолін та фуросемід відносились до групи А. Аспарагінат К – Mg, бендазол, метамізол натрію, надропарин, неостигмін, нервіплекс, пентоксифілін, іпідакрин, теофілін та цефтріаксон у різних ЗОЗст. входили до груп А чи В. До груп А,С входило 9 ЛЗ; до груп А, В, С – 8 ЛЗ; до групи В – 1 ЛЗ, до груп В, С – 13 ЛЗ і до групи С – 16 ЛЗ.

Таблиця 4.17

## Розподіл призначених у досліджуваних ЗОЗст ЛЗ за АВС-групами

| МНН або<br>ЗПН назва ЛЗ | ЗОЗст |                    |            | МНН або<br>ЗПН назва ЛЗ | ЗОЗст |                    |            |
|-------------------------|-------|--------------------|------------|-------------------------|-------|--------------------|------------|
|                         | ЛОКЛ  | КЛШМД<br>м. Львова | Буська ЦРЛ |                         | ЛОКЛ  | КЛШМД<br>м. Львова | Буська ЦРЛ |
| 1                       | 2     | 3                  | 4          | 5                       | 6     | 7                  | 8          |
| Актовегін               | А     | А                  | С          | Коргліконт              | С     | С                  | В          |
| Алое есктракт           | С     | С                  | В          | Кортексин               | С     | В                  | С          |
| Амброксол               | А     | С                  | В          | Ксантинолу нікотинат    | С     | С                  | С          |

Продовж. табл. 4.17

| 1                        | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------|---|---|---|---------------------|---|---|---|
| Амітриптилін             | С | С | С | Лізиноприл          | В | В | С |
| Аспарагінат К-Mg         | В | А | А | Магнію сульфат      | А | А | А |
| Баралгетас               | С | С | С | Маннітол            | С | А | А |
| Бендазол                 | А | В | А | Мелоксикам          | С | С | В |
| Бетагістин               | В | С | С | Метамізол натрію    | А | А | В |
| Вінпоцетин               | С | В | В | Метоклопрамід       | С | В | В |
| Гепарин                  | С | С | С | Надропарин          | А | А | В |
| Дексаметазон             | А | С | В | Неостигмін          | А | В | А |
| Декстроза                | А | С | В | Нервіплекс          | А | В | А |
| Диклофенак натрію        | В | В | С | Омепразол           | С | С | С |
| Дипіридамо́л             | С | В | В | Папаверин           | А | С | А |
| Дифенгідрамін            | А | А | А | Пентоксифілін       | В | А | А |
| Дротаверин               | С | С | С | Пірацетам           | А | А | А |
| Еналаприл                | А | А | С | Піридоксину г/х     | А | С | А |
| Етамзилат                | С | С | С | Платифілін          | С | С | А |
| Індапамід                | С | С | С | Реополіглюкін       | С | С | С |
| Інозин                   | С | А | А | Реосорбілакт        | А | А | А |
| Інстенон                 | С | С | А | Спіронолактон       | С | С | С |
| Інсулін                  | В | С | С | Сульфокамфокаїн     | А | С | В |
| Іпідакрин                | А | В | А | Теофілін            | В | А | А |
| Каптоприл                | В | С | С | Тіаміну гідробромід | А | С | В |
| Карбамазепін             | С | С | С | Тіотриазолін        | А | А | А |
| Карведілол               | С | С | С | Тіоцетам            | В | А | С |
| Кардіомагніл             | В | В | В | Тонорма             | С | С | С |
| Кеторолак                | С | С | С | Фуросемід           | А | А | А |
| Кислота аскорбінова      | С | В | А | Церебролізин        | А | А | С |
| Кислота ацетилсаліцилова | А | А | А | Цефтріаксон         | А | В | А |
| Кислота нікотинава       | А | С | В | Ципрофлоксацин      | С | С | С |
| Кислота тіоктова         | В | С | С | Ціанокобаламін      | В | С | С |

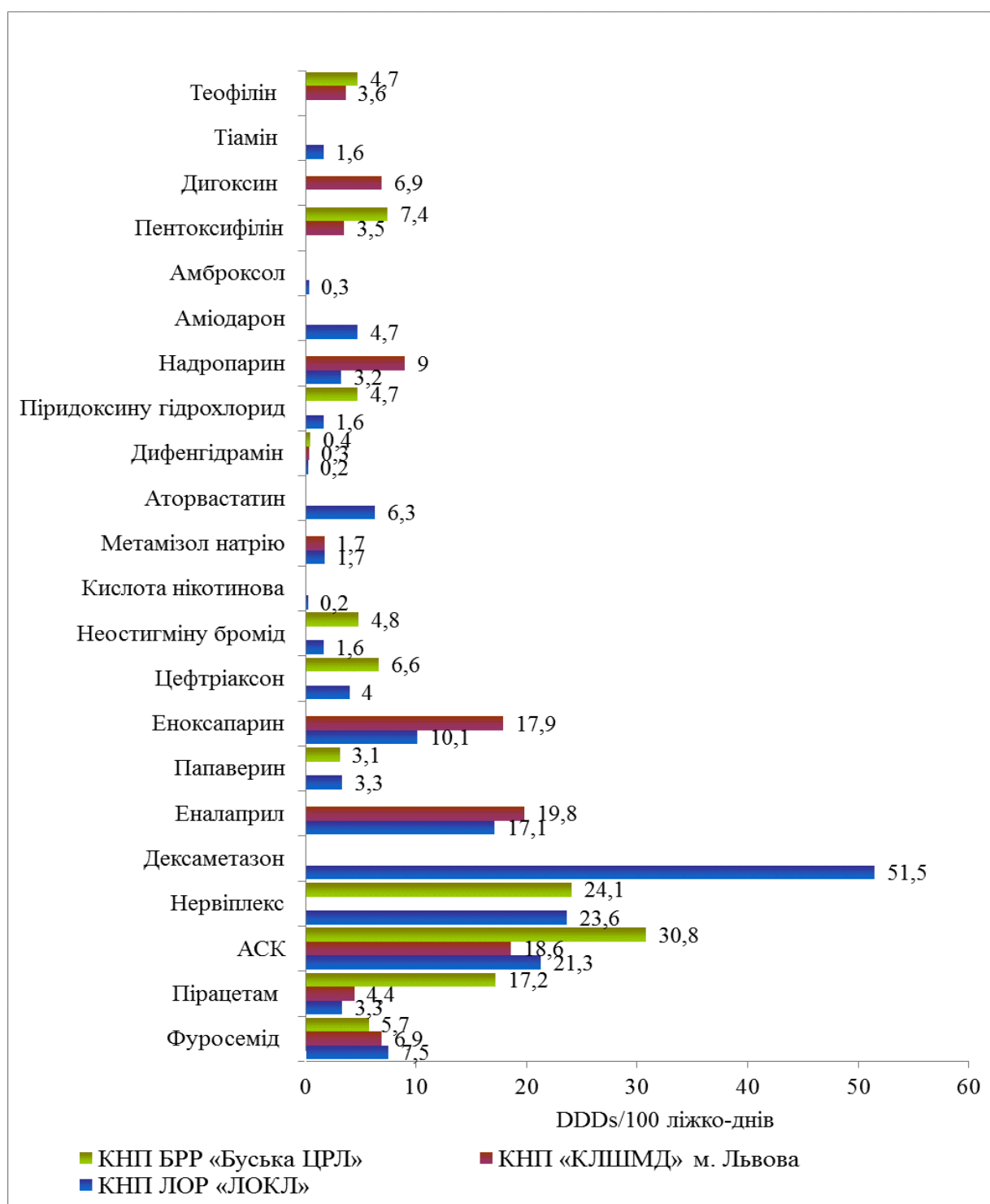


Рис. 4.3 Структура споживання окремих ЛЗ за величиною DDD, що припадає на 100 ліжко-днів

Таким чином, часто в досліджуваних ЗОЗст. виписувались 7 ЛЗ, призначених для базисної та специфічної ФТ, а також для лікування та профілактики ускладнень.

Для дослідження споживання ЛЗ використовували також методологію ATC/DDD. Для вивчення було відібрано ЛЗ, які, відповідно до ABC – аналізу, входили в групу А за частотою призначення і для яких відома величина DDD. Результати представлено на рис. 4.3.

Як бачимо, приблизно однаковий рівень споживання у досліджуваних ЗОЗст. характерний для таких ЛЗ, як фуросемід (7,5; 6,9; 5,7) та дифенгідрамін (0,2; 0,3; 0,4). Для інших ЛЗ притаманна значна варіабельність споживання, тобто спільних тенденцій не виявлено.

Наш умовивід співзвучний із висновком інших науковців (Парій В. Д. та Шуляк В. І., 2012), які у процесі дослідження відповідності медичної допомоги пацієнтам із гострим ІІ зарубіжним клінічним настановам встановили, що на рівні окремих ЗОЗ існують значні відмінності у проведенні ФТ [22].

#### **4.5 Вивчення особливостей споживання лікарських засобів при геморагічному інсульті**

До найважчих видів ГПМК з найгіршим прогнозом та підвищеною смертністю відноситься ГІ. Співвідношення ГІ до ІІ в Україні становить від 1:4 до 1:3 [30]. Лікування пацієнтів з ГІ включає базисну терапію, специфічну (диференційовану) терапію, в т.ч. інтенсивну терапію пацієнтів, що знаходяться в критичному стані, а також хірургічне лікування [30, 3)]. У гострий період МІ 75,0 % хворих підлягають консервативному лікуванню, а для 25,0 % пацієнтів показано хірургічне втручання [371], яке є найбільш ефективним і радикальним у більшості випадків ГІ [372]. Консервативне лікування ГІ передбачає використання ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп.

Тому метою цього етапу дослідження був ретроспективний аналіз призначень ЛЗ стаціонарних хворих ( $n = 50$ ) неврологічного відділення КЛШМД м. Львова з ГІ (56 % хворих) або віддаленими наслідками ураження судин ГМ після перенесеного ГІ (44,0 % хворих) у 2012 р. З'ясовано, що

лікування ГІ характеризується поліпрагмазією, оскільки в 32,0 % випадків на один ЛЛП припадало від 6 до 10 ЛЗ, а в 48,0 % випадків – 11 – 20 ЛЗ (табл. 4.18). Сумарно хворим було виписано 84 ЛЗ за МНН у вигляді 150 ТН ЛЗ [373].

Таблиця 4.18

**Кількість ЛЗ на один лист лікарських призначень**

| <b>Кількість ЛЗ, абс.</b> | 1 – 5 | 6 – 10 | 11 – 15 | 16 – 20 | 21 і більше |
|---------------------------|-------|--------|---------|---------|-------------|
| <b>Частка, %</b>          | 6,0   | 32,0   | 24,0    | 24,0    | 14,0        |

Дослідження структури призначень в розрізі основних анатомічних груп згідно з АТХ – класифікацією показало, що були виписані ЛЗ 8 груп. Найбільша частка в призначеннях характерна для ЛЗ групи С – засоби, що впливають на серцево-судинну систему (29,8 %), значна: N – засоби, що діють на нервову систему (22,6 %) і А – засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм (17,9 %).

Частка ЛЗ інших анатомічних груп така: В – Засоби, що впливають на систему крові й гемопоез – 13,1 %, J – Протимікробні засоби для системного застосування – 7,1 %, М – Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат – 5,9 %, R – Засоби, що діють на респіраторну систему – 2,4 % і Н – Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів та інсулінів) – 1,2 %.

Контент-аналіз в розрізі груп 3 рівня за АТХ – класифікацією (терапевтичних підгруп) показав, що використовувалися ЛЗ 46 терапевтичних підгруп. Сумарно в 44,2 % випадків призначалися ЛЗ 9 терапевтичних підгруп (табл. 4.19). Максимальна частка призначених ЛЗ припадає на терапевтичну підгрупу C01E – Інші кардіологічні препарати (9,5 %), значна – N06B – Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), та ноотропні засоби (8,3 %). Частка ЛЗ інших 37 підгруп знаходилася в межах 1,2 – 2,4 %.

Таблиця 4.19

**Частка призначень ЛЗ груп третього рівня за АТХ - класифікацією**

| АТХ-код | Назва груп 3 рівня за АТХ - класифікацією                                                                              | Частка, % |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| C01E    | Інші кардіологічні препарати                                                                                           | 9,5       |
| N06B    | Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі порушення уваги і гіперактивності (adhd), та ноотропні засоби | 8,3       |
| N07X    | Інші засоби, що діють на нервову систему                                                                               | 4,8       |
| A16A    | Інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси                                                      | 3,6       |
| B05B    | Розчини для внутрішньовенного введення                                                                                 | 3,6       |
| B05X    | Додаткові розчини для внутрішньовенного введення                                                                       | 3,6       |
| C09A    | Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту                                                                       | 3,6       |
| C09B    | Комбіновані препарати інгібіторів АПФ                                                                                  | 3,6       |
| M01A    | Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби                                                                    | 3,6       |
|         | Інші 37 груп                                                                                                           | 55,8      |

Частотний аналіз призначень окремих ЛЗ показав, що тільки 14 з них (16,7 % номенклатури) виписувалися понад 1/3 пацієнтів (рис. 4.4).



Рис. 4.4 Частота призначень окремих ЛЗ

\*торгова назва ЛЗ, оскільки МНН відсутня

Серед цих ЛЗ 5 препаратів призначалися більш ніж 50,0 % пацієнтів, зокрема, натрію хлорид – 98 % випадків, калію і магнію аспарагінат – в 70,0 %, фуросемід – в 64,0 %, інозин – в 54,0 % і манітол – в 50,0 % випадків.

АВС – аналіз витрат на придбання ЛЗ за середньозваженою РЦ [374] показав, що в групу А увійшло 13 ЛЗ (15,3 % номенклатури), на які витрачено 80,9 % коштів, в групу В – також 13 ЛЗ (15,3 % номенклатури), на які витрачено 13,9 % коштів, а в групу С – 58 ЛЗ (69,4 % номенклатури), на які витрачено 5,2 % коштів. Загальна сума витрат на ФТ склала 105 132,89 грн [375].

На підставі отриманих даних нами побудовано матрицю частотного (FMR) / АВС-аналізів призначень ЛЗ хворим з ГІ (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

### Матрична проекція FMR / АВС-аналізів призначень ЛЗ

|                         |                                                              | Група ЛЗ                                                                                                  |                                                                                                          |                                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| За частотою призначення |                                                              | За часткою вартості                                                                                       |                                                                                                          |                                                                                          |
|                         |                                                              | А (80,9%)                                                                                                 | В (13,9%)                                                                                                | С (5,2%)                                                                                 |
|                         | <b>F</b><br>(від 30 %)                                       | Апротинін<br>Цитиколін<br>Натрію хлорид<br>Манітол<br>L-лізину есцинат<br>Мельдоній<br><b>Всього 6 ЛЗ</b> | Калію-магнію<br>аспарагінат<br>Етамзилат<br><i>Рінгера розчин*</i><br>Тіотриазолін<br><b>Всього 4 ЛЗ</b> | Фуросемід<br>Інозин<br>Магнію сульфат<br>Метамізол натрію<br><b>Всього 4 ЛЗ</b>          |
|                         | <b>M</b><br>(10 - 9%)                                        | <i>Церебролізин</i><br>Солкосерил<br><i>Актовегін</i><br>Іпідакрин<br><b>Всього 7 ЛЗ</b>                  | Німодипін<br>Пентоксифілін<br>Пірацетам<br>Цефтріаксон<br><b>Всього 7 ЛЗ</b>                             | Дифенгідрамін<br>Дексаметазон<br>Кислота аскорбінова<br>Неостигмін<br><b>Всього 8 ЛЗ</b> |
|                         | <b>R</b><br>(менш як 10%)                                    | –                                                                                                         | Амоксицилін/<br>клавуланова кислота<br><i>Церегін</i><br><b>Всього 2 ЛЗ</b>                              | Еналаприл<br>Метоклопрамід<br>Бендазол<br><b>Всього 46 ЛЗ</b>                            |
|                         | * - курсивом вказані торгові назви ЛЗ, оскільки МНН відсутні |                                                                                                           |                                                                                                          |                                                                                          |



Як видно з даних табл. 4.20, в матричне поле (МП) FA увійшло 6 ЛЗ, які часто призначалися, і на які витрачено багато коштів. МП MA сформувало 7 ЛЗ, які призначалися не часто, але коштів на них витрачено також досить багато. Таким чином, ЛЗ МП FA і МП MA – найвитратніші.

У МП FB і МП FC увійшло по 4 ЛЗ, які призначалися часто, але коштів на них витрачена незначна кількість. МП MB і МП MC сформували 7 і 8 ЛЗ відповідно.

Ці ЛЗ призначалися нечасто, і коштів на їх придбання витрачено мало. ЛЗ, які призначаються рідко, потрапили в ніші МП RB (2 ЛЗ) і МП RC (46 ЛЗ) – на них витрачено мінімум коштів.

#### **Висновки до розділу 4**

1. Шляхом контент-аналізу ЛЛП пацієнтів неврологічного відділення ЛОКЛ (236 і 300 ЛЛП у 2007 та 2015 рр. відповідно) встановлено, що:

- у перший період для лікування було призначено 181, а у другий – 198 ЛЗ за МНН або ЗПН з 10 анатомічних груп за АТХ – класифікацією. Максимальну та майже однакову частку у структурі призначень займали ЛЗ групи C – (28,1 % та 29,8 % у відповідні періоди);

- з погляду третього рівня АТХ – класифікації значні частки у структурі призначень займали: підгрупа B01A – Антитромботичні засоби (7,2 % ЛЗ у 2007 р. та 6,6 % – у 2015 р.) та підгрупа N06B – Психостимулятори, засоби, що використовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), і ноотропні засоби (6,6 та 6,1 % відповідно) При цьому для десяти терапевтичних підгруп частка їх ЛЗ дещо зменшилась, а для чотирьох – збільшилась. Насамперед майже удвічі (з 2,2 до 4,0 %) зросла кількість призначених ЛЗ у групі C09B (Комбіновані препарати інгібіторів АПФ);

- в обох аналізованих періодах 10 % хворих і більше призначалося 11 ЛЗ (магнію сульфат, L-лізину есцинат, калію хлорид, фуросемід, церебралізін,

іпідакрин тощо). При цьому три перших ЛЗ споживали 50 % хворих і більше. Разом з тим, суттєво знизились призначення еналаприлу (у 10 разів), неостигміну броміду (7,7 раза) та декстрози (у 5,1 раза). За час дослідження змінилися пріоритети лікарів щодо призначення комплексу вітамінів групи В (у 2007 р. призначався нервіплекс, а в 2015 р. – вітаксон). Окрім цього зросло призначення еноксапарину, аспарагілату К-Mg, кардіомагнілу та аторвастатину (у 2,2, 2,6, 2,7 та 3,1 раза відповідно). Така тенденція відображає сучасну стратегію лікування та вторинної профілактики ГПМК, яка передбачає застосування антигіпертензивних, антитромбоцитарних ЛЗ, а також призначення статинів;

- матрична проекція призначень ЛЗ пацієнтам з ГПМК за даними частотного та DU 90 % аналізу показала, що спільними в обох аналізованих періодах за частотою призначень були 6 ЛЗ (амброксол, дифенгідрамін, інсулін тощо), а 7 ЛЗ (як дигоксин, лізиноприл, небіволол та ін.) входили у групу DU 90 % за кількістю спожитих DDDs. Найбільшу за кількістю ЛЗ нішу матриці сформували 15 ЛЗ, які були спільними за результатами обидвох аналізів – у 2007 і 2015 рр.

- за період дослідження кількість ЛЗ з різних груп, що призначали з метою контролю АТ хворим з ГПМК, зросла з 25 до 36. При цьому частка пацієнтів, яким призначали комбіновані ЛЗ збільшилася в 5,4 раза;

- частка хворих, яким призначали статини, збільшилася у 2,4 раза, а тих, яким призначали АК – в 1,8 раза. Незначно збільшилася кількість хворих, яким призначали антигіпертензивні ЛЗ (з 59,3 % у 2007 р. до 62,0 % у 2015 р.). Частка хворих, яким призначали АА, була практично на одному рівні. Абсолютна кількість спожитих DDDs антигіпертензивних ЛЗ зросла в 1,5, АК у 2,3, статинів у 5,3, раза на фоні зменшення в 1,1 раза DDDs АА. Кількість DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів, для антигіпертензивних ЛЗ зросла в 1,7, АК у 2,6, статинів у 6,1 раза при майже стабільному значенні цього показника для АА. Сумарно частка цих груп ЛЗ у загальній кількості спожитих DDDs зросла з 38,5 % у 2007 р. до 58,0 % у 2015 р.

2. На підставі вивчення 371 ЛЛП пацієнтів двох неврологічних відділень

міської лікарні (КЛШМД м. Львова) встановлено, що:

- для лікування ГПМК та СП було призначено 154 ЛЗ за МНН або ЗПН з 10 анатомічних груп та 71 підгрупи третього рівня за АТХ – класифікацією. Максимальну частку у структурі призначень займали ЛЗ групи С – засоби, що впливають на серцево-судинну систему (30,5 %);

- за третім рівнем АТХ – класифікації найбільші частки у структурі призначень займали ЛЗ груп В01А – Антитромботичні засоби (7,8 %) та N06В – Психостимулятори, засоби, що використовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), і ноотропні засоби (5,8 %);

- 15 із 139 ЛЗ характеризувалися високими частками призначень в загальному числі призначень (в межах 2,0 – 8,0 %) та частками хворих, яким вони призначалися (від 22,0 % до 78,0 % пацієнтів);

- за АТC/DDD аналізом найбільше було спожито еналаприлу (1132 DDDs); АСК (1064 DDDs) та еноксапарину (1029 DDDs). При цьому еналаприл, АСК та еноксапарин характеризуються максимальними значеннями кількості DDDs, що припадають на 100 ліжко-днів (19,8; 18,6 та 17,9 відповідно).

3. За даними вивчення 73 ЛЛП пацієнтів неврологічного відділення Буської ЦРЛ (Львівська обл.) встановлено, що:

- для лікування ГПМК та СП було призначено 116 ЛЗ за МНН або ЗПН з 11 анатомічних груп та 65 підгруп третього рівня за АТХ – класифікацією. Максимальну частку у структурі призначень займали ЛЗ групи С – засоби, що впливають на серцево-судинну систему (24,1 %);

- за третім рівнем АТХ – класифікації максимальна частка у структурі призначень характерна підгрупі В01А – Антитромботичні засоби (5,2 %);

- 17 із 116 ЛЗ характеризувалися високими частками призначень в загальному числі призначень (в межах 2,0 – 5,8 %) та частками хворих, яким вони призначалися (від 32,9 % до 94,5 % пацієнтів). Серед них пірацетам (5,8 %) та натрію хлорид (5,1 %);

- за АТC/DDD аналізом найбільше було спожито АСК (350 DDDs), нервіплекс (274 DDDs) та пірацетаму (195,5 DDDs). При цьому АСК, нервіплекс

та пірацетам характеризуються максимальними значеннями кількості DDDs, що припадають на 100 ліжко-днів (30,8, 24,1 та 17,2 відповідно).

4. Фармакоепідеміологічний порівняльний моніторинг реальної практики призначення ЛЗ хворим з ГПМК та СП в ЗОЗст. різних рівнів показав, що:

- за АТХ – класифікацією максимальну частку займали ЛЗ групи С (Засоби, що впливають на серцево-судинну систему): у КЛШМД м. Львова – 30,5 %, у ЛОКЛ – 28,1 %, у Буській ЦРЛ (Львівська обл.) – 24,1 %;

- за третім рівнем АТХ – класифікації максимальна частка у структурі призначень характерна групі B01A – Антитромботичні засоби, а саме: 7,8 % у КЛШМД м. Львова 7,2 % у ЛОКЛ та 5,2 % у Буській ЦРЛ (Львівська обл.);

- в усіх трьох досліджуваних ЗОЗст. призначалось 64 ЛЗ, у двох – 49 ЛЗ (ЛОКЛ і КЛШМД м. Львова), 10 ЛЗ (ЛОКЛ і Буська ЦРЛ (Львівська обл.) та 8 ЛЗ (КЛШМД м. Львова та Буська ЦРЛ (Львівська обл.); деякі ЛЗ призначались тільки в одному із ЗОЗст. (у ЛОКЛ – 58 ЛЗ, у КЛШМД м. Львова та Буській ЦРЛ (Львівська обл.) – по 33 ЛЗ);

- результати ABC – аналізу засвідчили, що 7 ЛЗ (дифенгідрамін, АСК, магнію сульфат, пірацетам, реосорбілакт, тіотриазолін та фуросемід) відносились до групи А за частотою призначення у всіх трьох ЗОЗст.;

- для фуросеміду та дифенгідраміну характерний однаковий рівень споживання за величиною DDD у досліджуваних ЗОЗст. за відсутності спільних тенденцій для інших ЛЗ.

6. За допомогою ретроспективного аналізу призначень ЛЗ стаціонарних хворих (n = 50) неврологічного відділення КЛШМД м. Львова з ГІ (56 % хворих) або віддаленими наслідками ураження судин ГМ після перенесеного ГІ (44 % хворих) у 2012 р. з'ясовано, що:

- лікування ГІ характеризується поліпрагмазією, оскільки сумарно хворим було виписано 84 ЛЗ за МНН у вигляді 150 ТН ЛЗ з 8 анатомічних груп за АТХ – класифікацією. Максимальну частку у структурі призначень займали ЛЗ групи С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (29,8 %);

– за третім рівнем АТХ – класифікації найбільшу частку у структурі призначень займають ЛЗ підгрупи C01E – Інші кардіологічні препарати (9,5 %), значну – N06B – Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності (adhd), та ноотропні засоби (8,3 %);

– за частотним аналізом призначень тільки 14 ЛЗ (16,7 % номенклатури) виписувалися понад 1/3 пацієнтів. Серед них 5 ЛЗ призначалися більш ніж 50,0 % пацієнтів, зокрема, натрію хлорид – 98,0 % випадків, калію і магнію аспарагінат – в 70,0 %, фуросемід – в 64,0 %, інозин – в 54,0 % і манітол – в 50,0 % випадків.

– за матричним FMR/ABC-аналізом в МП FA «часто призначалися-витрачено багато коштів» увійшло 6 ЛЗ, а в МП MA «не часто призначалися-витрачено багато коштів» – 7 ЛЗ.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Basarab M. O. Monitoring of prescribed drugs to the patients with acute cerebrovascular pathology. *Streszczenia. Farmacja polska na tle Unii europejskiej* : XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Gdańsk, 12-15 września 2010. S.415.

2. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Характеристика гострої церебральної судинної патології на районному рівні з позицій клінічної епідеміології та фармакоепідеміології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3 – 4 (12 – 13). С. 141 – 145.

3. Левицька О. Р. Оцінка лікарських засобів, що використовуються для фармакотерапії інфаркту мозку за допомогою формального та експертного VEN-аналізів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 4-ї наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 29 – 30 вересня 2011 р. Тернопіль. Тернопіль : «Укрмедкнига», С. 159.

4. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоепідеміологічні аспекти гострої церебральної судинної патології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2012. №4. С. 175 – 179.

5. Левицька О. Р. Моніторинг призначень лікарських засобів пацієнтам з гострою церебральною судинною патологією. *Вітчизняна та світова медицина : вимоги сьогодення* : матеріали міжнар. наук.-практ. конфер., 14 – 15 вересня 2012 р. Дніпропетровськ. Дніпропетровськ : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2012. С.103 – 104.

6. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоепідеміологія гострої церебральної судинної патології. *Медичні науки : проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень* : зб. тез наукових робіт учасників міжнар. наук.-практ. конфер., 02 – 03 листопада 2012 р. Київ. К. : «Київський медичний науковий центр», 2012 р. С. 82 – 84.

7. Левицька О. Р. Стан фармакотерапії пацієнтів з гострою церебральною судинною патологією на рівні міського стаціонару. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. № 3 (29). С. 63 – 66.

8. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Зіменковський А. Б. Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти : монографія. Львів: Ліга-Прес, 2014. 224 с.

9. Левицька О. Р., Микитчин О. І. Фармакотерапія геморагічного інсульту з погляду витрат на лікування. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою* : зб. матеріалів наук.-практ.конфер. з міжнар. участю, присвяченої 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 25 – 26 вересня 2014 р. Львів. Львів: Растр-7, 2014. С. 88.

10. Левицкая О. Р., Громовик Б. П. Исследование потребления лекарственных средств при геморрагическом инсульте. *Рецепт*. 2015. № 3 (101). С. 34 – 40.

11. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Порівняльний аналіз споживання лікарських засобів пацієнтами з гострими порушеннями мозкового кровообігу у закладах охорони здоров'я стаціонарного типу. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3 (28). С. 70 – 76.

12. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження споживання лікарських засобів: методологічні підходи та їх проблемні аспекти. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. № 26. С. 229 – 236.

13. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Kostyana K. V. Clinical-epidemiological and pharmacoepidemiological investigation of acute cerebrovascular accidents. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017. Vol. 7(07). P. 168 – 175.

14. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Yavorska N. P. Trends data for administration of medications in patients with acute cerebrovascular accidents and its sequelae. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2017. Vol. 30, №2. P. 100 – 104.

15. Левицька О. Р. Антигіпертензивні лікарські засоби у профілактиці гострих порушень мозкового кровообігу: фармакоекономічний аспект / О. Р. Левицька. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матер. V міжнарод. наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 20 – 21 квітня 2017 р. Харків / ред. кол. : О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, Я. Г. Онищенко. Х. : Вид-во НФаУ, 2017. С. 404 – 407.

16. Левицька О. Р. Вітаміни групи В при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали III міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 25 – 28 квітня 2017 р. Харків. Х. : НФаУ, 2017. С. 109 – 111.

17. Levytska O., Yavorska N. Trends in administration of medications in patients with stroke in Ukraine (2007, 2015). Abstracts of the 3rd Congress of the European Academy of Neurology. *European Journal of Neurology*. 2017. Vol. 24, Supplement 1. P. 724.

18. Левицька О. Р. Оцінка споживання та якості призначень лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика / *Training Specialists Of Pharmacy In Concept «Life Long Learning»*: *Science, Education, Practice* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конфер.

з міжнар. участю, 16 – 17 травня 2017 р. Харків / ред. кол. : В. М. Толочко та ін. Х. : НФаУ, 2017. (Серія «Наука»). С. 234 – 236. 19. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Мультифакторний аналіз споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу (науково-методичні рекомендації). Львів : ЛНМУ імені Данила Галицького, 2017. 40 с.



## РОЗДІЛ 5

### МАРКЕТИНГОВЕ І ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВИВЧЕННЯ ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

#### 5.1 Аналітичне вивчення ринку та економічної доступності антиагрегантів і статинів

Метою цього етапу роботи був ситуативний аналіз номенклатури зареєстрованих в Україні АА (станом на липень 2018 р.) та статинів (станом на серпень 2020 р.), їх продуктової й цінової кон'юнктури та економічної доступності.

Номенклатуру та кількість зареєстрованих в Україні АА та статинів аналізували за даними Державного реєстру ЛЗ України [261, 262], продуктову та цінову кон'юнктуру їх ринку – за інформацією, розміщеною на сайті “Аптека online.ua” в рубриці “Ціни на ліки” шляхом розрахунку та порівняння коефіцієнта ліквідності ціни (Kliq) [300], а економічну доступність – на підставі таких показників, як вартість встановленої добової дози (defined daily dose, DDD) за мінімальною закупівельною ціною (МЗЦ).

На момент дослідження в Україні було зареєстровано 32 ТН моно- та дві ТН комбінованих ЛЗ клопідогрелю (сумарно 54,8 % аналізованої номенклатури); 22 ТН моно- та 4 комбінованих ЛЗ АСК (41,9 % номенклатури); по 1 ЛЗ тиклопідину та трифлузалу (по 1,6 % номенклатури) [376]. При цьому 2/3 цих ЛЗ іноземного виробництва. Оскільки в аналізованих джерелах інформація про ЛЗ дипіридамолу з модифікованим вивільненням була відсутня, то його не включено в аналіз.

Результати дослідження вартості DDD ЛЗ за МЗЦ у розрізі окремих МНН та форм випуску ЛЗ представлені в табл. 5.1. Аналіз вартості DDD проводили для ЛЗ з наявними значеннями МЗЦ.

Таблиця 5.1

## Результати аналізу вартості DDD АА за МЗЦ

| ТН ЛЗ                                                                                                | К-сть<br>пропоз. | МЗЦ,<br>грн./<br>вартість<br>DDD,<br>грн | ТН ЛЗ                                                                                       | К-сть<br>пропоз. | МЗЦ,<br>грн./<br>вартість<br>DDD,<br>грн |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|
| 1                                                                                                    | 2                | 3                                        | 4                                                                                           | 5                | 6                                        |
| <b>Клопідогрель 75 мг<br/>(DDD* – 75 мг)</b>                                                         |                  |                                          | <b>АСК 300 мг<br/>(DDD* – 1 табл.)</b>                                                      |                  |                                          |
| <i>Коплавікс®</i> , табл. в/о,<br>75 мг/75 мг № 28,<br>Санофі-Авентіс,<br>Франція                    | 6                | <u>611,47</u><br>21,84                   | <i>Аспірин кардіо®</i> , табл.<br>в/о, кишковорозч.,<br>300 мг № 28, Байер АГ,<br>Німеччина | 9                | <u>75,25</u><br>2,69                     |
| <i>Плавікс®</i> , табл. в/о, 75<br>мг № 28,<br>Санофі-Авентіс,<br>Франція                            | 6                | <u>584,03</u><br>20,86                   | <i>Аспенорм</i> , табл. в/о,<br>кишковорозч. 300 мг<br>№ 20, ТОВ "Фармекс<br>Груп", Україна | 2                | <u>43,89</u><br>2,19                     |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> ,<br>табл. в/о, 75 мг № 30,<br>Зентіва, Чеська<br>Республіка             | 6                | <u>97,07</u><br>3,24                     | <b>АСК 150 мг<br/>(DDD* – 1 табл.)</b>                                                      |                  |                                          |
| <i>Агрель 75 мг</i> , табл. в/о,<br>75 мг № 28, Асіно<br>Фарма АГ, Швейцарія                         | 5                | <u>89,36</u><br>3,19                     | <i>Кардіомагніл</i> , табл.<br>в/о, 150 мг № 30,<br>Такеда ГмбХ, Австрія                    | 13               | <u>39,57</u><br>1,32                     |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> ,<br>табл. в/о, 75 мг № 90,<br>Зентіва, Чеська<br>Республіка             | 5                | <u>257,3</u><br>2,86                     | <i>Акард</i> , табл.<br>кишковорозч., 150 мг<br>№50, "Польфарма"<br>С.А., Польща            | 6                | <u>66,14</u><br>1,32                     |
| <i>Медогрель</i> , табл. в/о, 75<br>мг № 30, Медокемі<br>ЛТД, Кіпр                                   | 6                | <u>83,07</u><br>2,77                     | <i>Кардіомагніл</i> , табл.<br>в/о, 150 мг № 100,<br>Такеда ГмбХ, Австрія                   | 13               | <u>92,70</u><br>0,93                     |
| <i>Тромбонет®</i> , табл. в/о,<br>75 мг № 30, ПАТ<br>"Фармак", Україна                               | 13               | <u>75,60</u><br>2,52                     | <b>АСК 100 мг<br/>(DDD* – 1 табл.)</b>                                                      |                  |                                          |
| <i>Клопідогрель</i> , табл. в/о,<br>75 мг № 10, ТзОВ<br>"Дослідний завод<br>"ДНЦЛЗ", Україна         | 4                | <u>24,80</u><br>2,48                     | <i>Аспірин кардіо®</i> , табл.<br>в/о, кишковорозч. 100<br>мг № 28, Байер АГ,<br>Німеччина  | 11               | <u>50,20</u><br>1,79                     |
| <i>Нугрел</i> , табл. в/о, 75 мг<br>№ 30, Мікро Лабс<br>Лімітед, Індія                               | 5                | <u>71,58</u><br>2,39                     | <i>Аспірин кардіо®</i> , табл.<br>в/о, кишковорозч., 100<br>мг №56, Байер АГ,<br>Німеччина  | 9                | <u>84,75</u><br>1,51                     |
| <i>Клопідогрел-Тева</i> ,<br>табл. в/о, 75 мг № 30,<br>Тева Фармацевтікал<br>Індастріз Лтд., Ізраїль | 7                | <u>70,94</u><br>2,36                     | <i>Ацекор кардіо</i> , табл.<br>кишковорозч. 100 мг<br>№ 50, ТОВ НВФ<br>"Мікрохім", Україна | 10               | <u>48,60</u><br>0,97                     |

## Продовж. табл. 5.1

| 1                                                                                              | 2  | 3                     | 4                                                                                            | 5  | 6                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------|
| <i>Лопісел</i> , табл. в/о, по 75 мг № 30, Актавіс Груп, Ісландія                              | 6  | <u>68,86</u><br>2,29  | <i>Ацекор кардіо</i> , табл. кишковорозч. по 100 мг № 100, ТОВ НВФ "Мікрохім", Україна       | 9  | <u>41,43</u><br>0,41 |
| <i>Клопідогрель</i> , табл. в/о, по 75 мг № 30, ТзОВ "ДЗ "ДНЦЛЗ", Україна                      | 3  | <u>67,64</u><br>2,25  | <b>АСК 75 мг</b><br>(DDD* – 1 табл.)                                                         |    |                      |
| <i>Лопісел</i> , табл. в/о, по 75 мг № 90, Актавіс Груп, Ісландія                              | 6  | <u>198,31</u><br>2,20 | <i>Тромбо АСС 75 мг</i> , табл. в/о, № 30, кишковорозч. по 75 мг Валеант Фармасьют., Україна | 4  | <u>54,57</u><br>1,82 |
| <i>Клодія</i> , табл. в/о, по 75 мг № 30, Алвоген ІПКО, Люксембург                             | 7  | <u>65,49</u><br>2,18  | <i>Кардіомагніл</i> , табл. в/о, по 75 мг № 30, Такеда ГмбХ, Австрія                         | 10 | <u>43,03</u><br>1,43 |
| <i>Клопідогрел-Тева</i> , табл. в/о, по 75 мг № 90, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль | 7  | <u>195,02</u><br>2,17 | <i>Акард</i> , табл. кишковорозч., по 75 мг № 50, "Польфарма" С.А., Польща                   | 7  | <u>61,62</u><br>1,23 |
| <i>Плазен</i> , табл., в/о, по 75 мг № 30, МСН Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія                    | 5  | <u>64,87</u><br>2,16  | <i>Кардіомагніл</i> , табл. в/о, по 75 мг № 100, Такеда ГмбХ, Австрія                        | 11 | <u>87,09</u><br>0,87 |
| <i>Платогріл®</i> , табл. в/о, по 75 мг № 28, ТОВ "Кусум Фарм", Україна                        | 8  | <u>58,04</u><br>2,07  | <i>Лоспирин®</i> , табл. в/о кишковорозч., по 75 мг № 30, ТОВ "Кусум Фарм", Україна          | 11 | <u>25,29</u><br>0,84 |
| <i>Атерокард</i> , табл. в/о, по 75 мг № 10, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна         | 10 | <u>20,52</u><br>2,05  | <i>Акард</i> , табл. кишковорозч., по 75 мг № 100, "Польфарма" С.А., Польща                  | 4  | <u>80,36</u><br>0,80 |
| <i>Атерокард</i> , табл. в/о, по 75 мг № 40, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна         | 11 | <u>75,25</u><br>1,88  | <i>Лоспирин®</i> , табл. в/о, кишковорозч. по 75 мг № 120, ТОВ "Кусум Фарм", Україна         | 12 | <u>71,72</u><br>0,59 |
| <i>Атрогрел</i> , табл. в/о, по 75 мг № 30, ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна              | 12 | <u>54,46</u><br>1,82  | <i>Кардісейв®</i> , табл. в/о, 75 мг № 50, ПАТ "Фармак", Україна                             | 8  | <u>26,25</u><br>0,53 |
| <i>Платогріл®</i> , табл. в/о, по 75 мг № 84, ТОВ "Кусум Фарм", Україна                        | 8  | <u>153,03</u><br>1,82 | <b>Комбіновані ЛЗ (АСК – 150 мг)</b><br>(DDD* – 1 табл.)                                     |    |                      |

| 1                                                                                      | 2  | 3                      | 4                                                                                     | 5  | 6                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------|
| <i>Фламогрель</i> 75, табл. в/о, по 75 мг № 100, Ананта Медікер, Велика Британія       | 7  | $\frac{163,81}{1,64}$  | <i>Магнікор</i> , табл. в/о, форте № 30, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна    | 12 | $\frac{24,48}{0,82}$  |
| <i>Атерокард</i> , табл. в/о, по 75 мг № 70, ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна | 10 | $\frac{110,70}{1,58}$  | <i>Магнікор</i> , табл. в/о, форте № 100, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна   | 11 | $\frac{75,01}{0,75}$  |
| <i>Тромбонет®</i> , табл. в/о, по 75 мг № 60, ПАТ "Фармак", Україна                    | 12 | $\frac{94,01}{1,57}$   |                                                                                       |    |                       |
| <b>Трифлузал</b><br>(DDD* – 600 мг)                                                    |    |                        | <b>Тиклопідин</b><br>(DDD* – 500 мг)                                                  |    |                       |
| <i>Дісгрін</i> , капс. по 300 мг № 30, Х. Уріак і Компанія, С.А., Іспанія              | 4  | $\frac{313,31}{20,89}$ | <i>Іпатон®</i> , табл. в/о, по 250 мг № 20, ЗАТ Фармацевтичний завод «ЕГІС», Угорщина | 6  | $\frac{167,50}{8,38}$ |

\* – величина DDD на підставі джерела: [377].

Як видно з даних табл. 5.1, максимальна вартість DDD (понад 20 грн) притаманна для двох ТН клопідогрелю (Плавікс, Коплавікс) та однієї ТН трифлузалу (Дісгрін). Мінімальна вартість DDD (менш ніж 1 грн) характерна для 10 аналізованих ТН АСК (наприклад, Ацекор кардіо, табл. кишковорозч. 100 мг № 50 і № 100; Кардіомагніл, табл. в/о, по 75 мг № 100; Лоспирин, табл. в/о, кишковорозч. по 75 мг № 30 та № 120; Акард, табл. кишковорозч. по 75 мг № 100 тощо). Для 7-ми ЛЗ АСК (таких як Кардіомагніл, табл. в/о, 150 мг № 30; Акард, табл. кишковорозч., по 75 мг № 50; Тромбо АСС 75 мг, табл. в/о, № 30 та ін.) і 6-ти ЛЗ клопідогрелю (Атерокард, табл. в/о по 75 мг № 40 та № 70; Атрогрел, табл. в/о, по 75 мг № 30; Тромбонет®, табл. в/о, по 75 мг № 60 тощо) вартість DDD була в межах 1 – 2 грн. Для інших ЛЗ клопідогрелю та двох ТН АСК (Аспірин кардіо, табл. в/о, кишковорозч. по 300 мг № 28 та Аспенорм, табл. в/о, кишковорозч. 300 мг № 20) вартість DDD була в межах 2 – 3 грн. Вартість DDD для тиклопідину (Іпатон) становила дещо більше ніж 8 грн.

Найбільш економічно доступними були ТН АСК, оскільки для більш ніж половини з них вартість DDD була меншою за 1 грн. Вартість DDD для майже

усіх ТН клопідогрелю та 9 аналізованих ТН АСК знаходилась в межах 1 – 5 грн. Низька економічна доступність характерна для двох ТН клопідогрелю (Плавікс та Коплавікс), а також ТН трифлузалу (Дісгрен) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Матрична проекція розподілу досліджуваних АА  
за їх вартістю DDD і кількістю ТН**

| <b>Вартість DDD, грн.</b>    | <b>Кількість ТН досліджуваних АА</b> |                            |                     |                             |                       |
|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------|
|                              | Найнижча (одна ТН)                   | Нижче середньої (1 – 5 ТН) | Середня (5 – 10 ТН) | Вище середньої (10 – 20 ТН) | Найвища (понад 20 ТН) |
| Найнижча (до 1 грн)          | -                                    | -                          | АСК (10 ТН)         | -                           | -                     |
| Нижче середньої (1 – 5 грн)  | -                                    | -                          | АСК (9 ТН)          | -                           | Клопідогрель (22 ТН)  |
| Середня (5 – 10 грн)         | Тиклопідин                           | -                          | -                   | -                           | -                     |
| Вище середньої (10 – 20 грн) | -                                    | -                          | -                   | -                           | -                     |
| Найвища (понад 20 грн)       | Трифлузал                            | Клопідогрель (2 ТН)        | -                   | -                           | -                     |

Варто зазначити, що серед досліджуваних АА відсутні ЛЗ в 19 матричних полях за співвідношенням «вартість DDD і кількість ТН АА», зокрема ЛЗ, що характеризувалися би найнижчою ціною і найвищою кількістю ТН. Співвідношенням «найнижча вартість DDD – середня кількість ТН» і «нижче середньої вартість і середня кількість ТН» характерне для 10 і 9 ТН АСК відповідно. У свою чергу, 22 ТН клопідогрелю вигідно вирізняється за співвідношенням «нижче середньої вартості DDD – найвища кількість ТН».

В аналізованому періоді для 4 ТН клопідогрелю, 10 ЛЗ АСК, ТН тиклопідину та трифлузалу Кліq був менш як 0,15, тобто коливання цін були незначними і ціни коректні стосовно споживача (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

## Розподіл АА за величиною коефіцієнта ліквідності ціни

| Значення коефіцієнта ліквідності ціни, K <sub>liq</sub>                                       |                                                                              |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| До 0,15                                                                                       | 0,16 - 0,49                                                                  | 0,50-0,99                                                                     |
| 1                                                                                             | 2                                                                            | 3                                                                             |
| <b>Клопідогрель</b>                                                                           |                                                                              |                                                                               |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> , табл., в/о, по 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка           | <i>Коплавікс®</i> , табл., в/о, 75 мг/75 мг № 28, Санофі-Авентіс, Франція    | —                                                                             |
| <i>Агрель 75 мг</i> , табл., в/о, по 75 мг № 28, Асіно Фарма АГ, Швейцарія та ін.             | <i>Плавікс®</i> , табл., в/о, по 75 мг № 28, Санофі-Авентіс, Франція та ін.  | —                                                                             |
| <b>Всього: 4 ТН</b>                                                                           | <b>Всього: 20 ТН</b>                                                         |                                                                               |
| <b>АСК</b>                                                                                    |                                                                              |                                                                               |
| <i>Аспірин кардіо®</i> , табл., в/о, кишковорозч., по 300 мг № 28, Байер АГ, Німеччина        | <i>Кардіомагніл</i> , табл., в/о, по 150 мг № 100, Такеда ГмбХ, Австрія      | <i>Кардіомагніл</i> , табл., в/о, по 150 мг № 30, Такеда ГмбХ, Австрія        |
| 1                                                                                             | 2                                                                            | 3                                                                             |
| <i>Аспенорм</i> , табл., в/о, кишковорозч. по 300 мг № 20, ТОВ "Фармекс Груп", Україна та ін. | <i>Кардіомагніл</i> , табл., в/о, по 75 мг № 30, Такеда ГмбХ, Австрія та ін. | <i>Аспірин кардіо®</i> , табл., в/о, кишковорозч., Байер АГ, Німеччина та ін. |
| <b>Всього: 10 ТН</b>                                                                          | <b>Всього: 4 ТН</b>                                                          | <b>Всього: 5 ТН</b>                                                           |
| <b>Тиклопідин</b>                                                                             |                                                                              |                                                                               |
| <i>Іпатон®</i> , табл., в/о, по 250 мг № 20, ЗАТ Фармацевтичний завод «ЕГІС», Угорщина        | —                                                                            | —                                                                             |
| <b>Трифлузал</b>                                                                              |                                                                              |                                                                               |
| <i>Дісгрел</i> , капс. по 300 мг №30, Х. Уріак і Компанія, С.А., Іспанія                      | —                                                                            | —                                                                             |

Для 20 ЛЗ клопідогрелю та 4 ЛЗ АСК K<sub>liq</sub> знаходився у межах від 0,15 до 0,49. Це свідчить про значний розмах цін на вказані ЛЗ і некоректність їх для споживача. Для 5 ЛЗ АСК K<sub>liq</sub> був вищим 0,5, тобто спостерігалася більш ніж 50 % різниця у цінах. Висока цінова конкуренція притаманна 5 ТН АСК (Кардіомагніл, табл., в/о, по 150 мг № 30, Такеда ГмбХ, Австрія; Аспірин

кардіо®, табл., в/о, кишковорозч. по 100 мг № 28, Байєр АГ, Німеччина; Ацекор кардіо, табл. кишковорозч. по 100 мг № 100, ТОВ Науково-виробнича фірма (НВФ) "Мікрохім", Україна; Магнікор, табл., в/о, форте № 30 та № 100, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна ).

Таким чином, ціни тільки для 35,6 % АА були коректними щодо споживачів.

На момент дослідження в Україні було зареєстровано 104 ТН моно- та 4 ТН комбінованих ЛЗ розувастатину (сумарно 48,4 % номенклатури); 72 ТН моно- та 12 ТН комбінованих ЛЗ аторвастатину (сумарно 37,7 % номенклатури); 28 ТН монопрепаратів симвастатину (12,6 % номенклатури); дві ТН монопрепаратів пітавастатину (0,8 % номенклатури) та одна ТН комбінованого ЛЗ правастатину (0,4 % номенклатури). При цьому 85,7 % цих ЛЗ іноземного виробництва [378].

Вартість DDD та K<sub>liq</sub> розраховували для 126 ЛЗ, інформація про МЗЦ яких була наявна на сайті “Аптека online.ua” в рубриці “Ціни на ліки”. Результати дослідження вартості DDD ЛЗ за МЗЦ у розрізі окремих МНН та форм випуску ЛЗ представлені в табл. 3.1 додатку 3.

Як видно з даних табл. 3.1 дод. 3, максимальна вартість DDD (в межах 10 – 20 грн) притаманна для трьох ТН пітавастатину (ЛЗ Лівазо різних дозувань), а також двох ТН аторвастатину (ЛЗ Ліпримар різних дозувань), двох ТН розувастатину (ЛЗ Крестор різних дозувань) та двох ТН комбінованих ЛЗ, які містять розувастатин (ЛЗ Розуліп плюс різних дозувань). Мінімальна вартість DDD (менш ніж 2 грн) характерна для 9 ТН розувастатину (наприклад, Превентор, табл. в/о 20 мг № 30; Роксера, табл. в/о 15 мг № 30 тощо), а також для 8 ТН симвастатину (Вазостат-Здоров'я, табл. в/о, 20 мг № 30; Симвастатин-Тева, табл. в/о 20 мг № 30 тощо) та одна ТН аторвастатину (Аторис табл. в/о 30 мг № 90). Для інших статинів вартість DDD була в межах 2 – 10 грн.

Далі нами створено матрицю «вартість DDD – кількість ТН» статинів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Матрична проекція розподілу досліджуваних статинів  
за їх вартістю DDD і кількістю ТН**

| <b>Вартість DDD, грн.</b>             | <b>Кількість ТН досліджуваних статинів</b>                                                        |                                                                                                                       |                           |                                      |                                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                       | Найнижча<br>(1 ТН)                                                                                | Нижче<br>середньої<br>(1 - 5 ТН)                                                                                      | Середня<br>(5 – 10<br>ТН) | Вище<br>середньої<br>(10 – 20<br>ТН) | Найвища<br>(понад 20 ТН)                              |
| Найнижча<br>(до 1 грн)                | -                                                                                                 | -                                                                                                                     | -                         | -                                    | -                                                     |
| Нижче<br>середньої<br>(1 – 5 грн)     | -                                                                                                 | Комб. ЛЗ<br>розувастатину<br>(2 ТН)                                                                                   | -                         | Симва-<br>статин<br>(11 ТН)          | -Аторвастатин<br>(29 ТН);<br>-Розувастатин<br>(53 ТН) |
| Середня<br>(5 – 10 грн)               | -Комб. ЛЗ<br>розува-<br>статину і<br>аторва-<br>статину<br>(3 ТН)<br>-Пітаваста-<br>тин<br>(1 ТН) | Розувастатин<br>(4 ТН)                                                                                                | -                         | Аторва-<br>статин<br>(14 ТН)         | -                                                     |
| Вище<br>середньої<br>(10 – 20<br>грн) | -                                                                                                 | -Аторвастатин<br>(2 ТН)<br>-Розувастатин<br>(2 ТН)<br>-Пітавастатин<br>(3 ТН)<br>-Комб. ЛЗ<br>розувастатину<br>(2 ТН) | -                         | -                                    | -                                                     |
| Найвища<br>(понад 20<br>грн)          | -                                                                                                 | -                                                                                                                     | -                         | -                                    | -                                                     |

Як видно з даних табл. 5.4, найбільш економічно доступними були 53 ТН розувастатину, 29 ТН аторвастатину, 11 ТН симвастатину і 2 ТН комбінованих ЛЗ з розувастатином, вартість DDD яких нижче середньої і знаходився в межах 1 – 5 грн. Низька економічна доступність характерна для 3 ТН пітавастатину, 2 ТН аторвастатину, 2 ТН розувастатину, а також 2 ТН комбінованих ЛЗ із розувастатином. Вартість DDD цих ЛЗ була вище середньої та знаходилась в межах 10 – 20 грн. Серед досліджуваних статинів відсутні ЛЗ у 18 матричних полях за співвідношенням «вартість DDD і кількість ТН статинів», зокрема ЛЗ, що характеризувалися б найнижчою ціною і найвищою кількістю ТН.

Співвідношення «середня вартість DDD – найнижча кількість ТН»



характерне для 3 ТН комбінованих ЛЗ розувастатину і аторвастатину, а також одна ТН пітавастатину. Таке співвідношення як «середня вартість DDD і нижче середньої кількості ТН», притаманне для 4-х ТН розувастатину, а «середня вартість DDD – вище середньої кількості ТН» – для 14 ТН аторвастатину.

В аналізованому періоді для 39 ТН розувастатину, 32 ТН аторвастатину, 9 ТН симвастатину, дві ТН пітавастатину та по одній ТН комбінованих ЛЗ аторвастатину і розувастатину Klig був менш як 0,15, тобто коливання цін були незначними, а ціни коректними щодо споживача (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

### Розподіл статинів за величиною коефіцієнта ліквідності ціни

| Значення коефіцієнта ліквідності ціни, Klig                                           |                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| До 0,15                                                                               | 0,16 - 0,49                                                                               |
| 1                                                                                     | 2                                                                                         |
| <b>Симвастатин</b>                                                                    |                                                                                           |
| Алестта®, табл. в/о 40 мг № 30, Алкалоїд АД - Скоп'є, Республіка Македонія            | Вазостат-Здоров'я, табл. в/о 20 мг № 30, ТЗОВ "ФК "Здоров'я", ТЗОВ "ФармексГруп", Україна |
| Симвастатин-Тева, табл. в/о 40 мг № 30, АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина та ін. | Алестта®, табл. в/о 20 мг № 30, Алкалоїд АД - Скоп'є, Республіка Македонія                |
| <b>Всього: 9 ТН</b>                                                                   | <b>Всього: 2 ТН</b>                                                                       |
| <b>Аторвастатин</b>                                                                   |                                                                                           |
| Аторвакор® табл. в/о 80 мг № 30, ПАТ "Фармак", Україна                                | Вазоклін-Дарниця, табл. в/о 20 мг № 28, ПрАТ "ФФ "Дарниця", Україна                       |
| 1                                                                                     | 2                                                                                         |
| Аторис табл. в/о 10 мг № 30, КРКА д.д., Ново Место, Словенія та ін.                   | Лівостор, табл. в/о 20 мг № 70, АТ "Київський вітамінний завод", Україна                  |
| <b>Всього: 32 ТН</b>                                                                  | <b>Всього: 13 ТН</b>                                                                      |
| <b>Розувастатин</b>                                                                   |                                                                                           |
| Мертеніл, табл. в/о 10 мг № 30, ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина                         | Озалекс®, табл. в/о 20 мг № 28, ТОВ "Кусум Фарм", Україна                                 |
| Ровамед, табл. в/о 10 мг № 30, Медокемі ЛТД, Кіпр та ін.                              | Роксера® табл. в/о 20 мг № 30, КРКА д.д., Ново Место, Словенія та ін.                     |
| <b>Всього: 39 ТН</b>                                                                  | <b>Всього: 20 ТН</b>                                                                      |
| <b>Пітавастатин</b>                                                                   |                                                                                           |
| Лівазо, табл. в/о 2 мг № 30, Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія                           | Лівазо, табл. в/о 4 мг № 30, Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія                               |

| 1                                                                                                 | 2                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Лівазо</i> , табл. в/о 2 мг № 100,<br>Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія                           | <i>Лівазо</i> , табл. в/о 1 мг № 30, Рекордаті<br>Аіленд Лтд, Ірландія                       |
| <b>Всього: 2 ТН</b>                                                                               | <b>Всього: 2 ТН</b>                                                                          |
| <b>Аторвастатин, комбінація</b>                                                                   |                                                                                              |
| <i>Триномія®</i> , капс. тверд.<br>100мг+20мг+2,5мг № 28, Феррер<br>Інтернаціональ, С.А., Іспанія | -                                                                                            |
| <b>Всього: 1 ТН</b>                                                                               |                                                                                              |
| <b>Розувастатин, комбінація</b>                                                                   |                                                                                              |
| <i>Розулін ПЛЮС</i> , капс. 10 мг+10 мг №<br>30, ЗАТ Фармацевтичний завод<br>ЕГІС, Угорщина       | <i>Валарокс</i> , табл. в/о 10мг+ 80мг № 30,<br>КРКА, д.д., Ново место, Словенія             |
| -                                                                                                 | <i>Валарокс</i> табл. в/о 20мг+ 80мг № 30,<br>КРКА, д.д., Ново место, Словенія <i>та ін.</i> |
| <b>Всього: 1 ТН</b>                                                                               | <b>Всього: 5 ТН</b>                                                                          |

Для 20 ТН розувастатину, 13 ТН аторвастатину, 5 ТН комбінованих ЛЗ аторвастатину і розувастатину, по дві ТН симвастатину і пітавастатину Kлік знаходився у межах від 0,15 до 0,49. Це свідчить про значний розмах цін на вказані ЛЗ і некоректність їх для споживача.

Таким чином, на момент дослідження ціни для 66,7 % статинів були коректними стосовно споживачів.

## 5.2 Фармакоекономічна оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії при гострому малому ішемічному інсульті

Далі нами проведено фармакоекономічну оцінку подвійної АТТ при гострому малому ІІ за методом «вартість-ефективність».

Результати отримані з використанням системного, аналітико-порівняльного, логічного і фармакоекономічного методів та даних про терапевтичну еквівалентність чи біоеквівалентність ЛЗ з трьох джерел: «Помаранчевої книги» (Orange Book) Управління з контролю якості харчових продуктів та ЛЗ (Food and

Drug Administration, FDA, США) [263], протоколів Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства з ЛЗ [379] і «Rx index – Довідника еквівалентності лікарських засобів» (Україна) [265], результатів СО і МА подвійної АТТ для запобігання раннього повторного ІІ, а також інформації про мінімальні закупівельні ціни ЛЗ.

АА відіграють важливу роль у лікуванні та вторинній профілактиці ІІ [43, 50, 143, 380], особливо окремої його клінічної форми за назвою «малий інсульт» (загальноприйнятий термін у різних країнах, але не включений до міжнародної класифікації хворіб 10-го перегляду (МКХ-10), тобто гострого ішемічного ураження мозку, у разі якого неврологічний дефіцит утримується понад одну добу, але повністю регресує упродовж 21 доби [381]. При цьому важливою є комбінація АСК і клопідогрелю. Така подвійна АТТ настійливо рекомендується до утвердження у світовій клінічній практиці, адже з накопиченням доказових даних спостерігається еволюція поглядів на роль подвійної АТТ при гострому ІІ від негативного [43, 50, 380] до позитивного відношення [143, 382 – 384].

Результати сучасних досліджень лягли в основу нових рекомендацій Американських асоціацій серця та інсульту (American Heart Association/American Stroke Association, АНА/ААА (2018) для хворих з малим ІІ. У них йдеться зокрема про те, що у хворих, які мали малий ІІ, лікування протягом 21 дня подвійною АТТ (клопідогрель + АСК), яка почалася протягом 24 годин, може бути корисним для ранньої вторинної профілактики інсульту для періоду до 90 днів від появи симптомів [143].

Ринок АА АСК та клопідогрелю представлений оригінальними та значною кількістю генеричних ЛЗ. Найвагоміша перевага генеричних ЛЗ – відносно низька вартість. Утім генеричні ЛЗ повинні мати доведену фармацевтичну, біологічну та терапевтичну еквівалентність оригінальному ЛЗ. ЛЗ вважають терапевтично еквівалентними, якщо вони: зареєстровані як ефективні й безпечні; фармацевтично еквівалентні; біоеквівалентні; мають належне маркування; виготовлені за вимогами належної виробничої практики

(GMP). ЛЗ, визнані терапевтичними еквівалентами, можуть повністю взаємно замінювати один одного, зважаючи на те, що замінений ЛЗ забезпечить аналогічний клінічний ефект та профіль безпеки [263]. Проте не завжди генеричні антитромбоцитарні ЛЗ є терапевтично еквівалентні оригінальним ЛЗ [98, 385, 386].

У «Помаранчевій книзі» (США) для оцінки терапевтичної еквівалентності використовується система буквених кодів, які описують терапевтичну еквівалентність. Якщо перша буква коду ЛЗ є А, то він вважається терапевтично еквівалентним іншому фармацевтично еквівалентному ЛЗ, якщо В – то цей ЛЗ терапевтично нееквівалентний іншим фармацевтично еквівалентним ЛЗ.

У протоколах Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства з ЛЗ робиться висновок щодо біоеквівалентності ЛЗ та його рекомендації до застосування у Європі.

У «Rx index – Довіднику еквівалентності лікарських засобів» (Україна) код А на момент дослідження був присвоєний ЛЗ, зареєстрованим за повним досьє, у т.ч. оригінальним ЛЗ; Б – ЛЗ, що терапевтично еквівалентні іншим фармацевтично еквівалентним ЛЗ, їх еквівалентність була доведена шляхом проведення дослідження *in vivo* – біоеквівалентності; Б1 – ЛЗ, що терапевтично еквівалентні іншим фармацевтично еквівалентним ЛЗ, їх еквівалентність не підлягає доведенню або була доведена шляхом проведення дослідження *in vitro* – тест на розчинення; В – ЛЗ, терапевтична еквівалентність яких не вивчалася; Г – генеричні ЛЗ, які отримали дозвіл на маркетинг на підставі порівняльних РКД.

З урахуванням сказаного вище, нами систематизовано інформацію про еквівалентність ЛЗ клопідогрелю та АСК, які на момент дослідження (липень 2018 р.) були зареєстровані в Україні (табл. 5.6).

При цьому виявлено, що 7 з 16 ЛЗ клопідогрелю, 2 з 7 ЛЗ АСК та комбінований ЛЗ Коплавікс® (виробник Санофі Вінтроп Індастрія, Франція) наявні в одному з аналізованих переліків. У двох переліках наявні такі ЛЗ, як Клопідогрел-Тева (виробник Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль) та

Аспірин кардіо® (виробник Байер АГ, Німеччина). І лише оригінальний ЛЗ Плавікс® (виробник Санофі Вінтроп Індастрія, Франція) присутній в усіх переліках [387].

Таблиця 5.6

## Інтерпретація еквівалентності ЛЗ клопідогрелю та АСК

| ЛЗ клопідогрелю та АСК,<br>які зареєстровані в Україні                                | «Orange book»,<br>США | Протокол<br>Комітету<br>з ЛЗ для людини<br>Європейського | Rx index –<br>Довідник<br>еквівалентності<br>ЛЗ (Україна) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1                                                                                     | 2                     | 3                                                        | 4                                                         |
| <b>Клопідогрель</b>                                                                   |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Агрель 75 мг</i> , табл. в/о 75 мг № 28, Асіно Фарма АГ, Швейцарія                 |                       | +                                                        |                                                           |
| <i>Атерокард</i> , табл. в/о, по 75 мг, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна     |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Атрогрел</i> , табл. в/о 75 мг № 30, ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна         |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Клодія</i> , табл. в/о 75 мг, Алвоген ІПКО, Люксембург                             |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Клопідогрел-Тева</i> , табл. в/о 75 мг, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль | AB                    | +                                                        |                                                           |
| <i>Клопідогрель</i> , табл. в/о 75 мг, ТзОВ "Дослідний завод "ДНЦЛЗ", Україна         |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Клопідогрель</i> , табл. в/о 75 мг, ТзОВ "Дослідний завод "ДНЦЛЗ", Україна         |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> , табл. в/о 75 мг, Зентіва, Чеська Республіка             |                       | +                                                        |                                                           |
| <i>Лопісел</i> , табл. в/о 75 мг, Актавіс Груп, Ісландія                              |                       |                                                          | Б                                                         |
| <i>Медогрель</i> , табл. в/о, по 75 мг №30, Медокемі ЛТД, Кіпр                        |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Нугрел</i> , табл. в/о 75 мг, Мікро Лабс Лімітед, Індія                            |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Плавікс®</i> , табл. в/о 75 мг, Санофі Вінтроп Індастрія, Франція                  | AB                    | +                                                        | А                                                         |
| <i>Плазен</i> , табл., в/о, по 75 мг № 30, МСН Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія           |                       |                                                          |                                                           |
| <i>Платогріл®</i> , табл. в/о 75 мг, ТОВ "Кусум Фарм", Україна                        |                       |                                                          |                                                           |

| 1                                                                                       | 2 | 3 | 4  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <i>Тромбонет®</i> , табл. в/о, по 75 мг, ПАТ "Фармак", Україна                          |   |   | Г  |
| <i>Фламогрель 75</i> , табл. в/о 75 мг, Ананта Медікер, Велика Британія                 |   |   | Б  |
| <b>АСК</b>                                                                              |   |   |    |
| <i>Акард</i> , табл. кишковорозч. 75 мг, 150 мг, "Польфарма" С.А., Польща               |   |   |    |
| <i>Аспірин кардіо®</i> , табл. в/о кишковорозч. 100 мг, Байер АГ, Німеччина             |   | + | А  |
| <i>Ацекор кардіо</i> , табл. кишковорозч. 100 мг, ТОВ НВФ "Мікрохім", Україна           |   |   | Б1 |
| <i>Кардіомагніл</i> , табл. в/о 75 мг, 150 мг, Такеда ГмбХ, Австрія                     |   |   |    |
| <i>Кардісейв®</i> , табл. в/о 75 мг № 50, ПАТ "Фармак", Україна                         |   |   |    |
| <i>Лоспирин®</i> , табл. в/о кишковорозч. 75 мг, ТОВ "Кусум Фарм", Україна              |   |   |    |
| <i>Тромбо АСС 75 мг</i> , табл. в/о кишковорозч. 75 мг, Валеант Фармасьютикалз, Україна |   |   |    |
| <b>Комбінований ЛЗ (клопідогрель+АСК)</b>                                               |   |   |    |
| <i>Коплавікс®</i> , табл. в/о 75 мг/75 мг № 28, Санофі Вінтроп Індастрія, Франція       |   | + |    |

З урахуванням даних табл. 5.6, нами розраховано показник «витрати – ефективність» (cost/effectiveness ratio, CER) [187] (табл. 5.7) для тих антитромбоцитарних ЛЗ, для яких була наявна інформація про терапевтичну еквівалентність і біоеквівалентність, оскільки в іншому випадку екстраполювати результати клінічної ефективності оригінальних ЛЗ на генерики не вельми коректно.

Джерелом інформації про ефективність подвійної АТТ при гострому малому ІІ стали результати систематичного огляду та метааналізу Zhou X. та ін. [383], згідно з даними яких ефективність подвійної АТТ для запобігання раннього повторного (упродовж 3 місяців) інсульту становила 91,6 %, а монотерапії АСК – 89 %.

Як видно з даних табл. 5.7, найменше співвідношення витрати/ефективність (0,51 грн/од. ефективн.) вказує на клініко-економічну перевагу при гострому малому ІІ подвійної АТТ, що включає ЛЗ Тромбонет® (табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак" (Україна) та Ацекор кардіо (табл. кишковорозч. по 100 мг № 100, ТОВ НВФ "Мікрохім" (Україна).

Таблиця 5.7

**Матрична проекція значень  
показника «витрати – ефективність» для подвійної АТТ**

| ЛЗ клопідогрелю                                                                         | Вартість<br>одиниці<br>дозы,<br>грн. | ЛЗ АСК                                                                                  |                |                                                                                          |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                                                         |                                      | Аспірин кардіо®,<br>табл. в/о,<br>кишковорозч.<br>по 100 мг<br>(Байер АГ,<br>Німеччина) |                | Ацекор кардіо,<br>табл. кишковорозч.<br>по 100 мг<br>(ТОВ НВФ<br>"Мікрохім",<br>Україна) |             |
|                                                                                         |                                      | №28                                                                                     | № 56           | № 50                                                                                     | №100        |
|                                                                                         |                                      | Вартість одиниці дози, грн. /<br>CER, грн/од.ефективн.                                  |                |                                                                                          |             |
|                                                                                         |                                      | 1,79 /<br>0,46                                                                          | 1,51 /<br>0,39 | 0,97 /<br>0,25                                                                           | 0,41 / 0,11 |
|                                                                                         |                                      | Значення CER для подвійної АТТ,<br>грн/од.ефективн.                                     |                |                                                                                          |             |
| 1                                                                                       | 2                                    | 3                                                                                       | 4              | 5                                                                                        | 6           |
| <i>Плавікс®</i> , табл. в/о 75 мг<br>№ 28, Санофі Вінтроп<br>Індастрія (Франція)        | 20,86                                | 5,91                                                                                    | 5,84           | 5,71                                                                                     | 5,57        |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> ,<br>табл. в/о 75 мг № 30,<br>Зентіва, Чеська Республ.      | 3,24                                 | 1,30                                                                                    | 1,23           | 1,09                                                                                     | 0,95        |
| <i>Агрель 75 мг</i> , табл. в/о 75<br>мг № 28, Асіно Фарма<br>АГ, Швейцарія             | 3,19                                 | 1,29                                                                                    | 1,21           | 1,08                                                                                     | 0,94        |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> ,<br>табл. в/о 75 мг № 90,<br>Зентіва, Чеська<br>Республіка | 2,86                                 | 1,20                                                                                    | 1,13           | 0,99                                                                                     | 0,85        |
| <i>Тромбонет®</i> , табл. в/о 75<br>мг № 30, ПАТ "Фармак",<br>Україна                   | 2,52                                 | 1,10                                                                                    | 1,04           | 0,90                                                                                     | 0,76        |

| 1                                                                                          | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| <i>Клопідогрел-Тева</i> , табл. в/о 75 мг № 30, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль | 2,36 | 1,07 | 0,99 | 0,86 | 0,72 |
| <i>Лопірел</i> , табл. в/о 75 мг № 30, Актавіс Груп, Ісландія                              | 2,29 | 1,05 | 0,98 | 0,84 | 0,70 |
| <i>Лопірел</i> , табл. в/о, по 75 мг № 90, Актавіс Груп, Ісландія                          | 2,20 | 1,03 | 0,96 | 0,82 | 0,68 |
| <i>Клопідогрел-Тева</i> , табл. в/о 75 мг № 90, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль | 2,17 | 1,02 | 0,95 | 0,81 | 0,67 |
| <i>Фламогрель 75</i> , табл. в/о 75 мг № 100, Ананта Медікер, Велика Британія              | 1,64 | 0,88 | 0,81 | 0,67 | 0,53 |
| <i>Тромбонет®</i> , табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак", Україна                            | 1,57 | 0,86 | 0,79 | 0,65 | 0,51 |

Далі нами для оцінки ефективнішого і витратнішого методу лікування (подвійної АТТ) обчислено інкрементальний показник ефективності витрат – коефіцієнт приросту ефективності витрат (incremental cost/effectiveness ratio, ICER) (табл. 5.8), тобто додаткову суму, яку необхідно витратити для одержання додаткової одиниці ефективності [187].

У випадку застосування схеми Плавікс®, табл. в/о 75 мг № 28, Санофі Вінтроп Індастріа (Франція) + АСК необхідно додатково залучити значно більше коштів (192,55 грн/од.ефективн.). Схожі суми необхідно залучати при застосуванні ЛЗ Коплавікс®, табл. в/о 75 мг/75 мг № 28 Санофі Вінтроп Індастріа (Франція).

Інкрементальний показник комбінованого ЛЗ має такі значення: 185,77 грн/од.ефективн. (у порівнянні з Аспірином кардіо®, табл. в/о кишковорозч. 100 мг № 28, Байєр АГ, Німеччина); 188,24 грн/од.ефективн. (у порівнянні з Аспірином кардіо®, табл. в/о кишковорозч. 100 мг № 56, Байєр АГ, Німеччина); 193,02 грн/од.ефективн. (у порівнянні з Ацекором кардіо, табл. кишковорозч. 100 мг № 50, ТОВ НВФ "Мікрохім",



Україна) і 197,97 грн/од.ефективн. (у порівнянні з Ацекором кардіо, табл. кишковорозч. 100 мг № 100, ТОВ НВФ "Мікрохім", Україна).

Таблиця 5.8

**Результати визначення вартості додаткової одиниці ефективності  
подвійної АТТ у порівнянні з монотерапією АСК**

| <b>Варіанти подвійної АТТ</b>                                                                    | <b>Значення ICER,<br/>грн/од. ефект.</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Плавікс®</i> , табл. в/о 75 мг № 28, Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) + АСК                 | 192,55                                   |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> , табл. в/о 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка + АСК             | 29,91                                    |
| <i>Агрель 75 мг</i> , табл. в/о, по 75 мг № 28, Асіно Фарма АГ, Швейцарія + АСК                  | 29,45                                    |
| <i>Клопідогрель-Зентіва</i> , табл. в/о 75 мг № 90, Зентіва, Чеська Республіка + АСК             | 26,40                                    |
| <i>Тромбонет®</i> , табл. в/о 75 мг № 30, ПАТ "Фармак", Україна + АСК                            | 23,26                                    |
| <i>Клопідогрел-Тева</i> , табл. в/о 75 мг № 30, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль + АСК | 21,78                                    |
| <i>Лопірел</i> , табл. в/о 75 мг № 30, Актавіс Груп, Ісландія + АСК                              | 21,14                                    |
| <i>Лопірел</i> , табл. в/о 75 мг № 90, Актавіс Груп, Ісландія + АСК                              | 20,31                                    |
| <i>Клопідогрел-Тева</i> , табл. в/о 75 мг № 90, Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль + АСК | 20,03                                    |
| <i>Фламогрель 75</i> , табл. в/о 75 мг № 100, Ананта Медікер, Велика Британія + АСК              | 15,14                                    |
| <i>Тромбонет®</i> , табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак", Україна + АСК                            | 14,49                                    |

### **5.3 Фармакоекономічне дослідження антигіпертензивних лікарських засобів і вітамінів групи В у профілактиці гострих порушень мозкового кровообігу**

Відомо, що ефективне лікування підвищеного АТ може запобігти виникненню різних ССП, у тому числі первинних та повторних інсультів. Оскільки контроль АТ пов'язаний з постійним вживанням антигіпертензивних ЛЗ,

важливим є вибір клінічно та економічно ефективної стратегії лікування. Тому важливим є фармакоекономічне обґрунтування використання антигіпертензивних ЛЗ у профілактиці інсультів. В Україні у якості антигіпертензивних ЛЗ у 25 % випадків призначаються іАПФ, ще у 25 % призначаються фіксовані комбінації на їх основі (загалом – 50 % випадків). Призначення БРА II становлять 2 і 2 % відповідно, тобто БРА II призначають у 10 разів рідше, ніж іАПФ. Разом з тим, у розвинених країнах ЄС частка призначень монопрепаратів БРА II становить від 19 до 28 %. Фіксовані комбінації на основі БРА II у цій статистиці враховані окремо. Тобто БРА II в країнах ЄС призначаються набагато частіше, ніж в Україні [388].

Крім того, 20 % пацієнтів мають непереносність іАПФ, тому їм теж доцільно призначати БРА II, які не поступаються іАПФ за антигіпертензивним та органотропним впливом, а в низці клінічних ситуацій мають перевагу. Це було встановлено у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) ONTARGET [123], присвяченому вивченню впливу лікування телмісартаном (БРА II), раміприлом (іАПФ) та їх комбінації на пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком та нормальним або контрольованим АТ. Встановлено, що ефективність телмісартану аналогічна ефективності раміприлу (серцево-судинні події розвивались у 16,7 % пацієнтів, які приймали телмісартан та у 16,5 % пацієнтів, яким призначали раміприл). Відносний ризик (відношення можливості події у групі телмісартану щодо групи раміприлу) становив 1,01 (95 % ДІ (0,94 – 1,09)). Дослідження ONTARGET показало, що телмісартан знижує ризик первинного інсульту на 9 % в порівнянні з іАПФ раміприлом. Крім того, телмісартан, порівняно з іншими БРА II, може мати більший потенціал для зниження ризику інсульту завдяки його високій ліпофільності, що дозволяє проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Телмісартан у порівнянні з раміприлом краще переноситься (кашель виникав у 1,1 % пацієнтів, що приймали телмісартан, а в групі, що приймала раміприл – в 4,2 % пацієнтів; набряк Квінке – в 0,1 % пацієнтів з групи телмісартану та 0,3 % пацієнтів з групи, що приймала раміприл; гіпотензивні симптоми – в 2,6 % та 1,7 % пацієнтів відповідно).

Результати дослідження ONTARGET було використано для фармакоекономічної оцінки ЛЗ телмісартану та раміприлу.

Для аналізу відібрано 4 ЛЗ телмісартану та 9 ЛЗ раміприлу, які на момент дослідження (січень 2017 р.) були присутні на ринку і для яких була розрахована середньозважена РЦ [389]. Ефективність телмісартану – 83,3 %, а раміприлу – 83,5 % (на підставі даних ONTARGET). Телмасартан призначають по 80 мг 1 раз на добу, а раміприл – по 10 мг 1 раз на добу. Показник «витрати/ефективність» визначали як відношення витрат на курс лікування тривалістю 30 днів до ефективності ЛЗ. Результати дослідження наведено в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

### Маркетингова та фармакоекономічна характеристики

#### ЛЗ телмісартану і раміприлу

| Назва ЛЗ,<br>виробник                                            | Показники, в грн.                     |                       |                                |                                       |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                  | Середньо-<br>зважена РЦ<br>1 упаковки | Вартість<br>1 дози ЛЗ | Вартість<br>курсу<br>лікування | Показник<br>витрати /<br>ефективність |
| 1                                                                | 2                                     | 3                     | 4                              | 5                                     |
| <b>Телмісартан</b>                                               |                                       |                       |                                |                                       |
| Мікардис, табл. 80 мг № 28, Берінгер Інгельхайм, Німеччина       | 622,07                                | 22,22                 | 666,60                         | 800,24                                |
| Телмісартан-Тева, табл. 80 мг № 28, Тева, Ізраїль                | 94,10                                 | 3,36                  | 100,80                         | 121,01                                |
| Телмісартан-Ратіофарм, табл. 80 мг № 28, Ратіофарм, Німеччина    | 93,80                                 | 3,35                  | 100,50                         | 120,65                                |
| Телсартан, табл. 80 мг № 10, Д-р Редді'с, Індія                  | 41,95                                 | 4,20                  | 126,00                         | 151,26                                |
| <b>Раміприл</b>                                                  |                                       |                       |                                |                                       |
| Рамімед, табл. 10 мг № 30, Медокемі, Кіпр                        | 154,71                                | 5,16                  | 154,71                         | 185,28                                |
| Кардиприл 10, капс. 10 мг № 28, Ананта Медікеар, Велика Британія | 162,90                                | 5,82                  | 174,60                         | 209,10                                |
| Амприл, табл. 10 мг № 30КРКА, Словенія                           | 224,40                                | 7,48                  | 224,30                         | 268,62                                |
| Рамі Сандоз, табл. 10 мг № 30, Сандоз Фарма-сьютікалз, Словенія  | 128,67                                | 4,29                  | 128,67                         | 154,10                                |

| 1                                                       | 2      | 3    | 4      | 5      |
|---------------------------------------------------------|--------|------|--------|--------|
| Хартил, табл. 10 мг № 28, Егіс, Угорщина                | 167,43 | 5,98 | 179,40 | 214,85 |
| Єврораміприл 10, табл. 10 мг № 20, Фарма Старт, Україна | 59,02  | 2,95 | 88,50  | 105,99 |
| Полаприл, капс. 10 мг № 28, Польфарма, Польща           | 196,82 | 7,03 | 210,90 | 252,57 |
| Рамаг, табл. 10 мг № 30, Профарма Інтернешнл, Мальта    | 114,17 | 3,81 | 114,17 | 136,73 |
| Тритаце, табл. 10 мг № 28, Санофі-Авентіс, Італія       | 203,41 | 7,26 | 217,80 | 260,84 |

Їх ми інтерпретуємо з обережністю з низки причин. Насамперед у дослідження були включені як оригінальні (Мікардис, Тритаце), так і генеричні ЛЗ. Результати РКД стосуються здебільшого оригінальних ЛЗ, тому екстраполювати їх на ЛЗ – генерики за відсутності даних про клінічну еквівалентність останніх не вельми коректно. Тому апріорі оригінальні ЛЗ ми не порівнювали з генериками, хоча скористалися гіпотезою, що клінічна ефективність перших і других однакова.

Як видно з даних табл. 5.9, генеричні ЛЗ телмісартану здебільшого мають нижчі значення показника «витрати/ефективність», ніж більшість генериків раміприлу, тобто вони економічно доцільніші.

Таким чином, проведений ситуаційний аналіз вказав на фармакоекономічні переваги БРА порівняно з інгібіторами АПФ у профілактиці ГПМК.

Вітаміни групи В, як відомо, знижують рівень гомоцистеїну, який є фактором ризику ССЗ. При цьому у більшості своїй мова йде про три види вітамінів цієї групи – В<sub>6</sub> (піридоксин), В<sub>9</sub> (фолієва кислота) і В<sub>12</sub> (ціанкобаламін), які слід призначати одночасно. Питання щодо використання чи невикористання цих ЛЗ при ГПМК, зокрема, МІ, є відкритим і дискусійним, оскільки результати багатьох досліджень не дають чіткої відповіді стосовно користі, шкоди чи

даремності їх у лікуванні ГПМК [390 – 392]. Разом з тим, в адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах “Рекомендації щодо ведення хворих з ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою” вказується, що вітаміни, які знижують рівень гомоцистеїну (кислота фолієва, піридоксину гідрохлорид та ціанокобаламін (В<sub>12</sub>)), не знижують частоту повторного інсульту і можуть збільшити частоту судинних подій, хоча на сьогодні тривають подальші дослідження [50]. Тому цікавим, на нашу думку, є вивчення особливостей призначень та споживання вітамінів групи В при ГПМК.

Далі нами проведено ретроспективний аналіз реальної практики призначень та споживання вітамінів групи В при ГПМК.

Об’єктами дослідження слугували ЛЛП стаціонарних хворих із ГПМК або віддаленими наслідками ураження судин ГМ неврологічного відділення ЛОКЛ у 2007 (n = 236) та 2015 (n = 300) роках.

Контент – аналіз дозволив установити, що в 2007 р. хворим з ГПМК та їх наслідками призначали три (тіаміну хлорид, піридоксину гідрохлорид і ціанокобаламін), а в 2015 р. – два монопрепарати (тіаміну хлорид і піридоксину гідрохлорид) вітамінів групи В і комплексний ЛЗ, який містив вітамін В<sub>1</sub> у поєднанні з вітамінами В<sub>6</sub> та/або В<sub>12</sub> під різними ТН. У 2007 р. це були нервіплекс, нейрорубін та мільгама, а в 2015 р. – вітаксон, нейрорубін, мільгама та нейромакс. Нервіплекс, який у 2007 р. призначався четвертій частині хворих (25,8 %), у 2015 р. не призначався зовсім. Разом з тим, у 2015 р. майже 14 % пацієнтів призначався вітаксон. Таким чином, у 2015 р. пріоритети лікарів змінилися в сторону інших ТН цього комплексного препарату. Частка призначень нейрорубіну у 2007 р. становила 4,7 %, а в 2015 р. – 7,7 %, тобто збільшилась в 1,6 рази. Мільгама у 2007 р. призначалася 5,5 % хворих, а в 2015 р. – 4,3 % (призначення дещо зменшилось). У 2015 р. пацієнтам з ГПМК та їх наслідками призначався також нейромакс (4,3 % хворих). Ціанокобаламін у 2007 р. призначався 3,4 % хворих, а в 2015 р. – зовсім не призначався. Фолієва кислота не призначалася в обидвох періодах. Частка призначень монопрепаратів та сумарна частка призначень аналізованих ЛЗ наведена в табл. 5.10.

Таблиця 5.10

**Результати аналізу призначень та споживання вітамінів групи В  
у динаміці (2007/2015 рр.)**

| Назва ЛЗ                                             | Частка хворих, яким<br>призначалися ЛЗ, % | Загальна<br>кількість<br>DDDs* | DDDs/100<br>ліжко-днів |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Вітамін В1 у поєднанні з<br>вітамінами В6 та/або В12 | 36,0/30,0                                 | 1216/1408                      | 27,1/35,7              |
| Тіаміну хлорид (В1)                                  | 6,8/5,7                                   | 200/121                        | 4,5/3,1                |
| Піридоксину гідрохлорид<br>(В6)                      | 7,6/2,3                                   | 72,2/13,1                      | 1,6/0,3                |
| Ціанокобаламін (В12)                                 | 3,4/–                                     | 1275/–                         | 28,5/–                 |
| Всього:                                              | 53,8/38,0                                 | 2763,2/1542,1                  | 61,7/39,1              |

Якщо в 2007 р. вітаміни групи В призначалися більше половини хворих (53,8 %), то у 2015 р. їх призначення скоротилися і становили 38 %. Загальна кількість спожитих DDDs у 2015 р. зменшилася і становила 1542,1 DDDs на противагу 2763,2 DDDs у 2007 р. [393].

Таке значне скорочення кількості спожитих DDDs відбулось шляхом зменшення призначень та споживання монопрепаратів вітамінів групи В. У 2015 р. зменшилась також і кількість спожитих DDDs, що припадає на 100 ліжко/днів. У 2007 р. вона становила 61,7 DDDs/100 ліжко-днів, а в 2015 р. – 39,1 DDDs/100 ліжко-днів.

#### **5.4 Характеристика економічної доступності лікарських засобів, які застосовуються для лікування хворих з ішемічним інсультом**

У структурі сумарних витрат на лікування інсультів близько половини становлять прямі витрати, з яких майже чверть складають кошти на закупівлю ЛЗ. Тому вагомого значення набуває аналіз їх цін та економічної доступності.

#### 5.4.1 Динаміка оптово-відпускних цін та економічної доступності лікарських засобів

Об'єктами цього етапу дослідження слугували інформація про ОВЦ з Державного реєстру ОВЦ на ЛЗ станом на вересень 2011 р., березень 2012 р. та червень 2019 р. [266], міжнародного показника цін на основні ЛЗ (International Drug Price Indicator Guide) організації «Науки управління для охорони здоров'я» [267] та електронного ресурсу Загальноєвропейської бази даних ЛЗ (Common European Drug Database – CEDD) [268].

Для дослідження було відібрано 138 ЛЗ для лікування ІІ за ТН. Показник доступності (Пд) ЛЗ, який передбачав розрахунок індексу зміни цін (Іц) та індексу зміни середньої заробітної плати (Ізп) визначали за методикою [206]. Моніторинг ОВЦ на окремі ЛЗ щодо міжнародних рекомендованих цін ВООЗ здійснювали за авторською Методикою аналізу цін на ЛЗ, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами шляхом розрахунку коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін [201]. Дослідження ОВЦ на ЛЗ в Україні щодо європейських цін проводили шляхом встановлення коефіцієнта європейської ціни (Кц) одиниці дози (ОД), який визначали як відношення ОВЦ ОД ЛЗ (в грн.) в Україні до відповідної ціни ОД ЛЗ (в грн.) у конкретній країні Європи. Коефіцієнт доступності одиниці дози (КдОД) ЛЗ визначали за формулою:  $\text{КдОД ЛЗ} = \text{ціна ОД ЛЗ} / \text{мінімальна денна заробітна плата}$ . Чим менше значення КдОД ЛЗ, тим цей препарат є більш економічно доступним.

Для більшості досліджуваних ЛЗ (87 %) у березні 2012 р. Іц становив 1,0, тобто зареєстрована ОВЦ за аналізований період на ці ЛЗ не змінювалася [394 – 396]. Для 15 ЛЗ (11 %) ціна у березні 2012 р. порівняно з ціною у вересні 2011 р. зросла, тому Іц був більше ніж 1,0. І лише для трьох ЛЗ (2 %, Асафен, таблетки жувальні 80,0 мг у флаконі № 90, Фармасайнс Інк. (Канада), Плавікс, таблетки вкриті оболонкою 300 мг № 30, Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) та Актовегін, розчин для інфузій у фізіологічному розчині 10,0 %, флакон 250 мл №1, ТОВ

"Кусум фарм" (Україна) Іц становив менш як 1,0, що свідчить про те, що ціна за аналізований період знизилася. Середня заробітна плата в Україні у вересні 2011 р. становила 2737 грн., а у березні 2012 р. – 2923 грн. [397].

Розрахований Ізп мав значення 1,07. Для 133 ЛЗ Пд знаходився в межах 1,0 – 1,07, для 2 ЛЗ – в межах 1,18 – 1,19, а для 3 ЛЗ – в межах 0,9 – 0,99. Оскільки середня заробітна плата за аналізований період зросла на 7 %, а ціни на переважну більшість ЛЗ, як було сказано вище, не змінилися, можна вважати, що доступність цих ЛЗ дещо збільшилася.

Аналогічні розрахунки провели у 2019 р.

У дослідження було включено 78 ЛЗ із номенклатури, що аналізувалась у 2012 р., оскільки для решти ЛЗ була відсутня інформація про зареєстровані ОВЦ. Результати дослідження представлено в табл. 3.2 додатку 3 і табл. 5.11.

Таблиця 5.11

#### Розподіл ЛЗ за величиною індексу зміни цін

| Величина Іц | К-сть ЛЗ | Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                  |
|-------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           | 2        | 3                                                                                                                                                                                         |
| 1,00 – 2,00 | 11       | -Клексан® 300, р-н д/ін. 30000,0 анти-Ха МО/3,0 мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1 (Санофі-Авентіс С.А., Іспанія) <i>тощо</i>                                                       |
| 2,01 – 3,00 | 33       | -Пірацетам, капсули по 0,4 г № 30 (ПАТ "Фармак", Україна);<br>-Калію хлориду розчин 4 %, р-н для інфузій 4,0 %, пляшка 50 мл № 1 (ПрАТ "Інфузія", Україна) <i>тощо</i>                    |
| 3,01 – 4,00 | 26       | -Пентоксифілін, табл. в/о 100 мг № 50 (ПрАТ "Технолог", Україна);<br>-Тромболік-кардіо, табл. в/о, 100 мг № 20 (ПрАТ "Технолог", Україна) <i>тощо</i>                                     |
| 4,01 – 5,00 | 6        | -Тіоцетам®, р-н д/ ін. амп. 10 мл № 10 (ПАТ "Галичфарм", Україна);<br>-Серміон, порошок ліофілізований для пригот. р-ну д/ін. 4,0 мг, фл. № 2 (Пфайзер Італія С.р.л., Італія) <i>тощо</i> |
| 5,01 – 6,00 | 1        | Тіоцетам®, р-н д/ ін., амп. 5 мл № 10 (ПАТ "Галичфарм", Україна)                                                                                                                          |
| 6,01 – 7,00 | –        | –                                                                                                                                                                                         |
| Понад 7,01  | 1        | Дипіридамол, табл. 25 мг № 40 (ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна; ТОВ "Агрофарм", Україна)                                                                                             |



Аналіз засвідчив, що у 2019 р. Іц коливався у межах від 1,0 до 7,81 (табл. 3.2 дод. 3). ОВЦ Гепарину-Біолік (р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5, АТ "Біолік", Україна) в аналізованому періоді залишилася незмінною. На 10 ЛЗ ОВЦ зросла незначно – до двох разів; на 33 ЛЗ – зросла у 2 – 3 раза, на 26 ЛЗ – у 3 – 4 раза; на 6 ЛЗ – в 4 – 5 разів (табл. 5.11). Такий ЛЗ як Тіоцетам® (р-н д/ ін. амп. 5 мл № 10 (виробник ПАТ "Галичфарм", Україна) подорожчав у 5,49 раза, а Дипіридамо́л, табл. 25 мг № 40 (виробники ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод" (ХФЗ), Україна; ТОВ "Агрофарм", Україна) – у 7,81 раза.

Середня заробітна плата, яка у червні 2019 р. склала 10 783 грн. [398], за аналізований період зросла майже у 4 раза (І зп = 3,69).

Вивчення показника доступності ЛЗ засвідчило, що найвищий Пд (більше ніж 3,01) притаманний трьом ЛЗ (табл. 5.12):

Таблиця 5.12

#### Розподіл ЛЗ за величиною показника доступності

| Величина<br>Пд | К-сть<br>ЛЗ | Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1              | 2           | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| До 1,0         | 8           | -Дипіридамо́л, табл. 25 мг № 40 (ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна; ТОВ "Агрофарм", Україна);<br>- Луцетам®, табл. в/о по 1200 мг № 20 (ПАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина) <i>тощо</i>                                                                                       |
| 1,01 – 2,00    | 60          | -L-Лізіну есцинат®, р-н д/ ін. 1.0 мг/мл, ампула 5 мл № 10 (ПАТ "Галичфарм", Україна);<br>-Гепарин-Новофарм, р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5 (ТОВ фірма "Новофарм-Біосинтез", Україна) <i>тощо</i>                                                                                 |
| 2,01 – 3,00    | 7           | -Фленокс, р-н д/ін. 8000 анти-Ха МО, 0,8 мл шприц № 2 (ПАТ "Фармак", Україна);<br>-Магнію сульфат, р-н д/ ін. 25%, амп. 5 мл № 10 (ТОВ "Ніко", Україна) <i>тощо</i>                                                                                                                     |
| 3,01 – 4,00    | 3           | -Цераксон®, табл., в/о 500 мг № 20 (Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія);<br>-Клексан® 300, р-н д/ін. 30000,0 анти-Ха МО/3.0 мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1 (Санофі-Авентіс С.А., Іспанія);<br>- Гепарин-Біолік, р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5 (АТ "Біолік", Україна) |

Гепарину-Біолік (р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5 (виробник АТ "Біолік", Україна), Клексану® 300 (р-н д/ін. 30000,0 анти-Ха МО/3,0 мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1 (виробник Санофі-Авентіс С.А., Іспанія) та Цераксону® (табл., в/о 500 мг № 20 (виробник Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія). Для 7-ми ЛЗ Пд знаходився у межах 2,01 – 3,00; для 60 ЛЗ (76,9 % досліджуваного асортименту) – у межах 1,01 – 2,00.

Найменше значення Пд притаманне 8 ЛЗ (Дипіридамо́л, табл. 25 мг № 40 (виробники ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна); ТОВ "Агрофарм", Україна); Луцетам®, табл. в/о по 1200 мг № 20 (виробник ПАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина) тощо.

#### **5.4.2 Порівняльний аналіз оптово-відпускних і міжнародних рекомендованих цін на лікарські засоби**

Ефективна державна політика щодо розширення доступу до недорогих ЛЗ повинна ґрунтуватися на результатах детального аналізу достовірних та прозорих даних про ціни та доступність цих ЛЗ. Систематичне використання даних про ціни на ЛЗ може сприяти розумінню того, яким чином ціна ЛЗ впливає на проблеми їх доступності.

У країнах Організації економічного співробітництва та розвитку на придбання ЛЗ припадає 18 % витрат системи охорони здоров'я, тоді як у країнах з низьким та середнім рівнем доходу – 20 – 60 % [399, 400]. Приблизно 90 % населення в країнах, що розвиваються, придбають ЛЗ за власні кошти. Витрати на ЛЗ є другою за вагомістю статтею витрат сімей після продуктів харчування. Через це ЛЗ, особливо дороговартісні, можуть бути недоступними для великої частини населення світу і є основним тягарем для державних бюджетів [400].

Дослідження, проведені у більш ніж 40 країнах, головно з низьким та середнім рівнем доходів, вказують на те, що окремі ЛЗ – генерики доступні тільки в 42 % ЗОЗ державного сектору і 64 % таких закладів приватного сектору.

Відсутність ЛЗ в державному секторі змушує пацієнтів купувати їх за власні кошти. Ціни на ЛЗ – генерики у декілька разів перевищують міжнародні рекомендовані ціни, а оригінальні ЛЗ коштують ще більше [401]. Для підвищення доступності ЛЗ необхідно володіти повною, прозорою та оперативною інформацією щодо цін на них. Тому важливим у цьому напрямку є створення систем моніторингу цін та доступності ЛЗ. У багатьох країнах світу вже використовуються ті чи інші процедури відстежування цін на ЛЗ та встановлення тенденцій їх зміни. Ще у 2001 р. ВООЗ разом з організацією HAI (Health Action International – Міжнародні дії за здоров'я) розробили стандартизовану методику дослідження цін, наявності та доступності ЛЗ [402]. Зараз ця методологія вважається у всьому світі золотим стандартом з дослідження цін на ЛЗ в умовах обмежених ресурсів. Пілотне тестування створеної методики було здійснено у трьох країнах: Кенії, Малайзії та Пакистані [403]. Як виявилось, цю методику необхідно було адаптовувати до умов кожної конкретної країни. Тому сьогодні не існує універсальної методики для здійснення постійного моніторингу цін та наявності ЛЗ. На методику, що використовується у тій чи іншій країні, значною мірою впливають конкретні цілі дослідження та наявні ресурси.

З метою подальшого розвитку механізмів регулювання закупівлі ЛЗ за бюджетні кошти нами розроблено методику аналізу цін на ЛЗ, які закупаються за бюджетні кошти у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами (розділ 2).

Методика пропонує оригінальний підхід до моніторингу (аналізу) цін на ЛЗ, які закупаються за бюджетні кошти з погляду міжнародних рекомендованих цін ВООЗ та цін в країнах СНД. Основна її відмінність від інших методик – це розрахунок коефіцієнту світової медіанної ціни чи аналогічної ціни країни СНД або коефіцієнту світової ціни першого квартиля, світової ціни третього квартиля, мінімальної чи максимальної світової ціни з подальшою інтерпретацією отриманих результатів [201, 331].

Джерелом отримання інформації про оптово – відпускні ціни в Україні був Реєстр ОВЦ на ЛЗ [266]. Стосовно цін, рекомендованих ВООЗ, то джерелом

інформації слугував Міжнародний показник цін на основні ЛЗ організації «Науки управління для охорони здоров'я» International Drug Price Indicator Guide [267]; офіційний курс іноземних валют отримали з відповідного сайту НБУ. Період дослідження : 2010 – 2015 рр.

Міжнародний показник цін містив інформацію стосовно 5 ЛЗ із 138 аналізованих, а саме: Гепарин (розчин для ін'єкцій 5000,0 ОД/мл), АСК (таблетки по 75 та 100 мг) та Фуросемід (таблетки по 40 мг та розчин для ін'єкцій в ампулах 10,0 мг/мл). Порівняння цін на дані ЛЗ є доцільним і з огляду на те, що вони входять у НП ОЛЗ [316], тобто стосовно них в Україні запроваджено державне регулювання цін.

Коефіцієнти світової мінімальної (GMinPR) в усіх аналізованих роках та медіанної (GMinPR), за винятком 2014 р. цін для Гепарину (розчин для ін'єкцій 5000,0 ОД/мл) були більшими за 1,0, тобто ОВЦ в Україні були вищими за відповідні світові ціни (рис. 5.1).

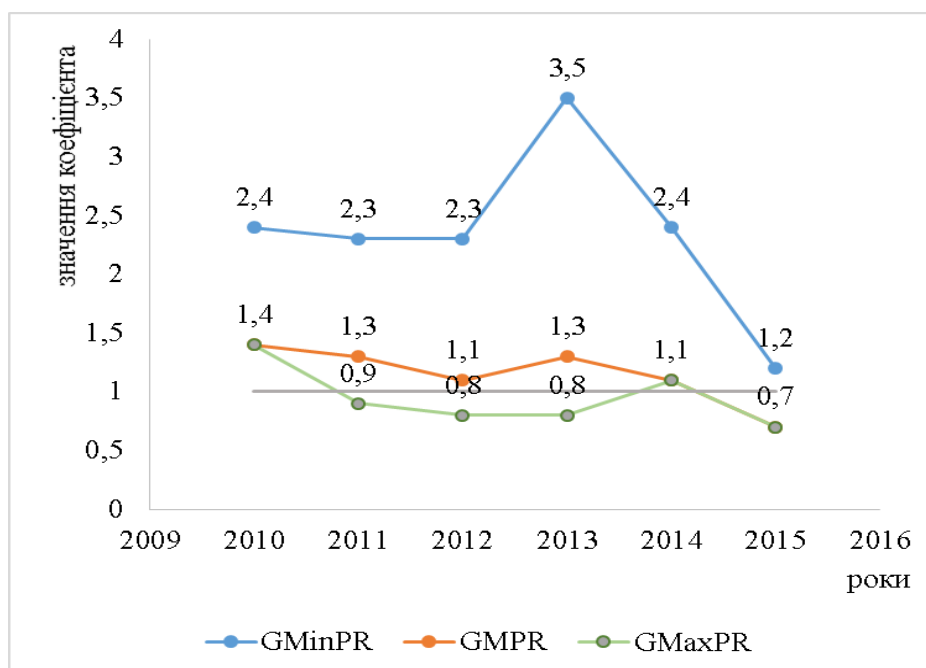


Рис. 5.1 Динаміка значень коефіцієнтів світової мінімальної, медіанної та максимальної цін для Гепарину (р-н для ін. 5000,0 ОД/мл)

Максимальна ОВЦ Гепарину в 2011 – 2013 рр. та 2015 р. була нижчою, а у 2010 та 2014 рр. – вищою, ніж максимальна світова ціна.

Аналіз значень коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін (GMaxPR) для АСК (табл. 100 мг) засвідчує, що в різні роки мінімальна ОВЦ цього ЛЗ в Україні була у 16 – 37,9 раза вищою, ніж аналогічна світова ціна; медіанна – у 16 – 46 разів, а максимальна – у 8,6 – 20,3 раза вищими, ніж відповідні світові ціни (рис. 5.2).

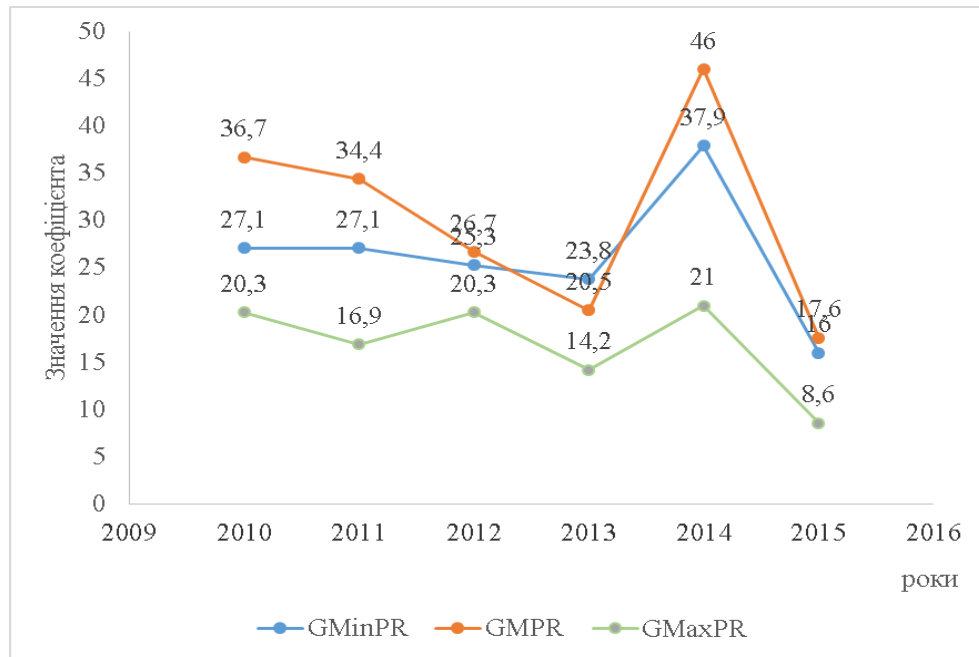


Рис. 5.2 Динаміка значень коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін для АСК (табл. 100 мг)

АСК (табл. 75 мг) в усіх аналізованих періодах пропонувався тільки одним виробником, тому нами розраховано лише коефіцієнт мінімальної світової ціни. Як видно з рис. 5.3, мінімальна ОВЦ АСК (табл. 75 мг) була у 2,4 – 19,2 раза вищою, ніж мінімальна світова ціна.

Для Фуросеміду (р-н для ін. 10,0 мг/мл) (рис. 5.4) коефіцієнт мінімальної світової ціни у 2010 – 2012 та 2014 рр. був вищим, а у 2013 р. та 2015 р. – нижчим 1, тобто у першому випадку ОВЦ в Україні була вищою, а в другому випадку – нижчою, ніж мінімальна світова ціна. Коефіцієнт медіанної світової ціни для досліджуваного ЛЗ був вищим 1 у 2010 – 2012 та 2015 рр., а нижчим – у 2013 та 2014 рр. Коефіцієнт максимальної світової ціни у 2010, 2011 та 2015 р. був вищим 1, а в інші роки – нижчим 1. Як бачимо, мінімальна, медіанна та максимальна

ОВЦ цього ЛЗ в Україні була то вищою, то нижчою від відповідних світових цін.

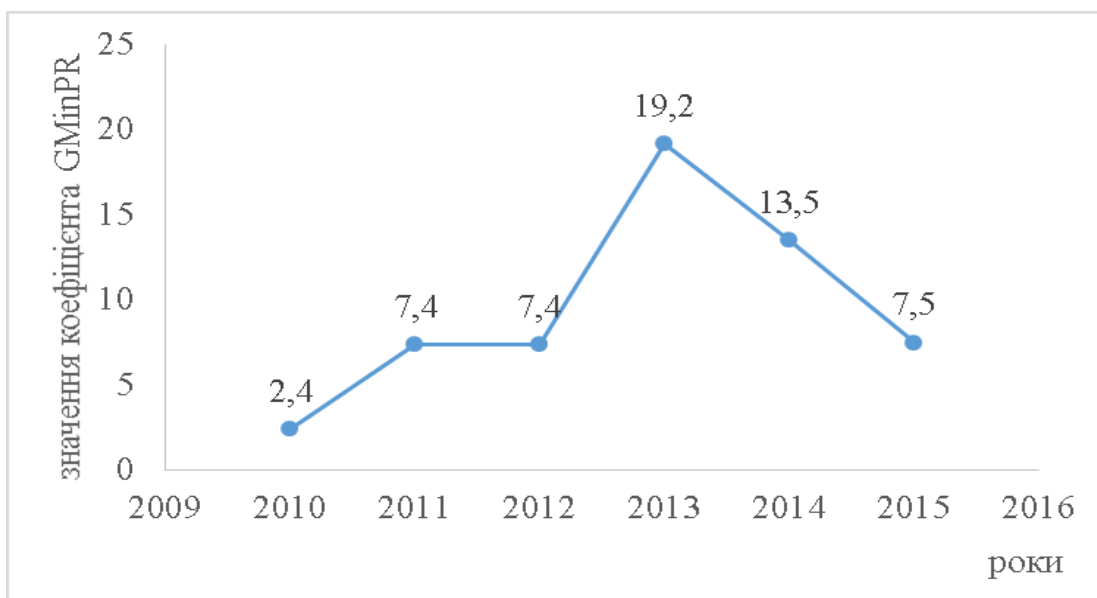


Рис. 5.3 Динаміка значень коефіцієнта світової мінімальної ціни для АСК (табл. 75 мг)

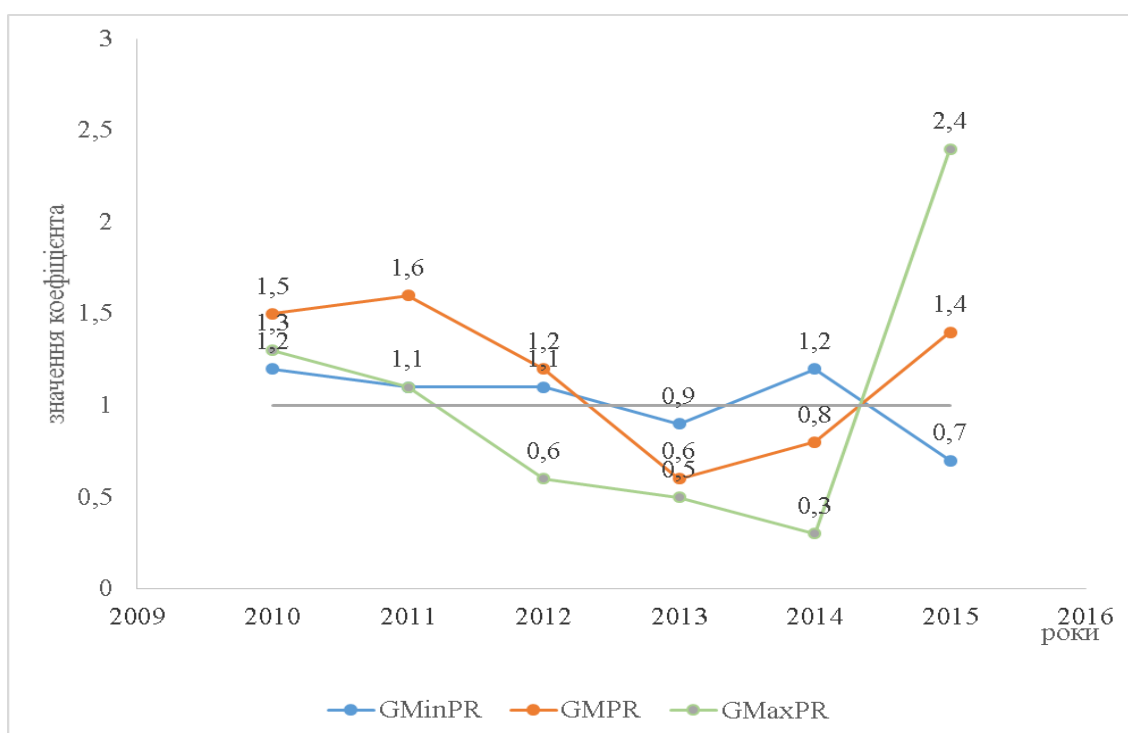


Рис. 5.4 Динаміка значень коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін для Фуросеміду (р-н для ін. 10,0 мг/мл)

Аналіз значень коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін для Фуросеміду (табл. 40 мг) показав, що в більшості

аналізованих періодів вони були вищими 1, тобто ОВЦ в Україні були вищими, ніж світові ціни (рис. 5.5). Виняток становлять коефіцієнти мінімальної та медіанної світових цін у 2015 р. – вони є нижчими від 1. Тобто у 2015 р. мінімальна та медіанна ОВЦ цього ЛЗ в Україні була дещо нижчою, ніж відповідні світові ціни.

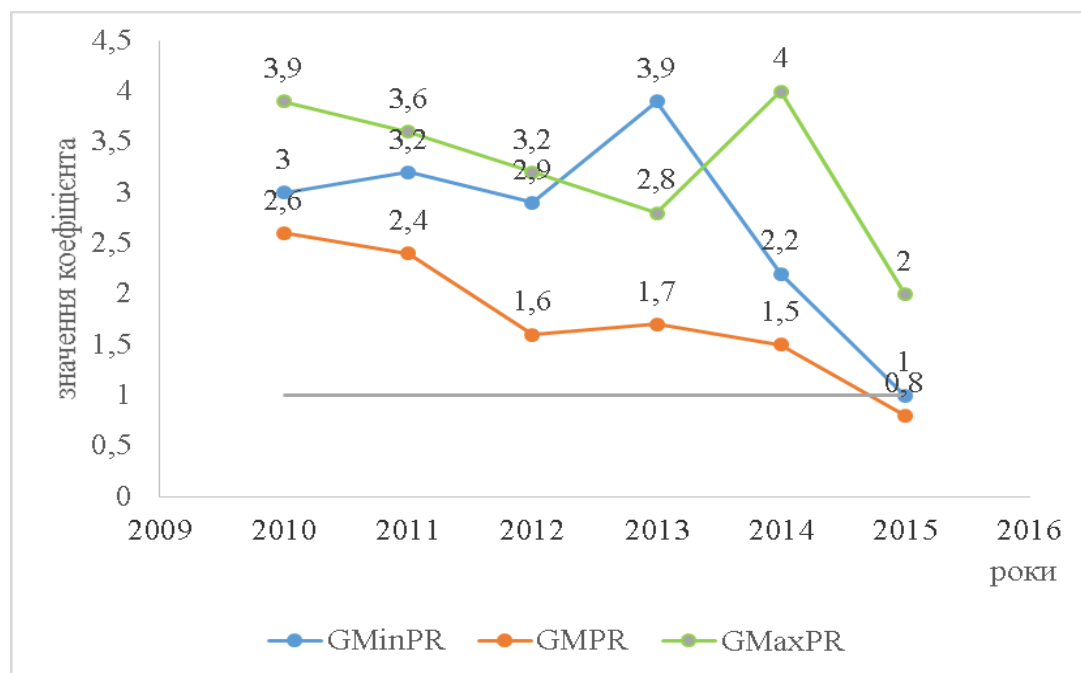


Рис. 5.5 Динаміка значень коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін для Фуросеміду (табл. 40 мг)

Враховуючи сказане вище, можна зробити висновок, що ЛЗ в Україні є менш економічно доступними, ніж у світі.

ОВЦ на ЛЗ для ФТ ІІ в Україні порівнювали також з оптовими цінами цих ЛЗ у 8-ми країнах Європи: Австрії, Ірландії, Латвії, Литві, Норвегії, Словенії, Угорщині та Фінляндії [404].

Для дослідження було відібрано 8 ЛЗ за ТН у 16 різних лікарських формах та дозуваннях, інформація про які представлена у базі CEDD, а саме: Фраксипарин, Фрагмін, Луцетам, Актилізе, Клексан, Плавікс, Трентал і Серміон. Коефіцієнти європейських цін для усіх ЛЗ (окрім Серміону) були вищими 1,0, тобто ціни на досліджувані ЛЗ в Україні були вищими ніж в європейських країнах (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

## Коефіцієнти європейських цін ОД ЛЗ

| Торгова назва ЛЗ                                             | Країна   |       |          |         |        |          |           |          |
|--------------------------------------------------------------|----------|-------|----------|---------|--------|----------|-----------|----------|
|                                                              | Угорщина | Литва | Норвегія | Австрія | Латвія | Словенія | Фінляндія | Ірландія |
| 1                                                            | 2        | 3     | 4        | 5       | 6      | 7        | 8         | 9        |
| 1. Актилізе 1 фл. + 1 фл. р-ника (Німеччина)                 | 1,11     | -     | 1,25     | -       | -      | -        | -         | -        |
| 2. Фраксипарин 3800 МО анти-Ха /0,4 мл шприц, № 10 (Франція) | 1,84     | -     | -        | 1,14    | -      | 1,17     | -         | -        |
| 3. Фраксипарин 2850 МО анти-Ха /0,3 мл шприц, № 10 (Франція) | 2,12     | -     | -        | 1,3     | 1,57   | 1,34     | -         | -        |
| 4. Фраксипарин 5700 МО анти-Ха /0,6 мл шприц, № 10 (Франція) | 1,77     | -     | -        | 1,21    | -      | 1,25     | -         | -        |
| 5. Фраксипарин 7600 МО анти-Ха /0,8 мл шприц, № 10 (Франція) | 1,85     | -     | -        | 1,21    | -      | 1,24     | -         | -        |
| 6. Фрагмін, 2500 МО анти-Ха шприц, № 10 (Бельгія)            | 2,48     | -     | -        | 1,55    | -      | 1,56     | -         | -        |
| 7. Фрагмін 5000 МО анти-Ха шприц, № 10 (Бельгія)             | 1,65     | -     | -        | 1,17    | -      | 1,18     | -         | -        |
| 8. Фрагмін 10000 МО анти-Ха /1 мл амп. № 10 (Бельгія)        | 1,30     | -     | -        | 0,92    | -      | -        | 1,15      | -        |
| 9. Клексан 4000 МО / 0,4 мл (40 мг) шприц №10 (Франція)      | 2,41     | -     | -        | -       | 2,28   | -        | -         | 1,28     |
| 10. Плавікс, табл., в/о 75 мг № 28 (Франція)                 | 1,40     | 1,24  | 1,60     | 1,18    | 2,04   | 1,33     | 1,31      | 1,24     |
| 11. Трентал, табл. 400 мг № 20 (Індія)                       | -        | -     | -        | 1,56    | -      | 2,14     | -         | -        |
| 12. Серміон, табл. 30 мг №30 (Італія)                        | 0,94     | -     | -        | 0,78    | -      | -        | -         | -        |
| 13. Луцетам 3 г, р-н д/ін. № 20 (Угорщина)                   | 2,30     | -     | -        | -       | -      | -        | -         | -        |
| 14. Луцетам 3 г, р-н д/ін. амп. № 4 (Угорщина)               | 2,13     | -     | -        | -       | -      | -        | -         | -        |



Продовж. табл. 5.13

| 1                                        | 2    | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|------------------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|
| 15.Луцетам, табл. 400 мг № 60 (Угорщина) | 1,22 | - | - | - | - | - | - | - |
| 16.Луцетам, табл. 800 мг № 30 (Угорщина) | 1,74 | - | - | - | - | - | - | - |

Результати дослідження проілюструємо на прикладі Плавіксу, вартість якого презентували усі європейські країни. Найнижчий коефіцієнт європейської ціни (Кц) характерний щодо ціни ЛЗ в Австрії (Кц = 1,18), найвищий – щодо ціни в Латвії (Кц = 2,04). Кц Плавіксу стосовно цін в інших країнах знаходилися у межах від 1,24 до 1,6. Єдиним ЛЗ, зареєстрована оптово-відпускна ціна ОД якого в Україні є нижчою, ніж у країнах Європи, є Серміон. Кц цього ЛЗ становив 0,94 стосовно ціни в Угорщині та 0,78 стосовно ціни в Австрії.

Кд ОД розраховано для України та трьох країн Європи – Австрії, Словенії та Угорщини, які найбільш повно презентували ЛЗ та ціни на них у CEDD. Результати розрахунків представлено в табл. 5.14. Мінімальні заробітні плати у цих країнах на момент дослідження становили 1381 €, 763 € та 296 € [405, 406], а мінімальна денна заробітна плата – 46,03 €, 25,43 € та 9,87 € відповідно. Мінімальна денна заробітна плата в березні 2012 р. в Україні становила 3,36 € (курс обміну: 1 євро = 10.6319 грн; дата курсу обміну: 02.03.2012) [407].

Як видно з даних табл. 5,14, досліджувані ЛЗ (крім Актилізе) найбільш економічно доступними були в Австрії, оскільки характеризувались найнижчими показниками КдОД ЛЗ (значення КдОД ЛЗ знаходилось в межах 0,003 – 0,17). Доступними для населення країни були також і ЛЗ у Словенії (КдОД ЛЗ 0,004 – 0,23). В Угорщині ЛЗ вітчизняного виробництва (Луцетам) характеризувались досить низькими КдОД ЛЗ (0,003 – 0,05). Натомість ЛЗ іноземного виробництва для жителів країни були дещо менш доступними (КдОД ЛЗ 0,02 – 0,55).

Найменш економічно доступними були ЛЗ для населення України (КдОД ЛЗ 0,01 – 2,15). Окремо варто звернути увагу на препарат альтеплази Актилізе. КдОД цього ЛЗ для Угорщини становить 46,23, а для України – 150,32.

Таблиця 5.14

**Коефіцієнти доступності ОД ЛЗ в Україні, Австрії, Словенії та Угорщині**

| Торгова назва ЛЗ                                             | Коефіцієнти доступності ОД ЛЗ |         |          |          |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|----------|----------|
|                                                              | Україна                       | Австрія | Словенія | Угорщина |
| 1. Актилізе 1 флакон + 1 флакон р-ника (Німеччина)           | 150,32                        | -       | -        | 46,23    |
| 2. Фраксипарин 3800 Мо анти-Ха /0,4 мл шприц, № 10 (Франція) | 1,11                          | 0,07    | 0,13     | 0,21     |
| 3. Фраксипарин 2850 Мо анти-Ха /0,3 мл шприц, № 10 (Франція) | 0,96                          | 0,05    | 0,09     | 0,15     |
| 4. Фраксипарин 5700 Мо анти-Ха /0,6 мл шприц, № 10 (Франція) | 1,59                          | 0,1     | 0,17     | 0,31     |
| 5. Фраксипарин 7600 Мо анти-Ха /0,8 мл шприц, № 10 (Франція) | 2,15                          | 0,13    | 0,23     | 0,4      |
| 6. Фрагмін 2500 МО анти-Ха шприц, № 10 (Бельгія)             | 1,00                          | 0,05    | 0,09     | 0,14     |
| 7. Фрагмін шприц 5000 МО анти-Ха № 10 (Бельгія)              | 1,34                          | 0,08    | 0,15     | 0,28     |
| 8. Фрагмін 10000 МО анти-Ха /1 мл амп. № 10 (Бельгія)        | 2,08                          | 0,17    | -        | 0,55     |
| 9. Клексан 4000 МО / 0,4 мл (40 мг) шприц, № 10 (Франція)    | 2,13                          | -       | -        | 0,3      |
| 10. Плавікс, табл., в/о 75 мг № 28 (Франція)                 | 0,64                          | 0,04    | 0,06     | 0,16     |
| 11. Трентал, табл. 400 мг № 20 (Індія)                       | 0,07                          | 0,003   | 0,004    | -        |
| 12. Серміон, табл. 30 мг № 30 (Італія)                       | 0,07                          | 0,006   | -        | 0,02     |
| 13. Луцетам, 3 г, р/н д./ін. № 20 (Угорщина)                 | 0,3                           | -       | -        | 0,05     |
| 14. Луцетам 3 г, р/н д./ін. амп. № 4 (Угорщина)              | 0,32                          | -       | -        | 0,05     |
| 15. Луцетам, табл. 400 мг № 60 (Угорщина)                    | 0,01                          | -       | -        | 0,003    |
| 16. Луцетам, табл. 800 мг № 30 (Угорщина)                    | 0,03                          | -       | -        | 0,005    |

Таким чином, ЛЗ Актилізе був мало доступним для жителів Угорщини та практично недоступним для українського споживача. У порівнянні з Австрією ЛЗ в Україні в 11 – 23 рази, зі Словенією – у 8 – 18 рази, а Угорщиною – в 3 – 7 разів

були менш економічно доступними.

Отримані результати підтверджують, що в Україні проблема доступності ЛЗ є особливо гострою та актуальною.

#### **5.4.3 Асортиментно-відшкодувальна характеристика клопідогрелю та симвастатину за даними реалізації урядової програми “Доступні ліки”**

З 1 квітня 2017 р. в Україні діє урядова програма «Доступні ліки», у рамках якої пацієнти за рецептом лікаря можуть отримати безкоштовно або з доплатою ЛЗ для лікування ССЗ, цукрового діабету II типу, бронхіальної астми та ревматичних хвороб. Перелік МНН ЛЗ, які включені до програми, затверджено Постановою КМ України від 09.11.2016 р. № 863 [408] із змінами, внесеними Постановами КМ України від 17.03.2017 р. № 152 [409] та від 27.12.2017 р. № 1080 [410]. У Реєстри урядової програми «Доступні ліки» (далі – Реєстри) включено клопідогрель і симвастатин – ЛЗ, що використовуються для лікування та профілактики ГПМК.

Тому спочатку нами проведено вивчення у динаміці асортименту та частки відшкодування вартості ТН клопідогрелю, включених до урядової програми «Доступні ліки» за даними 8-ми Реєстрів за 2017 – 2020 рр., затверджених наказами МОЗ України щодо реімбурсації його вартості (табл. 5.15).

Встановлено (табл. 5.15), що у досліджуванні Реєстри було включено від 19 до 26 ТН клопідогрелю з урахуванням різних форм випуску [376, 411].

При цьому в усі аналізовані Реєстри були включено 13 ТН клопідогрелю з урахуванням різних форм випуску, а саме: Тромбонет®, табл. в/о 75 мг № 30 та № 60 (виробник ПАТ "Фармак", Україна); Клопідогрел Тева, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник Тева Фармацевтжал Індастріз Лтд, Ізраїль); Платогріл, табл. в/о 75 мг № 84 та № 28 (виробник ТОВ "Кусум Фарм" Україна); Атерокард, табл. в/о 75 мг № 10 (виробник ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна); Атрогрел, табл. в/о 75 мг № 30 та № 60 (виробники ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, ТОВ "Агрофарм", Україна); Клопідогрель, табл. в/о 75 мг № 10 та № 30 (виробники ТОВ "Дослідний завод ДНЦЛЗ", Україна, ТОВ "Фармекс Груп", Україна, ТОВ

"Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна); Лопірел, табл. в/о 75 мг № 30 та № 90 (виробник Актавіс ЛТД, Мальта) і Клопідогрель-Фармекс, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник ТОВ "Фармекс Груп", Україна).

Таблиця 5.15

**Динаміка ТН клопідогрелю за даними досліджуваних Реєстрів**

| Реєстр                                     | 1 -<br>[269,<br>270] | 2 -<br>[271] | 3 -<br>[272] | 4 -<br>[273] | 5 -<br>[274] | 6 -<br>[275] | 7 -<br>[276] | 8 -<br>[277] |
|--------------------------------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Кількість ТН з урахуванням різних дозувань | 19                   | 21           | 23           | 24           | 26           | 22           | 22           | 25           |

Динаміка ОВЦ за упаковку ТН клопідогрелю з урахуванням різних форм випуску представлена у табл. 3.3 додатку 3. Наведені дані засвідчують зниження вказаних цін для переважної більшості досліджуваних ЛЗ упродовж аналізованого періоду.

Свідченням зазначеної тенденції є і розрахований нами індекс зміни цін (Іц), значення якого наведені в табл. 5.16. Іц розраховували для ЛЗ, які було включено у 2 та більше Реєстри.

Таблиця 5.16

**Індекси зміни ОВЦ та РЦ ТН клопідогрелю  
з урахуванням різних форм випуску**

| ТН клопідогрелю                           | Виробник                                 | Індекс зміни цін, Іц |
|-------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|
| 1                                         | 2                                        | 3                    |
| Клопідогрел Тева, табл.в/о 75 мг № 90     | Тева Фармацевтжал Індастріз ЛТД, Ізраїль | 1,13                 |
| Клопацин 75 мг, табл. в/о 75 мг № 28      | Ацино Фарма АГ, Швейцарія                | 1,0                  |
| Агрель 75, табл. в/о 75 мг № 28           | Ацино Фарма АГ, Швейцарія                | 1,0                  |
| Клопідогрель-Санофі, табл. в/о 75 мг № 30 | Санофі Вінтроп індастрія, Франція        | 1,0                  |
| Клопідогрель-Санофі, табл. в/о 75 мг № 90 | Санофі Вінтроп індастрія, Франція        | 1,0                  |

| 1                                          | 2                                                                                 | 3    |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| Атерокард, табл. в/о 75 мг № 30            | АТ "Київський вітамінний завод", Україна                                          | 1,0  |
| Платогріл, табл. в/о 75 мг № 28            | ТОВ "Кусум Фарм", Україна                                                         | 0,98 |
| Нугрел, табл. в/о 75 мг № 30               | Мікро Лабс Лімгтед, Індія                                                         | 0,95 |
| Клопідогрел Тева, табл. в/о 75 мг № 30     | Тева Фармацевтскал Індастріз Лтд, Ізраїль                                         | 0,92 |
| Клодія, табл. в/о 75 мг № 30               | Фарматен СА, Греція, Фарматен Інтернепшл СА, Греція                               | 0,92 |
| Плагрил, табл. в/о 75 мг № 30              | Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія                                                | 0,87 |
| Фламогрель 75, табл. в/о 75 мг № 100       | Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія                                                | 0,85 |
| Медогрель, табл. в/о 75 мг № 30            | Актавіс ЛТД, Мальта Медокемі ЛТД, Кіпр                                            | 0,83 |
| Тромбонет®, табл. в/о 75 мг № 60           | ПАТ "Фармак", Україна                                                             | 0,82 |
| Атерокард, табл. в/о 75 мг № 70            | ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна                                         | 0,81 |
| Атрогрел, табл. в/о 75 мг № 60             | ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, ТОВ "Агрофарм", Україна                    | 0,76 |
| Клопідогрель-Зентіва, табл. в/о 75 мг № 30 | Санофі Вінтроп індастрія, Франція                                                 | 0,71 |
| Тромбонет®, табл. в/о 75 мг № 30           | ПАТ "Фармак", Україна                                                             | 0,70 |
| Клопідогрель-Зентіва, табл. в/о 75 мг № 90 | Санофі Вінтроп індастрія, Франція                                                 | 0,70 |
| Атерокард, табл. в/о 75 мг № 40            | ПАТ "Київський вітамінний завод" Україна                                          | 0,69 |
| Фламогрель 75, табл. в/о 75 мг № 30        | Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія                                                | 0,65 |
| Атерокард, табл. в/о 75 мг № 10            | ПАТ "Київський вітамінний завод" Україна                                          | 0,64 |
| Платогріл, табл. в/о 75 мг № 84            | ТОВ "Кусум Фарм", Україна                                                         | 0,61 |
| Клопідогрель, табл. в/о 75 мг № 10         | ТОВ "ДЗ ДНЦІЗ", Україна, ТОВ "Фармекс Груп", Україна, ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна | 0,51 |
| Лопірел, табл. в/о 75 мг № 90              | Актавіс ЛТД, Мальта                                                               | 0,47 |
| Онеклапз, табл. в/о 75 мг № 30             | Ауробіндо Фарма Лімітед (Юніт ІІІ), Індія                                         | 0,43 |

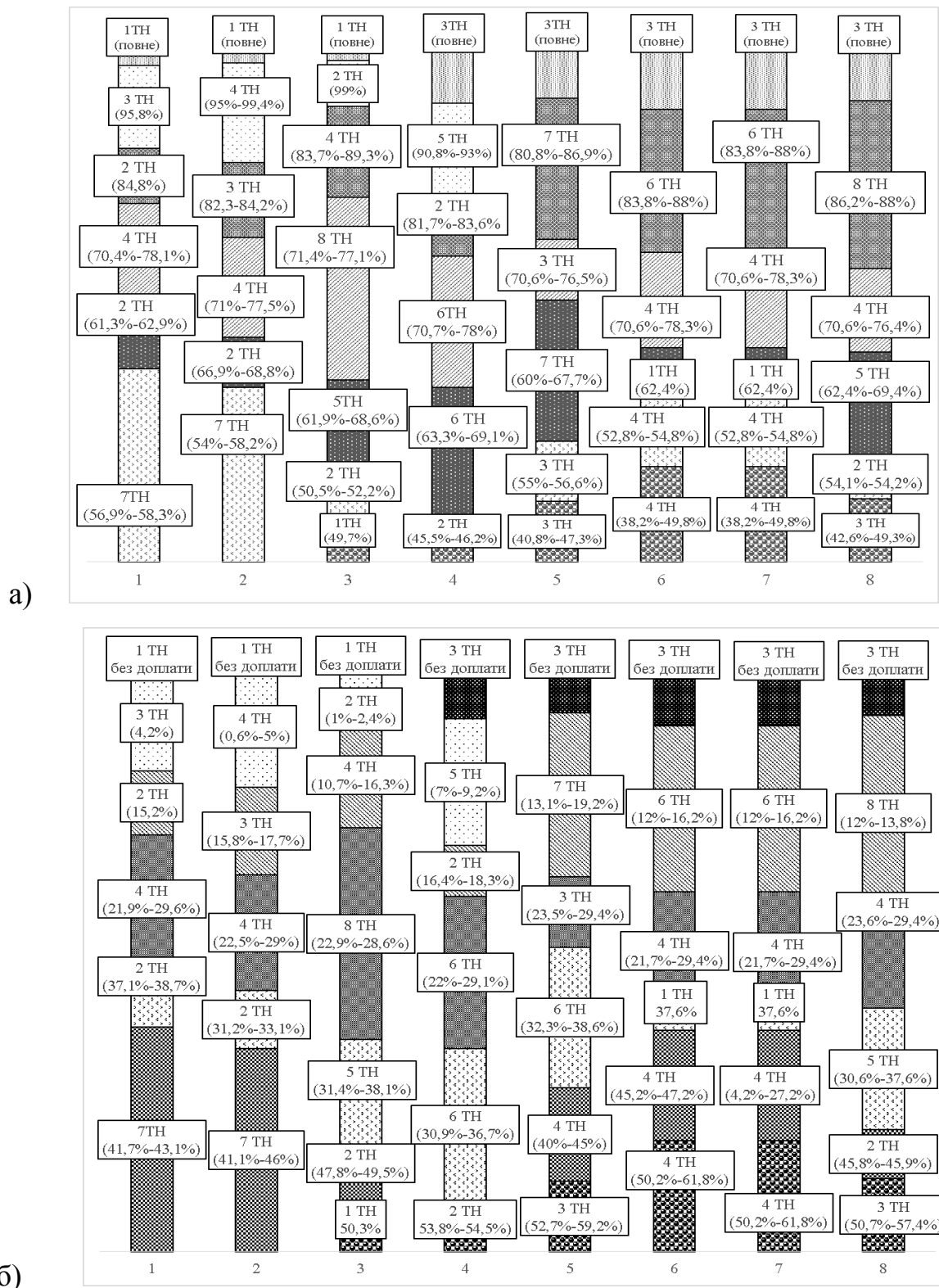
| 1                                          | 2                                                                                 | 3    |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| Лопісел, табл. в/о 75 мг № 30              | Актавіс ЛТД, Мальта                                                               | 0,41 |
| Клопідогрель-Фармекс, табл. в/о 75 мг № 30 | ТОВ "Фармекс Груп", Україна                                                       | 0,41 |
| Клопідогрель, табл. в/о 75 мг № 30         | ТОВ "ДЗ ДНЦЛЗ", Україна, ТОВ "Фармекс Груп", Україна, ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна | 0,41 |
| Атрогрел, табл. в/о 75 мг № 30             | ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, ТОВ "Агрофарм", Україна                    | 0,39 |

Як видно з даних табл. 5.16, для 7-ми ЛЗ ОВЦ та РЦ за даними аналізованих Реєстрів зменшилась майже удвічі та більше. Це такі ЛЗ, як Атрогрел, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, ТОВ "Агрофарм", Україна); Клопідогрель, табл. в/о 75 мг № 10 та № 30 (виробник ТОВ "ДЗ ДНЦЛЗ", Україна, ТОВ "Фармекс Груп", Україна, ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна); Лопісел, табл. в/о 75 мг № 30 та № 90 (виробник Актавіс ЛТД, Мальта); Клопідогрель-Фармекс, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник ТОВ "Фармекс Груп", Україна) та Онеклапз, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник Ауробіндо Фарма Лімітед (Юніт ІІІ), Індія). Для 13 ТН знизилась нерівномірно, що засвідчує значення Іц, який знаходиться в межах 0,61...0,87. Для чотирьох ЛЗ таких, як Клопідогрел Тева, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник Тева Фармацевтжал Індастріз Лтд, Ізраїль); Клодія, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник Фарматен СА, Греція, Фарматен Інтернепшл СА, Греція); Платогріл, табл. в/о 75 мг № 28 (виробник ТОВ "Кусум Фарм", Україна) та Нугрел, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник Мікро Лабс Лімгтед, Індія) ОВЦ та РЦ знизились незначно (Іц – 0,92...0,98). Для 5 ТН клопідогрелю ОВЦ та РЦ залишились незмінними. Це ЛЗ: Клопацин 75 мг, табл. в/о 75 мг № 28 (виробник Ацино Фарма АГ, Швейцарія); Агрель 75, табл. в/о 75 мг № 28 (виробник Ацино Фарма АГ, Швейцарія); Клопідогрель-Санофі, табл. в/о 75 мг № 30 та № 90 (виробник Санофі Вінтроп індастрія, Франція) та Атерокард, табл. в/о 75 мг №

30 (виробник АТ "Київський вітамінний завод", Україна). І тільки для ЛЗ Клопідогрел Тева, табл. в/о 75 мг № 90 (виробник Тева Фармацевтжал Індастріз Лтд, Ізраїль) ОВЦ та РЦ зросли.

Аналіз динаміки частки відшкодування вартості ТН клопідогрелю з урахуванням різних форм випуску (рис. 5.6 а), табл. 3.4 додатку 3) та доплати споживачем (рис. 5.6 б), табл. 3.5 додатку 3) засвідчує, що у трьох перших Реєстрах повне відшкодування вартості було притаманне тільки 1 ЛЗ, а в четвертому – восьмому Реєстрах – 3 ЛЗ. Це сумарно такі ЛЗ як Тромбонет®, табл. в/о 75 мг № 60 (виробник ПАТ "Фармак", Україна); Атерокард, табл. в/о 75 мг № 70 (виробник ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна); Атрогрел, табл. в/о 75 мг № 30 та № 60 (виробники ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, ТОВ "Агрофарм", Україна) та Фламогрель 75, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія). У першому – третьому Реєстрах 95 ... 99,4 % відшкодування було характерне для 3 ТН, 4 ТН та 2 ТН ЛЗ клопідогрелю відповідно.

Переважній більшості ЛЗ у всіх аналізованих Реєстрах притаманне 50,5 ... 88 % відшкодування вартості. Варто зауважити, що починаючи з третього Реєстру для низки ЛЗ клопідогрелю притаманне менш ніж 50 % відшкодування вартості. Таких ЛЗ 1, 2, 3, 4, 4 та 3 у третьому – восьмому Реєстрах відповідно. Це свідчить про збільшення економічного навантаження на споживача, якому доводилось доплачувати більш як 50 % вартості цих ЛЗ. Така ситуація притаманна чотирьом імпортним ЛЗ, зокрема, Медогрелю, Плагрилу № 30, Клопідогрелю-Санофі № 30 та Клопідогрелю Тева № 30. При цьому ЛЗ Медогрель був наявний у 6 з досліджуваних Реєстрів (третьому – восьмому), а частка реімбурсації у всіх Реєстрах коливалася в межах 38,2 % ... 49,7 %. Тобто споживачеві доводилось доплачувати 61,8 % ... 50,3 % вартості цього ЛЗ.





ЛЗ Плагрил № 30 був наявний у п'ятьох Реєстрах (третій, п'ятий – восьмий). У чотирьох із них частка відшкодування вартості була меншою 50% і знаходився у межах 38,2 % ... 47,3 %. Відтак доплата споживача коливалася в межах 52,7 % ... 61,8 %. Клопідогрель-Санофі № 30 було включено в п'ятий – восьмий Реєстри. З них у трьох Реєстрах частка реімбурсації була дещо меншою 50 %, а саме: по 49,8 % у шостому і сьомому Реєстрах та 49,3 % у восьмому. Доплата споживача становила відповідно 50,2 % ... 50,7 %. ЛЗ Клопідогрел Тева № 30 було включено у всі вісім Реєстрів. У двох із них (шостому і сьомому) частка реімбурсації була меншою 50 % і становила по 48,4 %, а доплата споживача відповідно по 51,6 %.

Таким чином, в аналізованому періоді 1 – 3 ЛЗ клопідогрелю (лише 4,8 % – 13,6 % номенклатури) пацієнти могли отримати безкоштовно. За таку ж кількість ЛЗ (1 – 3 ТН) необхідно було доплатити більше половини вартості препарату. Проте за переважну більшість аналізованих ЛЗ відшкодовувалось 50,5 % – 99 % їх вартості.

Далі нами проведено порівняльний ситуативний аналіз РЦ на ТН клопідогрелю на прикладі аптек м. Львова станом на 20.04.2020 р. (джерело інформації про ціни: сайт <https://tabletki.ua>; дата доступу: 20.04.2020 р.) та РЦ з восьмого Реєстру. Результати представлені в табл. 5.17 і табл. 5.18. З 25 ЛЗ, включених до восьмого Реєстру, інформація про препарати Клодія, табл. в/о 75 мг № 90 (виробник Фарматен СА, Греція) та Онеклапз, табл. в/о 75 мг № 30 (виробник Ауробіндо Фарма Лімітед (Юніт ІІІ), Індія) була відсутня, тому їх не включено у наше дослідження.

Як видно з даних табл. 5.17 і 5.18, мінімальна РЦ в аптеках м. Львова на момент дослідження для 95,7 % аналізованих ТН клопідогрелю була нижчою, ніж у восьмому Реєстрі. Максимальна РЦ для 56,5 % ТН клопідогрелю була нижчою або рівною ціні і тільки для 8 ЛЗ була вищою, ніж у досліджуваному Реєстрі.

Таблиця 5.17

## Результати порівняльного аналізу РЦ ТН клопідогрелю з урахуванням різних дозувань

| ТН клопідогрелю                                                                   | РЦ з реєстру* | Сума доплати, грн | К-сть аптек, які пропонували ЛЗ | РЦ     |        | К-сть аптек, в яких ціна нижча або рівна РЦ з Реєстру | Економія при бронюванні |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|---------------------------------|--------|--------|-------------------------------------------------------|-------------------------|------|
|                                                                                   |               |                   |                                 | min    | max    |                                                       | min                     | max  |
| 1                                                                                 | 2             | 3                 | 4                               | 5      | 6      | 7                                                     | 8                       | 9    |
| Тромбонет®, табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак", Україна                           | 110,57        | 26,05             | 1                               | 73,20  | -      | -                                                     | -                       | -    |
| Клопідогрел Тева, табл. в/о 75 мг № 30, Тева Фармацевтжал Індастріз Лтд, Ізраїль  | 65,3          | 23,04             | 140                             | 78,45  | 87,30  | 0                                                     | 0,01                    | 6,54 |
| Клодія, табл. в/о 75 мг № 30, Фарматен СА, Греція, Фарматен Інтернепшл СА, Греція | 65,3          | 23,04             | 39                              | 57,45  | 72,45  | 29<br>(74,4 %)                                        | 2,75                    | 5,43 |
| Платогріл, табл. в/о 75 мг № 84, ТОВ "Кусум Фарм" Україна                         | 135,36        | 17,04             | 100                             | 108,95 | 135,97 | 99<br>(99,0 %)                                        | 0,01                    | 9,47 |
| Платогріл, табл. в/о 75 мг № 28, ТОВ "Кусум Фарм" Україна                         | 72,96         | 33,52             | 65                              | 58,31  | 72,15  | 65<br>(100 %)                                         | 0,06                    | 5,05 |
| Атерокард, табл. в/о 75 мг № 10, ПАТ "Київський вітамінний завод" Україна         | 19,96         | 5,87              | 23                              | 15,71  | 21,80  | 20<br>(86,9 %)                                        | 0,01                    | 1,71 |
| Тромбонет®, табл. в/о 75 мг № 30, ПАТ "Фармак", Україна                           | 67,68         | 25,42             | 8                               | 36,25  | 38,96  | 8<br>100 %                                            | 0,25                    | -    |

Продовж. табл. 5.17

| 1                                                                                                                     | 2      | 3     | 4  | 5      | 6      | 7              | 8    | 9     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|----|--------|--------|----------------|------|-------|
| Атрогрел, табл. в/о 75 мг № 30, ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, ТОВ "Агрофарм", Україна                        | 42,26  | 0     | 66 | 33,59  | 42,25  | 66<br>(100 %)  | 0,01 | 2,94  |
| Атрогрел, табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, ТОВ "Агрофарм", Україна                        | 84,52  | 0     | 57 | 68,93  | 84,51  | 57<br>(100 %)  | 0,01 | 10,06 |
| Клопідогрель, табл. в/о 75 мг № 10, ТОВ "ДЗ ДНЦЛЗ", Україна, ТОВ "Фармекс Груп", Україна, ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна | 20,3   | 6,21  | 12 | 18,15  | 20,27  | 12<br>(100 %)  | 0,33 | 2,07  |
| Лопірел, табл. в/о 75 мг № 90, Актавіс ЛТД, Мальта                                                                    | 166,38 | 39,61 | 33 | 133,92 | 194,97 | 32<br>(96,9 %) | 0,01 | 10,08 |
| Лопірел, табл. в/о 75 мг № 30, Актавіс ЛТД, Мальта                                                                    | 48,73  | 6,47  | 18 | 48,13  | 56,54  | 2<br>(11,1 %)  | 0,01 | 3,88  |
| Клопідогрель, табл. в/о 75 мг № 30, ТОВ "ДЗ ДНЦЛЗ", Україна, ТОВ "Фармекс Груп", Україна, ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна | 48,73  | 6,47  | 12 | 46,50  | 48,73  | 12<br>(100 %)  | 0,01 | -     |
| Клопідогрель-Фармекс, табл. в/о 75 мг № 30, ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна                                               | 48,73  | 6,47  | 5  | 46,16  | 47,50  | 5<br>(100 %)   | 0    | 0     |
| Фламогрель 75, табл. в/о 75 мг № 30, Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія                                               | 42,26  | 0     | 36 | 35,08  | 42,25  | 36<br>(100 %)  | 0,01 | 5,05  |

Продовж. табл. 5.17

| 1                                                                                           | 2      | 3      | 4   | 5      | 6      | 7              | 8    | 9     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-----|--------|--------|----------------|------|-------|
| Атерокард, табл. в/о 75 мг № 70, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна                  | 112,05 | 13,45  | 200 | 89,95  | 112,05 | 200<br>(100 %) | 0,01 | 18,55 |
| Медогрель, табл. в/о 75 мг № 30, Актавіс ЛТД, Мальта Медокемі ЛТД (Центральний Завод), Кіпр | 99,24  | 56,98  | 102 | 69,95  | 98,76  | 102<br>(100 %) | 0,01 | 6,86  |
| Плагріл, табл. в/о 75 мг № 30, Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія                           | 99,22  | 56,96  | 44  | 79,8   | 105,81 | 3<br>(6,8 %)   | -    | -     |
| Клопідогрель-Санофі, табл. в/о 75 мг № 30, Санофі Вінтроп індастрія, Франція                | 85,76  | 43,50  | 119 | 70,95  | 85,76  | 119<br>(100 %) | 0,01 | 5,70  |
| Клопідогрель-Санофі, табл. в/о 75 мг № 90, Санофі Вінтроп індастрія, Франція                | 233,89 | 107,12 | 22  | 203,76 | 238,31 | 21<br>(95,5 %) | 0,01 | 16,37 |
| Атерокард, табл. в/о 75 мг № 30, АТ "Київський вітамінний завод", Україна                   | 48,02  | 5,76   | 115 | 38,75  | 48,01  | 115<br>(100 %) | 0,01 | 4,09  |
| Тромбонет®Фармак, табл. в/о 75 мг № 30, ПАТ "Фармак", Україна                               | 67,68  | 25,42  | 8   | 36,25  | 38,96  | 8<br>(100 %)   | 0,25 | -     |
| Тромбонет®Фармак, табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак", Україна                               | 110,57 | 26,05  | 1   | 73,2   | -      | 1<br>(100 %)   | -    | -     |

\* джерело: [(395)].

Таблиця 5.18

**Матрична проекція результатів порівняльного аналізу  
РЦ ТН клопідогрелю з урахуванням різних форм випуску**

| РЦ в аптеках м. Львова |                 |                 |                 |                      |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| min                    |                 | max             |                 |                      |
| < ніж в Реєстрі        | > ніж в Реєстрі | < ніж в Реєстрі | > ніж в Реєстрі | така ж, як в Реєстрі |
| 22 ЛЗ                  | 1 ЛЗ            | 10 ЛЗ           | 8 ЛЗ            | 3 ЛЗ                 |

Проте слід зауважити, що максимальною РЦ була в поодиноких аптеках, а в більшості аптек (74,4 – 100 %) – таки нижча або рівна РЦ з Реєстру.

У випадку, коли споживачі бронюють ЛЗ в аптеках, РЦ для більшості аналізованих ТН клопідогрелю ще нижча. При цьому економія при бронюванні для різних номенклатурних позицій становить від 0,01 грн (!) для 14 ЛЗ до 18,55 грн. для ЛЗ Атерокард, табл. в/о 75 мг № 70 (виробник ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна).

Далі нами встановлено (табл. 5.19), що у досліджуванні Реєстри було включено від 4 до 16 ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань [412].

Таблиця 5.19

**Динаміка ТН симвастатину за даними досліджуваних Реєстрів**

| Реєстр                                     | 1 -<br>[269,<br>270] | 2 -<br>[271] | 4 -<br>[273] | 4 -<br>[273] | 5 -<br>[274] | 6 -<br>[275] | 7 -<br>[276] | 8 -<br>[277] |
|--------------------------------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Кількість ТН з урахуванням різних дозувань | 4                    | 5            | 14           | 14           | 13           | 16           | 16           | 16           |

При цьому в усі аналізовані Реєстри були включено 4 ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань, а саме: Вазостат-Здоров'я, табл. в/о по 10 і 20 мг № 30 (виробник ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна) та Вазиліп, табл. в/о по 20 і 40 мг № 28 (виробник КРКА, д.д., Ново место, Словенія). Такий ЛЗ, як Аллеста® табл. в/о по 10 мг № 30 (виробник Алкалоїд АД – Скоп'є, Республіка Македонія), було

включено тільки до одного Реєстру [271]. Починаючи із середини 2019 р., Реєстр уже налічував 16 ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань, тобто асортимент симвастатину зріс учетверо.

Динаміка ОВЦ та РЦ за упаковку ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань представлена на рис. 5.7, дані якого засвідчують зниження упродовж аналізованого періоду вказаних цін.

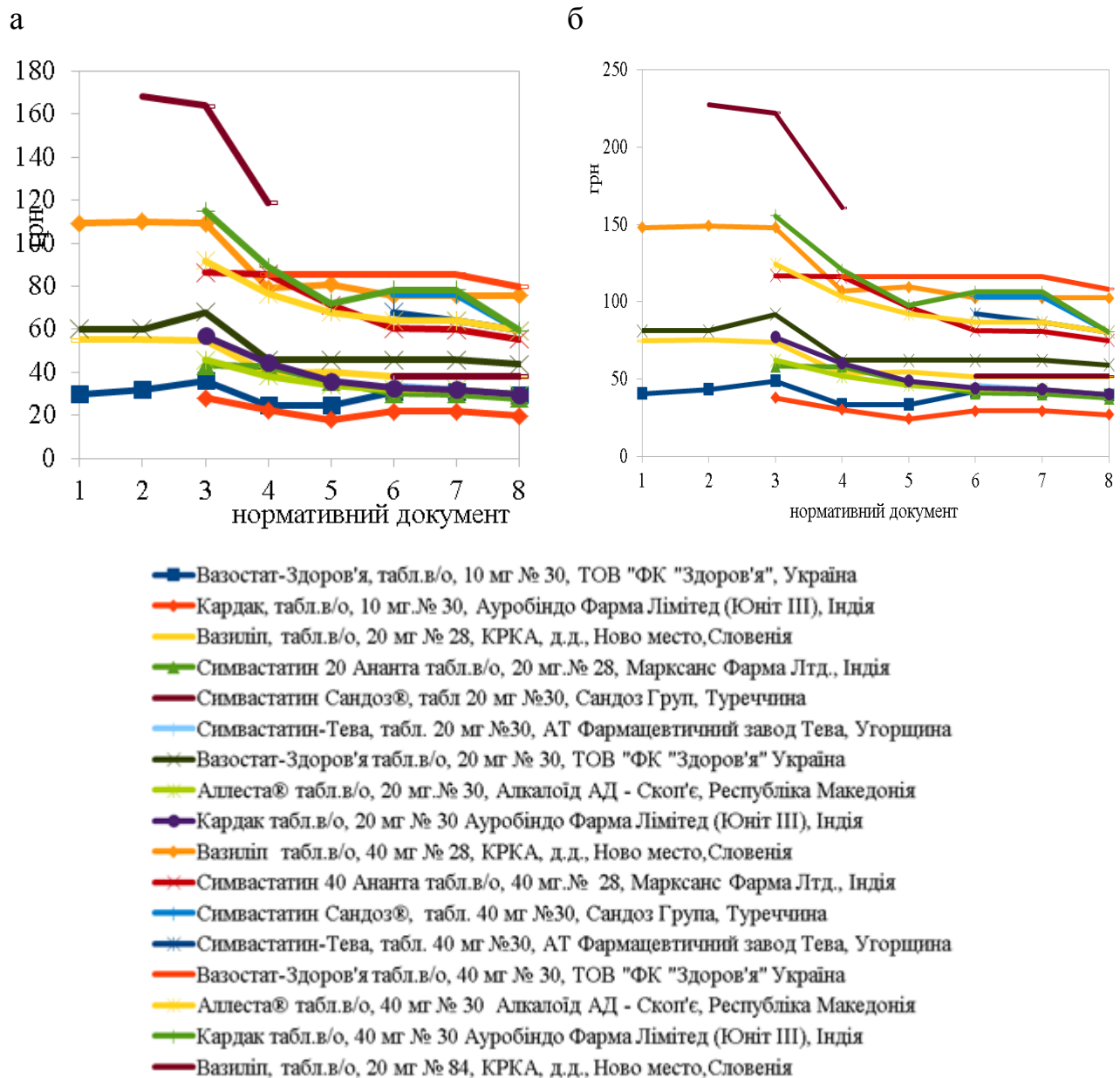


Рис. 5.7 Динаміка ОВЦ (а) та РЦ (б) за упаковку ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань за даними восьми аналізованих Реєстрів, грн.:

1 - [269, 270]; 2 - [271]; 3- [272]; 4 - [273]; 5 - [274]; 6 - [275]; 7 - [276]; 8 - [277]

Цю тенденцію підтверджує і розрахований індекс зміни цін (Іц). Як видно з даних табл. 5.20, для двох дозувань ЛЗ Кардак (табл. в/о, по 20 і 40 мг № 30) ОВЦ та РЦ за даними аналізованих Реєстрів зменшилася майже вдвічі на відміну від 11 ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань, для яких характерна нерівномірність їх зниження (Іц в межах 0,65...0,87). Для двох дозувань ЛЗ Вазостат-Здоров'я (табл. в/о, по 10 і 40 мг № 30) ОВЦ та РЦ знизилась незначно (Іц – 0,98 і 0,93 відповідно). І тільки для ТН Симвастатин Сандоз® (табл. 20 мг № 30) ОВЦ та РЦ залишились незмінними.

Таблиця 5.20

**Індекси зміни ОВЦ та РЦ ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань**

| № з.п. | ТН симвастатину                             | Індекси зміни цін, Іц |
|--------|---------------------------------------------|-----------------------|
| 1      | Вазостат-Здоров'я, табл. в/о, 10 мг № 30    | 0,98                  |
| 2      | Кардак, табл. в/о, 10 мг № 30               | 0,71                  |
| 3      | Вазиліп, табл. в/о, 20 мг № 28              | 0,69                  |
| 4      | Симвастатин 20 Ананта табл. в/о, 20 мг № 28 | 0,64                  |
| 5      | Симвастатин Сандоз®, табл. 20 мг № 30       | 1,0                   |
| 6      | Симвастатин-Тева, табл. 20 мг № 30          | 0,87                  |
| 7      | Вазостат-Здоров'я табл. в/о, 20 мг № 30     | 0,73                  |
| 8      | Аллеста® табл. в/о, 20 мг № 30              | 0,65                  |
| 9      | Кардак табл. в/о, 20 мг № 30                | 0,52                  |
| 10     | Вазиліп табл. в/о, 40 мг № 28               | 0,69                  |
| 11     | Симвастатин 40 Ананта табл. в/о, 40 мг № 28 | 0,64                  |
| 12     | Симвастатин Сандоз®, табл. 40 мг № 30       | 0,78                  |
| 13     | Симвастатин-Тева, табл. 40 мг № 30          | 0,87                  |
| 14     | Вазостат-Здоров'я табл. в/о, 40 мг № 30     | 0,93                  |
| 15     | Аллеста® табл. в/о, 40 мг № 30              | 0,65                  |
| 16     | Кардак табл. в/о, 40 мг № 30                | 0,52                  |

Результати аналізу динаміки частки відшкодування вартості ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань та доплати споживачем (табл. 3.6 додатку 3, рис. 5.8 а) свідчить, що у першому та другому Реєстрах для всіх ЛЗ декларувалось 90...100 % відшкодування вартості. Відтак частка доплати споживачем була незначною – не більш ніж 10 % (табл. 3.7 додатку 3, рис. 5.8 б).

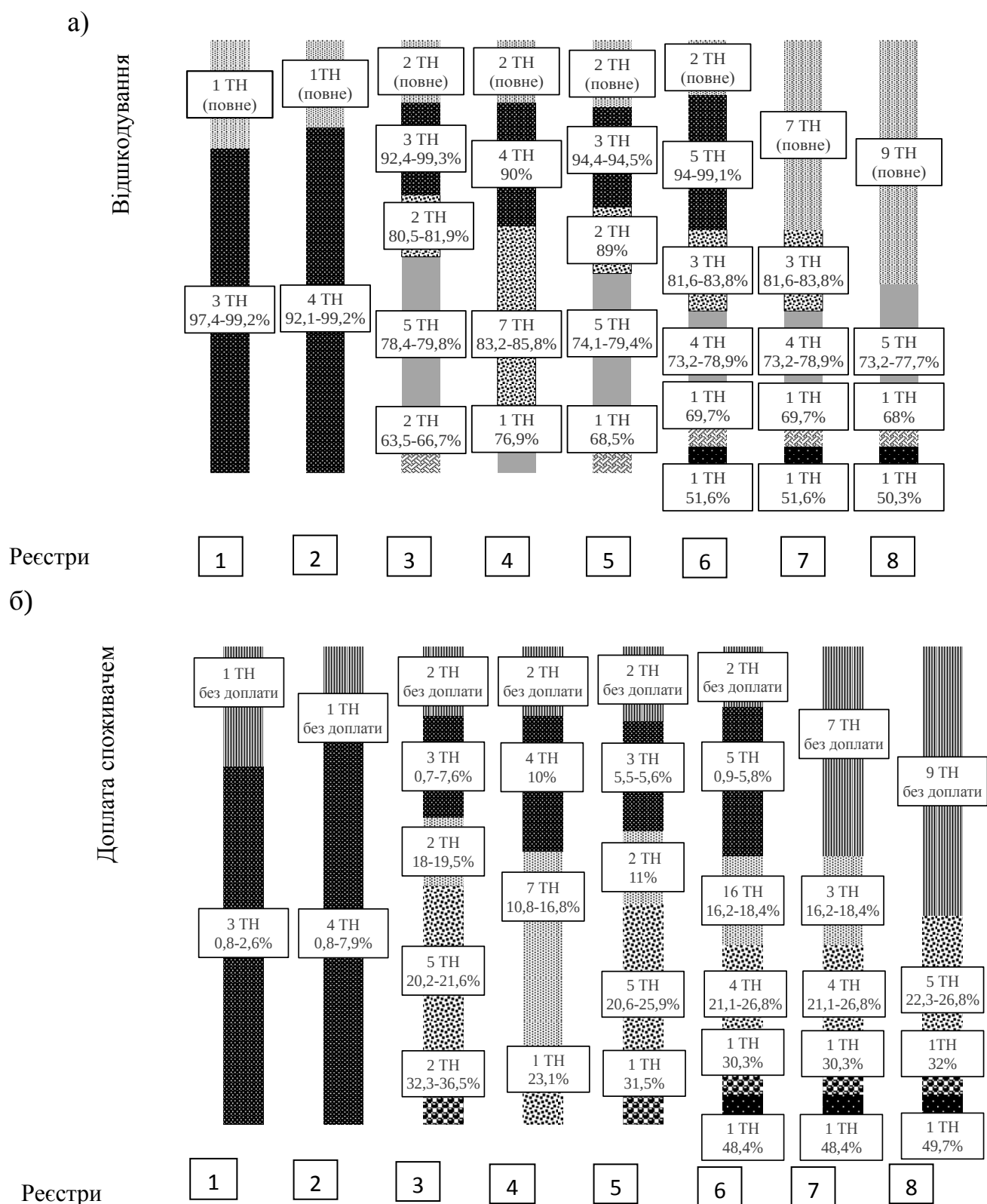


Рис. 5.8 Розподіл ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань за розміром відшкодування (а) та часткою доплати споживачем (б) за даними восьми аналізованих Реєстрів: 1 - [269, 270]; 2 - [271]; 3- [272]; 4 - [273]; 5 - [274]; 6 - [275]; 7 - [276]; 8 - [277]



У третій – п'ятий Реєстри було внесено істотно більшу кількість ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань, розмір відшкодування цін на які коливався у межах 60...100 %. Зазначене збільшувало економічне навантаження на споживача, адже йому доводилось доплачувати до 40 % вартості ЛЗ [413].

У сьомому та восьмому Реєстрах абсолютна кількість ТН симвастатину з повним відшкодуванням їх вартості збільшилась відповідно до 7 та 9 ТН з урахуванням різних дозувань. Відтак кількість ЛЗ з повним відшкодуванням збільшилась від 25 % у першому до 56,3 % у восьмому Реєстрі. Разом з тим, за ТН Вазостат-Здоров'я, табл. в/о, по 10 мг № 30 (табл. Е5 додатку Е) споживачеві необхідно було доплачувати майже 50 % вартості, оскільки частка реімбурсації становила 51,6 % (шостий і сьомий Реєстри) та 50,3 % (восьмий Реєстр).

Далі нами проведено порівняльний ситуативний аналіз РЦ ТН симвастатину на прикладі 176 аптек м. Львова (джерело інформації про ціни: сайт <https://tabletki.ua>; дата доступу – 03.03.2020 р.) та РЦ з восьмого Реєстру. Результати представлені в табл. 5.21 і 5.22. З 16 ЛЗ, включених до восьмого Реєстру, ЛЗ Кардак на момент дослідження був відсутній в аптеках.

Таблиця 5.21

**Результати порівняльного аналізу РЦ ТН симвастатину  
з урахуванням різних дозувань**

| ТН симвастатину                             | РЦ у восьмому Реєстрі | Сума доплати, грн | К-сть аптек, які пропонували ЛЗ | РЦ    |       | К-сть аптек, в яких ціна нижча або рівна РЦ з Реєстру | Економія при бронюванні |      |
|---------------------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------------------|-------|-------|-------------------------------------------------------|-------------------------|------|
|                                             |                       |                   |                                 | min   | max   |                                                       | min                     | max  |
| 1                                           | 2                     | 3                 | 4                               | 5     | 6     | 7                                                     | 8                       | 9    |
| Вазостат-Здоров'я, табл. в/о 10 мг № 30     | 39,93                 | 19,84             | 54                              | 24,20 | 43,31 | 53 (98,1%)                                            | 0,40                    | 9,06 |
| Вазиліп, табл. в/о, 20 мг № 28              | 51,26                 | 13,76             | 176                             | 42,25 | 50,64 | 176 (100%)                                            | 0,01                    | 5,60 |
| Симвастатин 20 Ананта табл. в/о, 20 мг № 28 | 37,50                 | 0                 | 3                               | 37,05 | 45,30 | 2 (66,7%)                                             | 0                       | 2,59 |

Продовж табл. 5.21

| 1                                                 | 2      | 3     | 4   | 5     | 6      | 7             | 8    | 9    |
|---------------------------------------------------|--------|-------|-----|-------|--------|---------------|------|------|
| Симвастатин<br>Сандоз®, табл 20<br>мг № 30        | 51,69  | 11,51 | 62  | 36,90 | 43,31  | 62<br>(100%)  | 0,50 | 3,07 |
| Симвастатин-Тева,<br>табл. 20 мг № 30             | 40,18  | 0     | 103 | 32,95 | 39,48  | 103<br>(100%) | 0,47 | 3,88 |
| Вазостат-Здоров'я<br>табл. в/о, 20 мг<br>№30      | 59,08  | 18,9  | 50  | 55,19 | 78,00  | 47<br>(94%)   | 0,45 | 4,13 |
| Аллеста® табл.<br>в/о, 20 мг № 30                 | 40,18  | 0     | 73  | 34,90 | 35,75  | 73<br>(100%)  | 0,56 | 3,55 |
| Вазиліп табл. в/о,<br>40 мг № 28                  | 102,52 | 27,52 | 167 | 81,55 | 102,50 | 167<br>(100%) | 0,01 | 7,60 |
| Симвастатин 40<br>Ананта табл. в/о,<br>40 мг № 28 | 75,00  | 0     | 44  | 62,50 | 75,00  | 44<br>(100%)  | 1,00 | 9,70 |
| Симвастатин<br>Сандоз®, табл. 40<br>мг № 30       | 80,36  | 0     | 47  | 64,80 | 80,20  | 47<br>(100%)  | 1,45 | 5,62 |
| Симвастатин-Тева,<br>табл. 40 мг №30              | 80,36  | 0     | 79  | 64,95 | 78,00  | 79<br>(100%)  | 0,73 | 5,42 |
| Вазостат-Здоров'я<br>табл. в/о, 40 мг №<br>30     | 108,28 | 27,92 | 26  | 99,90 | 111,24 | 24<br>(92,3%) | 2,00 | 7,58 |
| Аллеста® табл.<br>в/о, 40 мг № 30                 | 80,36  | 0     | 55  | 68,95 | 85,88  | 51<br>(92,7%) | 3,80 | 5,62 |

Таблиця 5.22

**Матрична проекція результатів порівняльного аналізу****РЦ ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань**

| <b>Показник РЦ<br/>ТН симвастатину<br/>в аптеках м. Львова</b> | <b>Його співвідношення до РЦ у восьмому Реєстрі</b> |                  |                |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|----------------|
|                                                                | <b>менший</b>                                       | <b>однаковий</b> | <b>більший</b> |
| min                                                            | 13 ЛЗ                                               | -                | -              |
| max                                                            | 7 ЛЗ                                                | 1 ЛЗ             | 5 ЛЗ           |

З'ясовано, що мінімальна РЦ в аптеках м. Львова для усіх аналізованих ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань була нижчою, ніж у восьмому

Реєстрі. Максимальна РЦ для 61,5 % ТН була нижчою або рівною ціні і тільки для 5 ЛЗ була вищою, ніж у досліджуваному Реєстрі. Проте слід зауважити, що максимальною РЦ була в поодиноких аптеках, а в переважній більшості аптек (92,3...100 %) – таки нижча або рівна РЦ Реєстру.

У випадку, коли споживачі бронюють ЛЗ в аптеках, РЦ для більшості аналізованих ТН симвастатину ще нижча. При цьому економія при бронюванні для різних номенклатурних позицій становить від 0,01 грн (!) для ЛЗ Вазиліп табл. в/о, по 20 і 40 мг № 28 до 9,70 грн. для ЛЗ Симвастатин 40 Ананта табл. в/о, 40 мг № 28. З шести ТН симвастатину з урахуванням різних дозувань, за які споживач повинен доплатити, – половина вітчизняного виробництва. Не типовою, на наш погляд, є ситуація з ЛЗ Вазостат-Здоров'я, табл. в/о, 10 мг № 30. Як було сказано вище, за цей ЛЗ споживач повинен доплатити 49,7 % вартості, тобто суму, яка тільки дещо нижча, ніж мінімальна РЦ в аптеці. Таким чином, за суму реімбурсації споживач міг би придбати майже дві (точніше – 1,7) упаковки цього ЛЗ.

## **Висновки до розділу 5**

1. З'ясовано, на момент дослідження в Україні було зареєстровано 62 ТН АА та 223 ТН статинів. При цьому 2/3 АА та 85,7 % статинів іноземного виробництва. Серед АА найбільш економічно доступними були ЛЗ АСК, бо для більш ніж половини з них вартість DDD є найнижчою (менше 1 грн). Серед статинів найбільш економічно доступними були 9 ТН розувастатину, 8 ТН симвастатину та 1 ТН аторвастатину, оскільки їм притаманна вартість DDD нижче середньої (в межах 1 – 5 грн). У групі АА низька економічна доступність характерна для 2-х ТН клопідогрелю (Плавікс та Коплавікс) та 1 ТН трифлузалу (Дісгрін) (найвища вартість DDD – понад 20 грн), а серед статинів – для трьох ТН пітавастатину, двох ТН аторвастатину, двох ТН розувастатину та двох ТН комбінованих ЛЗ, які містять розувастатин (вартість DDD вище середньої (10 – 20 грн)).

На момент дослідження ціни для 66,7 % статинів і тільки для 35,6 % АА були коректними щодо споживачів, про що свідчить значення коефіцієнта ліквідності ціни менш як 0,15.

2. На підставі даних «Помаранчевої книги» (США), протоколів Комітету з ЛЗ для людини Європейського агентства ЛЗ і «Rx index – Довідника еквівалентності лікарських засобів» (Україна) систематизовано інформацію про еквівалентність зареєстрованих в Україні ЛЗ клопідогрелю та АСК. При цьому виявлено, що 7 з 16 ЛЗ клопідогрелю, 2 з 7 ЛЗ АСК та комбінований ЛЗ Коплавікс® наявні в одному з аналізованих переліків. Утім лише оригінальний ЛЗ Плавікс® присутній в усіх переліках.

3. За допомогою фармакоекономічного аналізу встановлено, що станом на липень 2018 р. спостерігалась клініко-економічна перевага застосування у подвійній АТТ гострого малого ІІ схем, які включали клопідогрель та генеричний ЛЗ АСК Ацекор кардіо (табл. кишковорозч. по 100 мг, ТОВ НВФ "Мікрохім", Україна), у порівнянні зі схемами, які включали клопідогрель та оригінальний ЛЗ АСК Аспірин кардіо® (табл. в/о, кишковорозч. по 100 мг, Байер АГ, Німеччина). Інкрементальний показник засвідчив, що необхідність додаткового залучення невеликих коштів притаманна для 10 з 11 комбінацій ефективнішої та витратнішої подвійної АТТ гострого малого ІІ. Вона коливається у межах від 14,49 грн/од.ефективн. (Тромбонет®, табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак", Україна + АСК) до 29,91 грн/од.ефективн. (Клопідогрель-Зентіва, табл. в/о 75 мг № 30, Зентіва, Чеська Республіка + АСК).

4. Фармакоекономічний аналіз антигіпертензивних ЛЗ (БРА II та іАПФ) показав, що генеричні ЛЗ телмісартану (БРА II) здебільшого мають нижчі значення показника «витрати/ефективність», ніж більшість генериків раміприлу (іАПФ), тобто вони економічно доцільніші. Аналіз застосування вітамінів групи В при ГПМК у динаміці показав зменшення частоти їх призначень: у 2007 р. їх призначали 53,8 % хворих, а в 2015 р. – тільки 38 % хворих. Загальна кількість спожитих DDDs у 2015 р. зменшилася і становила 1542,1 DDDs на противагу 2763,2 DDDs у 2007 р. Аналогічно зменшилась і кількість спожитих DDDs, що

припадає на 100 ліжок/днів: у 2007 р. вона становила 61,7 DDDs/100 ліжок-днів, а в 2015 р. – 39,1 DDDs/100 ліжок-днів. На сьогодні питання щодо використання чи невикористання цих ЛЗ при ГПМК є відкритим і дискусійним, оскільки результати багатьох досліджень не дають чіткої відповіді стосовно користі, шкоди чи даремності їх у лікуванні ГПМК.

5. Порівняльний аналіз ОВЦ на ЛЗ для лікування хворих з ІІ за 2012 р. і 2019 р. засвідчив, що на 10 ЛЗ ОВЦ зросла незначно – до двох разів; на 33 ЛЗ – зросла у 2 – 3 рази, на 26 ЛЗ – у 3 – 4 рази; на 6 ЛЗ – в 4 – 5 разів. Такий ЛЗ як Тіоцетам® (р-н д/ ін.амп. 5 мл № 10 (виробник ПАТ "Галичфарм" (Україна) подорожчав у 5,49 рази, а Дипіридамо́л, табл. 25 мг № 40 (виробники ПАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна; ТОВ "Агрофарм", Україна) – у 7,81 раза. ОВЦ Гепарину-Біолік (р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5 (виробник АТ "Біолік", Україна) в аналізованому періоді залишилася незмінною.

6. Вивчення показника доступності ЛЗ засвідчило, що найвищий Пд у 2019 р. (більше 3,01) був притаманний трьом ЛЗ: Гепарину-Біолік (р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5; виробник АТ "Біолік", Україна), Клексану® 300 (р-н д/ін. 30000,0 анти-Ха МО/3,0 мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1; виробник Санофі-Авентіс С.А., Іспанія) та Цераксону® (табл., в/о 500 мг № 20; виробник Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія). Для 7-ми ЛЗ Пд знаходився у межах 2,01 – 3,00; для 60 ЛЗ (76,9 % досліджуваного асортименту) – у межах 1,01 – 2,00.

7. Дослідження ОВЦ на окремі ЛЗ для лікування хворих з ІІ у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами (2010 – 2015 рр.) показало, що у переважній більшості випадків мінімальні, медіанні та максимальні ОВЦ в Україні були вищими за відповідні світові ціни. Порівняльний аналіз ОВЦ на 8 ЛЗ за ТН у 16 ЛФ та дозуваннях для ФТ ІІ в Україні та 8 країнах Європи (Австрія, Ірландія, Латвія, Литва, Норвегія, Словенія, Угорщина та Фінляндія) засвідчив, що для усіх ЛЗ (окрім Серміону) вони були вищими 1,0, тобто ціни на досліджувані ЛЗ в Україні були вищими ніж у європейських країнах. Значення КдОД для України та трьох країн Європи – Австрії, Словенії та Угорщини, які

найбільш повно презентували ЛЗ та ціни на них у Загальноєвропейській базі даних свідчить про те, що досліджувані ЛЗ (крім Актилізе) найбільш економічно доступними є в Австрії, оскільки характеризуються найнижчими показниками КдОД ЛЗ (КдОД: 0,003 – 0,17). Доступними для населення країни є також і ЛЗ у Словенії (КдОД: 0,004 – 0,23). Найменш економічно доступними є ЛЗ для населення України (КдОД: 0,01 – 2,15).

8. У межах реалізації урядової програми «Доступні ліки» за 2017 – 2020 рр. асортимент ТН клопідогрелю збільшився з 19 ТН до 25 ТН, а симвастатину з урахуванням різних дозувань зріс учетверо (з 4 до 16 ТН). При цьому динаміка ОВЦ та РЦ за упаковку ТН клопідогрелю та симвастатину засвідчує зниження вказаних цін для переважної більшості досліджуваних ЛЗ упродовж аналізованого періоду.

Показано, що кількість ЛЗ клопідогрелю з повним відшкодуванням незначна і становила 1 ТН у першому – третьому і 3 ТН в четвертому – восьмому Реєстрах. Для 80 % і більше аналізованих ЛЗ клопідогрелю у всіх Реєстрах відшкодовувалось 50,5...99 % їх вартості. Проте у 3 – 8 Реєстрах за 1 – 4 ЛЗ частка доплати споживача становила 50,3 – 61,8 %.

Кількість ТН симвастатину з повним відшкодуванням збільшилась з 25 % у першому до 56,3 % у восьмому Реєстрі, що свідчить про підвищення цінової доступності симвастатину для хворих із ГПМК. При цьому для усіх ТН симвастатину частка відшкодування становила 50,3 % і більше.

Ситуативний аналіз РЦ клопідогрелю та симвастатину в аптеках м. Львова показав, що для більшості ТН цих ЛЗ РЦ була нижчою, ніж у восьмому Реєстрі, що на наш погляд, пояснюється значною часовою затримкою між адміністративним ухваленням рішення про величину РЦ симвастатину та ринковою її зміною.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Розробка методичного підходу до моніторингу цін на лікарські засоби, які закуповуються за бюджетні кошти / Б. П. Громовик [та ін.]. *Управління,*

*економіка та забезпечення якості в фармації*. 2010. №5. С. 38 – 41.

2. Громовик Б. П., Левицька О. Р. Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами : методичні рекомендації. Київ, 2012. 18 с.

3. Левицька О., Захарко А. Дослідження економічної доступності лікарських засобів для хворих з інфарктом мозку. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування : питання освіти, теорії та практики* : матеріали II Всеукраїнської наук.-освітньої internet конфер., 14 березня 2012 р. Харків. Х. : НФаУ, 2012. С. 255.

4. Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами (методичні рекомендації) / укл. Б. П. Громовик, О. Р. Левицька. К., 2012. 20 с.

5. Левицька О. Р. Результати порівняльного аналізу оптово-відпускних цін на ЛЗ, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку. *Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах* : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конфер., 23 – 24 листопада 2012 р. Одеса. Одеса : громадська організація «Південна фундація медицини», 2012. С. 15 – 16.

6. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз економічної доступності лікарських засобів для хворих з інфарктом мозку в Україні та Європі. *Фармакоекономіка в Україні : стан та перспективи розвитку* : матер. V наук.-практ. конфер., 13 – 14 грудня 2012 р. Харків. Х. : НФаУ, 2012. С. 181 – 183.

7. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз цін і економічної доступності лікарських засобів для хворих з ішемічним інсультом. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 3 (137). С. 18 – 22.

8. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоекономічна оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії при гострому малому ішемічному інсульті. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. №1(57). С. 52 – 59. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.19.3>

9. Левицька О. Р. Маркетинговий та фармакоекономічний аналіз статинів як засобів профілактики гострих порушень мозкового кровообігу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 23 – 24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 214 – 215.



## РОЗДІЛ 6

### ОЦІНКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ З ПОГЛЯДУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

При ФТ ІІ зазвичай використовується комбінація ЛЗ для лікування самого стану і попередження повторного ІІ в подальшому. Для оцінки цих ЛЗ проведено розширений пошук публікацій найвищого рівня доказовості, а саме КО, СО та МА [181], в таких БД ДМ, як DORIS (Database of Research in Stroke, DORIS – БД досліджень в області інсульту) [182] та Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM) з її електронно-пошуковою системою PubMed [183]. У дослідження включено повнотекстові огляди або абстракти оглядів.

#### **6.1 Доказова база використання тромболітичної терапії та перспективи використання тенектеплази**

На сьогодні сучасним високоефективним методом у лікуванні ІІ є застосування ТЛТ. Зважаючи на зазначене, на цьому етапі нашої роботи проаналізовано та систематизовано дані КО, СО та МА стосовно ТЛТ при ІІ з урахуванням даних нових інформаційних джерел, які були опубліковані після впровадження у медичну практику медико-технологічних документів, затверджених наказом МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.

Структурну схему вибору публікацій, включених в аналіз, наведено на рис. 6.1. Початковий пошук дозволив ідентифікувати 4 КО та 65 СО і МА, з них 3 КО та 27 СО і МА вважалися потенційно придатними. В аналіз включено 3 КО та 21 СО і МА (було виключено СО і МА, які дублювалися і ті, доступ до яких був обмежений). Систематизація даних здійснювалася за такими критеріями: вид ЛЗ та його дози, спосіб введення, вік та стать учасників дослідження, важкість ІІ, використання механічних методів ТЛТ, а також вплив медичних та освітніх заходів на збільшення використання ТЛТ [414].

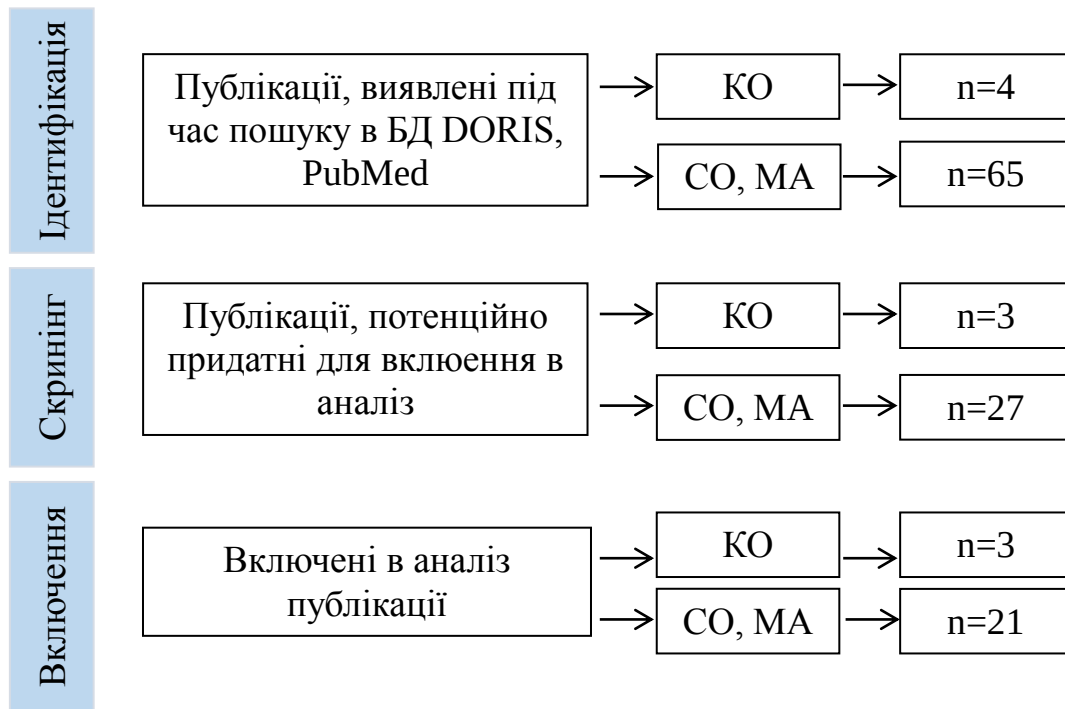


Рис. 6.1 Структурна схема вибору публікацій

Дослідження засвідчило, що як тромболітичні засоби вивчались різні активатори плазміногену: фізіологічні (урокиназа, тканинний активатор плазміногену), екзогенні (стрептокиназа, десмотеплаза) і рекомбінантні (альтеплаза (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA), проурокиназа, тенектеплаза) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

### Систематизація доказових даних щодо впливу виду ЛЗ на результати ТЛТ

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                | К-сть досліджень та учасників, (n)                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2                                                                 | 3                                                                                                   |
| rtPA, проурокиназа, стрептокиназа                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MA, Wardlaw J. M., Sandercock P. A. та Berge E., 2003 р. [415]    | 14 РКД (з них у 8 (n = 2955 учасників) проводилось випробування rtPA)                               |
| <b>Результати.</b> Тромболісис rtPA, розпочатий впродовж 6 год після ІІ, зменшував смертність та залежність в кінці спостереження: ВШ* 0,80; 95 % ДІ: 0,69 – 0,93) (для 6 випробувань (n = 2830 пацієнтів). Випробування інших тромболітичних ЛЗ мали аналогічні результати: об'єднане ВШ: 0,82 (95 % ДІ: 0,75 – 0,96). |                                                                   |                                                                                                     |
| rtPA, урокиназа, проурокиназа, десмотеплаза або тенектеплаза                                                                                                                                                                                                                                                            | КО, Wardlaw J. M., Koumelli P., Liu M., 2013 р. (оновлений) [416] | 20 досліджень, n = 2527 учасників (в т.ч. 5 досліджень (n = 875 учасників) – різні тромболітичні ЛЗ |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                                                                    | 3                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Результати.</b> Смертність в кінці спостереження у групі, яка приймала проурокиназу, була більшою, ніж в групі урокинази (ВШ 1,81; 95 % ДІ: 0,36 – 9,19); дещо меншою у групі rt-PA, ніж в групі урокинази (ВШ 0,72; 95 % ДІ: 0,26 – 2,02), дещо меншою в групі тенектеплази у порівнянні з групою rt-PA (ВШ 0,52; 95 % ДІ: 0,21 – 1,27), але ця відмінність не досягала статистичної значущості.                                                                                                                                                                                 |                                                                      |                                                                                                   |
| Урокиназа, стрептокиназа, rtPA, рекомбінантна проурокиназа, десмотеплаза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | KO, Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. та del Zoppo G.J., 2014 [417] | 27 випробувань (n = 10 187 учасників)                                                             |
| <b>Результати.</b> ТЛТ через три – шість місяців після ІІ суттєво знизила смертність та інвалідність (ВШ 0,85; 95 % ДІ: 0,78 – 0,93). Разом з тим вона збільшувала ризик виникнення симптомних ВЧК (ВШ 3,75; 95 % ДІ: 3,11 – 4,15), ранньої смерті (ВШ 1,69; 95 % ДІ: 1,44 – 1,98) і смерті, яка настає в період від трьох до шести місяців після інсульту (ВШ 1,18; 95 % ДІ: 1,06 – 1,30).                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                   |
| Антитромбоцитарні ЛЗ перед ТЛТ rtPA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MA, Pan X., Zhu Y., Zheng D., та ін., 2015 р. [418]                  | 11 досліджень, n = 1 9453 учасників (з них 33,5% отримували антитромбоцитарні ЛЗ до початку ТЛТ). |
| <b>Результати.</b> Попереднє використання антитромбоцитарних ЛЗ зменшує ймовірність отримання хороших результатів ТЛТ, хоча ця відмінність не була статистично значущою (ВШ 0,86; 95 % ДІ: 0,73 – 1,01; p = 0,06). Не було різниці в швидкості реканалізації між двома групами (ВШ 1,23; 95 % ДІ: 0,30 – 4,99; p = 0,77). Ризик симптомних ВЧК був значно вищий у групі, яка попередньо приймала антитромбоцитарні ЛЗ (ВШ 1,65; 95 % ДІ: 1,44 – 1,90; p < 0,01).<br><b>Висновок.</b> Антитромбоцитарні ЛЗ перед ТЛТ не покращують результатів ТЛТ і підвищують ризик симптомних ВЧК. |                                                                      |                                                                                                   |
| *ВШ – відношення шансів, тобто зіставлення для двох ЛЗ відношення ймовірності, що подія відбудеться, до ймовірності, що подія не відбудеться; ДІ – довірчий інтервал                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                      |                                                                                                   |

Вони дещо відрізняються між собою за ефективністю та безпекою [415 – 417]. Найбільш вивченим та єдиним до недавнього часу ЛЗ, дозволеним для проведення системної ТЛТ як у світі, так і в Україні є rtPA – альтеплаза. ЛЗ вводиться внутрішньовенно у дозі 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг) (10 % дози болюсно, решту – шляхом інфузії впродовж 60 хвилин) у проміжку «вікна терапевтичних можливостей» –

проміжку часу, протягом якого терапевтичні заходи будуть мати найвищий ефект (не більше 4,5 год. від початку перших симптомів II) [53]. Застосування антитромбоцитарних засобів перед проведенням ТЛТ підвищує ризик виникнення симптомних ВЧК і не покращує ефективності лікування [418].

Вплив дози ЛЗ на результати ТЛТ описано в 4 аналізованих джерелах (табл. 6.2). Показано, що вищі дози тромболітичних засобів збільшують кількість симптомних та смертельних ВЧК [416, 419]. Нижчі, у порівнянні із стандартною, дози rt-PA, є менш ефективними, а безпека ТЛТ є однаковою [420, 421].

Таблиця 6.2

### Систематизація доказових даних щодо впливу дози ЛЗ на результати ТЛТ

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                                                                      | К-сть досліджень та учасників (n)                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2                                                                                                                       | 3                                                                                  |
| rtPA, урокіназа, десмотеплаза, тенектеплаза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | КО, Mielke O., Wardlaw J. M. та Liu M., 2004 р. [419]<br>КО, Wardlaw J. M., Koumelli P., Liu M., 2013 (оновлений) [416] | 20 досліджень, n = 2527 учасників (в т.ч. 13 досліджень (n = 1433) – різні дози ЛЗ |
| <b>Результати.</b> Кількість смертельних ВЧК у пацієнтів, які отримували вищі дози того самого ЛЗ, була приблизно утричі більшою ніж у тих, хто приймав нижчі дози ЛЗ (ВШ 2,71; 95 % ДІ: 1,22 – 6,04). Смертність або залежність в кінці спостереження в обидвох групах майже не відрізнялася (ВШ 0,86; 95% ДІ: 0,62 – 1,19). Більші дози десмотеплази пов'язані з вищою смертністю в кінці спостереження (ВШ 3,21; 95 % ДІ: 1,23 – 8,39).                                                                                                                                       |                                                                                                                         |                                                                                    |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | МА, Y. Dong, P. Y.Chhatbar, S.Liu та ін., 2017 р. [420]                                                                 | 10 досліджень, n = 14 321 учасників                                                |
| <b>Результати.</b> Низька доза rt-PA коливалась в межах від 0,5 до 0,85 мг/кг. ВШ для груп, які лікувалися низькими дозами порівняно із групами, що лікувалися стандартною дозою, становить 1,02 (0,36 – 2,85; p = 0,97) для симптомних ВМК; 1,20 (0,81 – 1,78, p = 0,65) для смертності; 0,88 (0,77 – 0,95; p = 0,004) для сприятливого результату через 3 місяці. <b>Висновок.</b> Низька доза rt-PA менш імовірно пов'язана із сприятливим результатом протягом 3 місяців, хоча ризик виникнення симптомних ВМК і смертності є еквівалентними порівняно зі стандартною дозою. |                                                                                                                         |                                                                                    |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | МА, Zheng H., Tong X., Liu L., 2017 р. [421]                                                                            | 7 когортних та 1 РКД                                                               |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2 | 3 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| <p><b>Результати.</b> ТЛТ з використанням нижчої дози rt-PA була менш ефективною, ніж із використанням стандартної дози (ВШ 0,87; 95 % ДІ: 0,73 – 1,04; <math>p=0,136</math>). Не було різниці у двох групах щодо смертності через 90 днів (ВШ 0,87; 95 % ДІ: 0,74 – 1,03; <math>p = 0,102</math>) та симптомних ВМК (ВШ 1,12; 95 % ДІ: 0,68 – 1,83; <math>p=0,659</math>). <b>Висновок.</b> Використання rt-PA у нижчій дозі є менш ефективним, порівняно із стандартною дозою. При цьому безпека лікування для обох стратегій є однаковою.</p> |   |   |

Важливим фактором, який впливає на результати ТЛТ, є час її проведення (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Систематизація доказових даних**  
**щодо впливу часу проведення ТЛТ на її результати**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік              | К-сть досліджень та учасників, (n)                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2                                                               | 3                                                                                             |
| rtPA, проурокиназа, стрептокиназа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | MA, Wardlaw J. M., Sandercock P. A. та Berge E., 2003 p. [415]  | 14 РКД (з них у 8 (n = 2955 учасників) проводилось випробування rtPA)                         |
| <p><b>Результати.</b> ТЛТ усіма тестованими ЛЗ, яка починалася в межах до 3 год після ІІ, призводила до зменшення смертності та залежності хворих в кінці спостереження (ВШ 0,66; 95 % ДІ: 0,52 – 0,82). Не було статистично значущої різниці в ризику смерті між пацієнтами, які лікувалися в межах 3 год у порівнянні з тими, що отримували лікування в інтервалі 3 – 6 год.</p>                                                                                     |                                                                 |                                                                                               |
| Тканинний активатор плазміногену (tPA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MA, Lansberg M. G., Bluhmki E. та Thijs V. N., 2009 p. [422]    | 4 дослідження: ECASS-1 (n = 234), ECASS-2 (n = 265), ECASS-3 (n = 821) та ATLANTIS (n = 302). |
| <p><b>Результати.</b> ТЛТ була пов'язана з підвищеним шансом сприятливого результату (ВШ 1,31; 95 % ДІ: 1,10 – 1,56; <math>p = 0,002</math>). Значна різниця в смертності у групі, яка приймала tPA у порівнянні з групою, що приймала плацебо, відсутня (ВШ 1,04; 95 % ДІ: 0,75 – 1,43; <math>p = 0,83</math>). Лікування tPA в межах 3 – 4,5 год є корисним. Це призводить до збільшення швидкості сприятливого результату без негативного впливу на смертність.</p> |                                                                 |                                                                                               |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MA, Lees K. R., Bluhmki E., von Kummer R. та ін., 2010 p. [423] | 8 досліджень, n = 3696 учасників                                                              |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2                                                                        | 3                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <p><b>Результати.</b> Підтверджено, що сприятливий результат через 3 місяці збільшується, коли час до початку ТЛТ зменшується (<math>p = 0,0269</math>). Ніякої користі від лікування альтеплазою не спостерігалось приблизно через 4,5 год. Скориговані шанси на вигідний результат за 3 місяці становили 2,55 (95 % ДІ: 1,44 – 4,52) за 0 – 90 хв, 1,64 (1,12 – 2,40) за 91 – 180 хв., 1,34 (1,06 – 1,68) за 181 – 270 хв, і 1,22 (0,92 – 1,61) за 271 – 360 хв. на користь альтеплази. Скориговані шанси смертності збільшилися залежно від часу початку лікування (<math>p = 0,0444</math>) і становили 0,78 (0,41 – 1,48) за 0 – 90 хв, 1,13 (0,70 – 1,82) за 91 – 180 хв, 1,22 (0,87 – 1,71) за 181 – 270 хв, і 1,49 (1,00 – 2,21) за 271 – 360 хв. <b>Висновок.</b> Пацієнти з ІІ отримують перевагу від внутрішньовенного тромболізу при лікуванні до 4,5 год.</p> |                                                                          |                                      |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | MA, Maiser S. J., Georgiadis A. L., Suri M. F. K. та ін., 2011 р. [424]  | 4 РКД, $n = 2104$ учасників          |
| <p><b>Результати.</b> Пацієнти, які отримували rtPA протягом 3 – 6 год. після появи симптомів, мали значно більшу кількість сприятливих неврологічних результатів ніж ті, які отримували плацебо (ВШ 1,24; 95 % ДІ: 1,04 – 1,47, <math>p = 0,02</math>). Лікування протягом 3 – 4,5 год після ІІ показало кращий функціональний результат через 3 місяці (ВШ 1,27; 95 % ДІ: 1,01 – 1,60) у порівнянні з тромболізисом, проведеним в межах 4,5 – 6 год. (ВШ 1,10; 95 % ДІ: 0,75 – 1,51). Різниця в смертності між пацієнтами основної групи (ОГ) і контрольної групи (КГ) не було (ВШ 1,14; 95 % ДІ: 0,76 – 1,70). <b>Висновок.</b> Більш раннє лікування rtPA призводить до кращих функціональних результатів через 3 місяці.</p>                                                                                                                                          |                                                                          |                                      |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CO і MA, Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. та ін., 2012 р. [425]        | 12 випробувань, $n = 7012$ учасників |
| <p><b>Результати.</b> В/в ТЛТ, проведена протягом 6 год після ІІ, значно підвищила шанси щодо виживання та незалежності під час остаточного спостереження (ОГ – 46,3 %, КГ – 42,1 % (ВШ 1,17; 95 % ДІ: 1,06 – 1,29, <math>p = 0,001</math>). Перевага в/в ТЛТ була найбільшою у пацієнтів, яких лікували протягом 3 год після появи симптомів (ОГ – 40,7 %, КГ – 31,7 % (ВШ 1,53; 95 % ДІ: 1,26 – 1,86, <math>p &lt; 0,0001</math>). Смертність в кінці спостереження становила: в ОГ – 19,1 %, в КГ – 18,5 % (ВШ 1,6; 95 % ДІ: 0,94 – 1,20; <math>p = 0,33</math>). Симптомні ВЧК: ОГ – 7,7 %, КГ – 1,8 % (ВШ 3,72; 95 % ДІ: 2,98 – 4,64; <math>p &lt; 0,0001</math>). <b>Висновок.</b> Більш раннє лікування tPA призводить до кращих функціональних результатів.</p>                                                                                                    |                                                                          |                                      |
| Урокиназа, стрептокіназа, rtPA, рекомбінантна проурокиназа, десмотеплаза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | КО, Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. та del Zoppo G. J., 2014 р. [417] | 27 досліджень, $n = 10187$ учасників |
| <p><b>Результати.</b> Значне зниження смертності або залежності при ТЛТ до 6 год (ВШ 0,84; 95 % ДІ: 0,77 – 0,93, <math>p = 0,0006</math>). Проте ТЛТ до 3 год більш ефективна (ВШ 0,65; 95 % ДІ: 0,54 – 0,80, <math>p &lt; 0,0001</math>). <b>Висновок.</b> Більш раннє лікування rtPA призводить до кращих функціональних результатів.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                          |                                      |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2                                                          | 3                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MA, Emberson J., Lees K. R., Lyden P. та ін. 2014 р. [426] | 9 РКД,<br>n = 6756 пацієнтів |
| <b>Результати.</b> ТЛТ до 3 год. після розвитку ІІ дала хороший результат для 32,9 % пацієнтів ОГ, а в КГ – для 23,1 % (ВШ 1,75; 95 % ДІ: 1,35 – 2,27). ТЛТ в проміжку часу від 3 до 4,5 год: ОГ – 35,3 % пацієнтів з хорошим результатом, в КГ – 30,1% пацієнтів (ВШ 1,26; 95 % ДІ: 1,05 – 1,51). ТЛТ через 4,5 год. призвела до хорошого результату для 32,6 % пацієнтів ОГ та 30,6 % КГ (ВШ 1,15; 95 % ДІ: 0,95 – 1,40). Смертність протягом 90 днів: ОГ – 17,9 %, КГ – 16,5 % (коефіцієнт ризику (КР) 1,11; 95 % ДІ: 0,99 – 1,25, p = 0,07). <b>Висновок.</b> Більш раннє лікування rtPA призводить до кращих функціональних результатів. |                                                            |                              |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MA, Zhu L. N., Chen D., Chen T. та ін., 2016 р. [427]      | 3 РКД,<br>n = 2033 пацієнтів |
| <b>Результати.</b> Статистичної відмінності щодо ефективності між ОГ та КГ в розширеному терапевтичному вікні (4,5 – 6 год) не було. Проте частота симптомних ВМК в ОГ була значно вищою, ніж в КГ (ВР 1,55; 95% ДІ: 1,03 – 2,34; p=0,03). Таким чином, ТЛТ у розширеному терапевтичному вікні не є ефективною.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                            |                              |

«Вікном терапевтичних можливостей», яке забезпечує високу ефективність ТЛТ вважається час не більше 4,5 год. від початку перших симптомів ІІ [53]. ТЛТ різними ЛЗ, яка починалася в межах до 3 год. після ІІ, призводила до кращих функціональних результатів через 3 місяці [415, 417, 423, 425, 426]. При умові виконання процедури у перші 1,5 год. з моменту появи симптомів ефективність ТЛТ буде ще вищою [423]. Пізніше було доведено, що ефективною ТЛТ є також в межах до 4,5 год. [422 – 424, 426]. ТЛТ у розширеному терапевтичному вікні (4,5 – 6 год.) не є ефективною. Крім того, із збільшенням часу підвищується ризик ускладнень у вигляді ВМК [427]. Час проведення ТЛТ є провідним чинником, пов'язаним з геморагічною трансформацією ІІ [428].

Питання ефективності ТЛТ тісно пов'язане зі способом введення ЛЗ. Системна ТЛТ передбачає внутрішньовенне (в/в) введення альтеплази. Одним із радикальних підходів до лікування пацієнтів з гострим ІІ вважається селективна внутрішньоартеріальна (в/а) ТЛТ [429], що відноситься до високотехнологічної МД [430]. Селективна в/а ТЛТ є методом вибору поза межами “вікна

терапевтичних можливостей”. Її можна виконувати в період 4,5 – 6,0 год від початку захворювання при каротидному ІІ та 8 – 12 год при оклюзії основної артерії, а також тоді, коли системна ТЛТ виявилась неефективною. Крім того, загальна доза альтеплази при селективній в/а ТЛТ становить 20 – 25 мг, що знижує ризик геморагічних ускладнень [429]. Аналіз доказових джерел показав (табл. 6.4), що смертність при селективній в/а ТЛТ за одними даними становить 27,2 % [431], за другими – 56,6 % [417]. Вона, за одними даними, є вищою, ніж при системній в/в ТЛТ [417], за іншими – різниці у смертності не виявлено [416].

Таблиця 6.4

**Систематизація доказових даних  
щодо впливу способу введення ЛЗ на результати ТЛТ**

| Спосіб введення                                                                                                                                                                                                                                                           | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                                                                       | К-сть досліджень та учасників (n)                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Внутрішньоартеріально (в/а) (урокіназа, rtPA, проурокіназа, стрептокіназа)                                                                                                                                                                                                | СО, Lisboa R. C., Jovanovic B. D., Alberts M. J., 2002 р. [431]                                                          | 27 досліджень, n = 952 учасники                                                                       |
| <b>Результати.</b> Ефективність: ОГ – 41,5 %, КГ – 23 %, p = 0,002 (ВШ 2,4; 95 % ДІ: 1,45 – 3,85) Смертність: ОГ – 27,2 %, КГ – 40 %, p = 0,004. Симптомні ВМК: ОГ – 9,5%, КГ – 3%, p = 0,046. <b>Висновок.</b> В/а ТЛТ у порівнянні з плацебо є більш ефективною.        |                                                                                                                          |                                                                                                       |
| Внутрішньовенно (в/в) та в/а (rtPA, урокіназа, десмотеплаза, тенектеплаза)                                                                                                                                                                                                | КО, Mielke O., Wardlaw J. M. та Liu M., 2004 р.; [419]<br>КО, Wardlaw J. M., Koumelli P., Liu M., 2013 (оновлений) [416] | 20 досліджень, n = 2527 учасників (в т.ч. 5 досліджень (n = 485) – різні шляхи введення тромболітика) |
| <b>Результати.</b> Не було різниці у смертності та функціональній залежності між групами, які отримували в/а тромболісис у порівнянні з в/в (ВШ 1,08; 95 % ДІ: 0,75 – 1,55). <b>Висновок.</b> Не виявлено ніяких доказів на користь в/а у порівнянні із в/в введенням ЛЗ. |                                                                                                                          |                                                                                                       |
| В/а (урокіназа, стрептокіназа, rtPA, рекомбінантна проурокіназа, десмотеплаза)                                                                                                                                                                                            | КО, Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. та del Zoppo G. J., 2014 р. [417]                                                 | 27 досліджень, n = 10 187 (в т.ч. 4 випробування (n = 350 учасників) щодо в/а тромболісису)           |
| <b>Результати.</b> Смертність при в/а введенні: ОГ – 56,6 %, КГ – 70,3 % (ВШ 0,49; 95 % ДІ: 0,31 – 0,79). Смертність при в/в введенні (ВШ 0,79; 95 % ДІ: 0,71 – 0,89). Порівняння не пряме, тому результати слід розглядати обережно.                                     |                                                                                                                          |                                                                                                       |



Автори цього КО не виявили доказів на користь в/а у порівнянні із в/в введенням ЛЗ. Отже, з'ясування питання стосовно переваг того чи іншого способу введення альтеплази потребує подальших досліджень. Крім того, для в/а ТЛТ необхідна цілодобова робота рентген-хірургічного відділення в спеціалізованому центрі, що має ангіохірургічну установку і досвідчених сертифікованих фахівців, тому у рутинній практиці використання його обмежене [428].

Відомо, що вік старше 80 років є одним із протипоказів до здійснення ТЛТ як в Європі [380], так і в Україні [53]. Разом з тим, люди віком старше 80 років становлять значну частку пацієнтів з інсультом. Серед інших обмежень у Європі також введено верхню межу тяжкості інсульту (25 балів за шкалою NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала інсульту Національних інститутів здоров'я США). До речі, у США верхня вікова межа для проведення системної ТЛТ не встановлена.

Тому сьогодні продовжується дискусія щодо використання системної ТЛТ у літніх пацієнтів та пацієнтів з легкими або важкими ІІ. У трьох доказових джерелах (табл. 6.5) констатується, що ефективність ТЛТ у пацієнтів віком понад 80 років та пацієнтів віком до 80 років є подібною, особливо якщо вони пройшли лікування протягом 3 год після ІІ [417, 425, 426]. Натомість у двох інших доказових джерелах вказується, що пацієнти віком старше 80 років можуть мати гірше функціональне відновлення і таку ж саму або вищу смертність [432, 433]. Таким чином, питання впливу віку на результати ТЛТ потребує додаткових досліджень.

*Таблиця 6.5*

**Систематизація доказових даних щодо ТЛТ у пацієнтів старше 80 років**

| <b>Назва ЛЗ</b>    | <b>Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік</b>                             | <b>К-сть досліджень та учасників, (n)</b> |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1                  | 2                                                                                     | 3                                         |
| rt-PA (альтеплаза) | СО і МА, Bhatnagar P., Sinha D., Parker R. A., Guyler P. та O'Brien A., 2011 р. [432] | 13 досліджень, n = 3556 пацієнтів         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Результати.</b> Смертність за три місяці спостереження у групі віком більше ніж 80 років була вищою (ВШ 2,77; 95 % ДІ: 2,25 – 3,40; 10 досліджень), а функціональне відновлення менш імовірним (ВШ 0,49; 95 % ДІ: 0,40 – 0,61; 8 досліджень). Суттєвої різниці між групами щодо симптомного ВМК не було (ВШ 1,31; 95 % ДІ: 0,93 – 1,84; 13 досліджень). <b>Висновок.</b> Пацієнти віком старше 80 років можуть мати гірше функціональне відновлення та більш високу смертність, ніж пацієнти молодшого віку</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                         |                                                                                            |
| rt-РА (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CO і МА, Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. та ін., 2012 р. [425]       | 12 випробувань, n = 7012 учасників (3 дослідження включали 1711 пацієнтів старше 80 років) |
| <p><b>Результати.</b> ТЛТ до 3 год. Виживання та незалежність у пацієнтів віком до 80 років, які приймали rt-РА були вищими, ніж в групі плацебо (ВШ 1,51; 95 % ДІ: 1,18 – 1,93). Така ж тенденція характерна і для пацієнтів віком більше ніж 80 років (ВШ 1,68; 95 % ДІ: 1,20 – 2,34).<br/>ТЛТ до 6 год. Виживання та незалежність як у пацієнтів віком до 80 років, так і в пацієнтів віком більше ніж 80 років, які приймали rt-РА, були вищими, ніж в групі плацебо (ВШ 1,16; 95 % ДІ: 1,04 – 1,29 та ВШ 1,22; 95 % ДІ: 0,98 – 1,53 відповідно). <b>Висновок.</b> Для пацієнтів віком старше 80 років перевага від використання rt-РА була такою ж значною, як і для молодших пацієнтів, особливо при ранньому лікуванні.</p>                                                                                                |                                                                         |                                                                                            |
| rt-РА (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | КО, Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. та del Zoppo G.J., 2014 р. [417] | 27 досліджень, n = 10187 учасників (3 дослідження включали 1696 пацієнтів старше 80 років) |
| <p><b>Результати.</b> ТЛТ до 3 год. Вплив rtPA на зменшення смертності та залежності пацієнтів старше 80 років (ВШ 0,56; 95 % ДІ: 0,40 – 0,78, p = 0,0007, 2 випробування, 726 учасників), такий самий, як і в пацієнтів віком до 80 років включно (ВШ 0,66; 95 % ДІ: 0,52 – 0,85, p = 0,001; 6 досліджень, 1039 учасників). ТЛТ до 6 год. Вплив rtPA на зменшення смертності та залежності пацієнтів старше 80 років (ВШ 0,80; 95 % ДІ: 0,64 – 0,99; p = 0,04; 3 дослідження – 1696 учасників) такий самий, як і в учасників віком до 80 років (ВШ 0,85; 95 % ДІ: 0,76 – 0,95; p = 0,004; 10 випробувань, 5175 учасників). <b>Висновок.</b> Результати лікування в учасників віком понад 80 років були рівнозначними у порівнянні з особами віком до 80 років, особливо якщо вони пройшли лікування протягом 3 год після ІІ.</p> |                                                                         |                                                                                            |
| rt-РА (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | МА, Emberson J., Lees K. R., Lyden P. та ін. 2014 р. [426]              | 9 РКД, n = 6756 пацієнтів                                                                  |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2                            | 3                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| <b>Результати.</b> Ефективність лікування альтеплазою була подібною для пацієнтів віком до 80 років (39 % ОГ проти 34 % КГ; ВШ 1,25; 95 % ДІ: 1,10 – 1,42, $p < 0,0001$ ) та пацієнтів, старше 80 років (18 % ОГ проти 13 % КГ; ВШ 1,56; 95 % ДІ: 1,17 – 2,08, $p = 0,0023$ ). <b>Висновок.</b> Показники ефективності терапії були подібними, незалежно від віку.                                                                                                      |                              |                                    |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | МА, Hascke W., 2017 р. [433] | 8 досліджень, $n = 6136$ пацієнтів |
| <b>Результати.</b> Альтеплаза збільшила швидкість відмінного результату у групі пацієнтів, які мали обмеження за віком (до 80 років) (ВШ 1,43; 95 % ДІ: 1,24 – 1,66), але не у групі, в якій не було вікових обмежень (ВШ 1,06; 95 % ДІ: 0,89 – 1,25). Ранній ризик смертельних ВМК був подібним в обох групах. Він компенсувався кращими вигодами у першій групі через 90 днів (ВР 1,01; 95 % ДІ: 0,85 – 1,19), але не у другій групі (ВР 1,18; 95 % ДІ: 0,99 – 1,41). |                              |                                    |

### Тяжкість ІІ та результати ТЛТ.

Ефективність ТЛТ при легкому ІІ чітко не встановлена. Поза тим, частота побічних ефектів низька [434] (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

### Систематизація доказових даних щодо впливу тяжкості ІІ на результати ТЛТ

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                       | К-сть досліджень та учасників, (n)   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2                                                                        | 3                                    |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | КО, Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. та del Zoppo G. J., 2014 р. [417] | 27 досліджень, $n = 10187$ учасників |
| <b>Результати.</b> Тяжкість ІІ. Відсутня очевидна статистично достовірна різниця між випробуваннями щодо впливу ТЛТ на смертність від усіх причин. В одній групі (17 випробувань, 4973 учасників) рівень смертності в КГ становив менш ніж 19 % (ВШ 1,31; 95 % ДІ: 1,08 – 1,58). В іншій групі (10 досліджень – 4905 учасників) – більш ніж 20 % (ВШ 1,05; 95% ДІ: 0,92 – 1,19). Проте це грубе порівняння може замаскувати важливе співвідношення між тяжкістю ІІ та небезпекою ТЛТ. Адже post-hoc аналізи окремих досліджень показали, що зниження ризику смерті або залежності пов'язане із тяжкістю ІІ (більше зниження при легкому, менше – при важкому ІІ). Ці висновки треба перевірити у великому РКД. |                                                                          |                                      |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2                                                          | 3                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MA, Emberson J., Lees K. R., Lyden P. та ін. 2014 р. [426] | 9 РКД,<br>n = 6756 пацієнтів         |
| <p><b>Результати.</b> Ефективність лікування rt-PA була подібною у пацієнтів з легким (за шкалою NIHSS) (68,7 % ОГ проти 58,9 % КГ; ВШ 1,48; 95 % ДІ: 1,07 – 2,06) та важким ІІ (11,6 % ОГ проти 8,2 % КГ; ВШ 1,50; 95 % ДІ: 1,03 – 2,17).<br/> <b>Висновок.</b> Показники ефективності ТЛТ були подібними, незалежно від тяжкості ІІ.</p>                                                                                                                                                                         |                                                            |                                      |
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MA, Shi L., Zhang M., Liu H. та ін., 2014 р. [434]         | 14 досліджень,<br>n = 1906 пацієнтів |
| <p><b>Результати.</b> Легкий ІІ. Ефективність ТЛТ не була чітко встановленою (ВШ 0,86; 95 % ДІ: 0,64 – 1,15). Разом з тим, при легкому ІІ частота побічних ефектів, пов'язаних з ТЛТ, низька: 7 досліджень (n = 378 пацієнтів), показали, що рівень смертності становив 4,5 % (95 % ДІ: 2,6 – 7,5 %); 12 досліджень (n = 831 пацієнт) показали, що загальна частота симптомних ВМК становила 2,4 % (95 % ДІ: 1,5 – 3,8).<br/> <b>Висновок.</b> Необхідні подальші дослідження ефективності ТЛТ при легкому ІІ.</p> |                                                            |                                      |

МА, проведений Emberson J. та ін., засвідчив, що ефективність ТЛТ у пацієнтів з легким та важким ІІ є подібною [426]. При цьому необхідні подальші дослідження залежності між тяжкістю ІІ, небезпекою ТЛТ та їх впливом на смертність [417].

Таблиця 6.7

## Доказові дані щодо впливу статі пацієнтів на результати ТЛТ

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                               | К-сть досліджень та учасників (n)    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | CO, Kent D. M., Price L. L., Ringleb P., Hill M. D., Selker H. P., 2005 р. [435] | n = 988 жінок,<br>n = 1190 чоловіків |
| <p><b>Результати.</b> Серед жінок, яким проводили ТЛТ rtPA в період від 0 до 6 год після появи симптомів, результати лікування були значно кращими, ніж в групі плацебо (40,5 % проти 30,3 %, <math>p &lt; 0,0008</math>). Серед чоловіків тенденція щодо користі у загальній групі не досягала статистичної значущості (38,5 % проти 36,7 %, <math>p = 0,52</math>).<br/> <b>Висновок.</b> Жінки значно частіше отримують користь від лікування rtPA у порівнянні з чоловіками (<math>p = 0,04</math>).</p> |                                                                                  |                                      |

Вплив статі пацієнтів на результати ТЛТ досліджувався у СО Kent D.M. та ін. [435] (табл. 6.7). Як бачимо, ефективність ТЛТ є вищою у жінок у порівнянні з чоловіками.

Доведено, що механічні методи ТЛТ є перспективними та ефективними [436] (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

**Систематизація доказових даних щодо використання  
механічних та медикаментозних методів ТЛТ**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Вид доказового джерела<br>(КО, СО чи МА),<br>автори, рік          | К-сть досліджень та<br>учасників (n)                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2                                                                 | 3                                                                                     |
| rt-PA та ультразвуковий<br>тромболізис /<br>ультразвуковий<br>тромболізис                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | СО, Tsivgoulis G., Eggers<br>J., Ribo M. та ін., 2010 р.<br>[437] | 6 РКД (n = 224 учасники)<br>та 3 нерандомізовані (n =<br>192 учасники)<br>дослідження |
| <b>Результати.</b> Повна реканалізація була вищою у пацієнтів, які отримували комбінацію ультразвукового тромболісису та медикаментозного з rtPA 37,2 % (95 % ДІ: 26,5 – 47,9 %), у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише rtPA 17,2 % (95 % ДІ: 9,5 – 24,9 %). Ультразвуковий тромболізис не був пов'язаний з підвищеним ризиком симптомних ВМК (ВШ 1,26; 95 % ДІ: 0,44 – 3,60; p = 0,67). <b>Висновок.</b> Комбінована ТЛТ дає кращі результати, ніж монотерапія rtPA. |                                                                   |                                                                                       |
| Ендоваскулярне<br>лікування / в/в rt-PA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | СО, Tan C. C., Wang H. F.,<br>Ji J. L. та ін., 2017 р. [436]      | 21 дослідження, n = 4473<br>пацієнти                                                  |
| <b>Результати.</b> Ендоваскулярне лікування значно покращило функціональний результат протягом 90 днів (ВР 1,35; 95 % ДІ: 1,18 – 1,55), призвело до зниження смертності (ВР 0,81, 95 % ДІ: 0,68 – 0,95). Частота симптомних геморагічних трансформацій була подібною у двох групах (ВР 1,12; 95 % ДІ: 0,88 – 1,44). <b>Висновок.</b> Ендоваскулярне лікування може мати велику потенційну користь для пацієнтів з гострим ІІ.                                                  |                                                                   |                                                                                       |
| Тромбектомія/<br>тромбектомія і в/в<br>rt-PA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | МА, Lin M. P., Colby G.<br>P., Llinas R. H., 2017 р.<br>[438]     | 3 дослідження, n = 822<br>учасники                                                    |
| <b>Результати.</b> Тільки тромбектомія: ВШ до хорошого функціонального результату через 3 місяці становило 2,48 (95 % ДІ: 1,43 – 4,30). У групі комбінованої терапії: ВШ 1,85 (95 % ДІ: 1,37 – 2,49). <b>Висновки.</b> Ендоваскулярна терапія є ефективною для пацієнтів, які не відповідають вимогам до в/в ТЛТ, хоча потрібні подальші проспективні дослідження для вибору тих, хто може отримати більше користі від лікування лише тромбектомією.                           |                                                                   |                                                                                       |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2                                                              | 3                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Ендоваскулярна тромбектомія з / або без в/в rt-PA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MA, Tsivgoulis G., Katsanos A. H., Mavridis D., 2017 p. [ 439] | 7 досліджень (n = 1764) пацієнтів |
| <b>Результати.</b> ТЛТ в/в rt-PA і ендоваскулярна тромбектомія – нижчі показники ( $p = 0,041$ ) 90-денної смертності / важкої залежності – 19,0 % (95 % ДІ: 14,1 – 25,1 %), у порівнянні з тільки ендоваскулярною тромбектомією – 31,0 % (95 % ДІ: 21,2 – 42,9 %). Пацієнти, які отримували обидва втручання, мали незначну ( $p = 0,389$ ) тенденцію до вищих 90 – денних функціональних показників незалежності (51,4 %, 95 % ДІ: 42,5 – 60,1%) у порівнянні з пацієнтами, що пройшли тільки ендоваскулярну тромбектомію (41,7 %, 95 % ДІ : 24,1 – 61,7 %). Автори вказують, що їхні висновки суперечать недавньому уявленню про потенційну рівність ендоваскулярної тромбектомії та поєднаної терапії та свідчать, що ендоваскулярна тромбектомія є додатковою терапією, котру слід проводити паралельно та неконкурентно в осіб, які мають покази до системної ТЛТ. |                                                                |                                   |

Ендоваскулярна терапія є ефективною для пацієнтів, які не відповідають вимогам до в/в ТЛТ, хоча потрібні подальші проспективні дослідження для вибору тих, хто може отримати більше користі від лікування лише тромбектомією [438]. Вона є додатковою терапією, котру слід проводити паралельно та неконкурентно в осіб, які мають покази до системної ТЛТ [439]. Комбінована ТЛТ (системна ТЛТ та ендоваскулярне лікування) дає кращі результати ніж монотерапія rtPA [437].

CO Kumar G., Uhring D., Fowler S. та ін. був присвячений дослідженню впливу альтеплази на смертність у певні часові точки (7, 30, 90 та 180 днів) після гострого ІІ [440]. Збільшення ризику смертності, пов'язаного з альтеплазою, не спостерігалось (табл. 6.9).

Не дивлячись на те, що ТЛТ вважається стандартом лікування ІІ, навіть у західних країнах системний тромболізис отримують не більше 4 % пацієнтів з ІІ [428]. Крім того, частота проведення тромболісису у Європі дуже відрізняється, а в країнах Східної Європи вона взагалі дуже низька. Наприклад, середньорічний показник тромболісису на 100 тис. населення за період 2008 – 2014 рр. становив: в Естонії – 17,5; Австрії – 13,4; Словаччині – 9,6; Польщі – 5,7; Болгарії – 2,2;

Румунії – 0,1; Україні – 0,01 [441]. Причини такого явища численні та складні. Вони стосуються як чинників системи охорони здоров'я (відсутність спеціалізованих підрозділів або персоналу, діагностичного обладнання, неадекватна підготовка персоналу швидкої допомоги, вузькі межі “вікна терапевтичних можливостей”, суворі критерії відбору хворих, фінансові обмеження тощо), так і низький рівень поінформованості громадськості щодо ІІ [441].

Таблиця 6.9

## Доказові дані щодо смертності після ТЛТ

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік             | К-сть досліджень та учасників (n) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                         | СО та МА, Kumar G., Uhring D., Fowler S. та ін., 2015 р. [440] | 11 РКД, n = 6905 пацієнтів        |
| <b>Результати.</b> Оцінки смертності проводились протягом 7, 30, 90 та 180 днів після гострого ІІ. Rt-PA, введений в/в, не вплинув на смертність у пацієнтів з гострим ІІ у будь-якій з вимірюваних часових точок до 6 місяців. Висновок. Збільшення ризику смертності через альтеплазу не спостерігалось. |                                                                |                                   |

Метою СО, виконаного McDermott M., Skolarus L.E., Burke J.F. у 2016 р. був аналіз досліджень, які стосувалися різних медичних та освітніх заходів, котрі підвищують використання ТЛТ. Було встановлено, що такі заходи мають значну ефективність, тобто збільшують темпи тромболізису (табл. 6.10) [442].

Як було сказано вище, єдиним ЛЗ, дозволеним для проведення системної ТЛТ при ІІ, є альтеплаза. Проте навіть після своєчасно проведеної системної ТЛТ rtPA близько 40 % хворих з ІІ залишаються інвалідами або помирають. Крім того, використання альтеплази часто супроводжується геморагічною трансформацією ІІ [443]. З розширенням межі «вікна терапевтичних можливостей» від 4,5 до 6 год ефективність ТЛТ знижується, натомість підвищується ризик ускладнень у вигляді ВЧК [427]. Час проведення ТЛТ є провідним чинником, пов'язаним з геморагічною трансформацією ІІ [428]. Описане вище зумовлює необхідність досліджень інших ЛЗ, які можна застосовувати для ТЛТ. Одним із таких ЛЗ є

тенектеплаза (TNK-tPA). Зараз цей ЛЗ використовується як тромболітик при гострому інфаркті міокарда [444].

Таблиця 6.10

**Доказові дані щодо медичних та освітніх заходів, які підвищують використання ТЛТ**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік         | К-сть досліджень |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|
| rt-PA (альтеплаза)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CO, McDermott M., Skolarus L.E., Burke J.F., 2016 р. [442] | 25 досліджень    |
| <p><b>Результати.</b> Дослідження, включені в СО, стосувалися невідкладних медичних послуг (n = 14), телемедицини (n = 6) та громадської освіти (n = 5). Втручання, які включали невідкладні медичні послуги, були пов'язані з підвищеною швидкістю проведення ТЛТ (КР 1,51; 95 % ДІ: 1,43 – 1,59, p &lt; 0,0001); сприяння громадській освіті (КР 2,62; 95 % ДІ: 1,54 – 4,43, p &lt; 0,01); використання телемедицини (КР 2,9; 95 % ДІ: 2,61 – 3,39, p &lt; 0,0001). <b>Висновок.</b> Втручання, спрямовані на збільшення використання ТЛТ при ІІ мають значну ефективність.</p> |                                                            |                  |

Тенектеплаза була створена як похідне альтеплази за рекомбінантною ДНК – технологією. Вона має у 14 разів більшу специфічність (селективність) до фібрину, ніж альтеплаза. Висока специфічність до фібрину асоціюється з меншим ризиком важких кровотеч. Тенектеплаза у порівнянні з альтеплазою у 80 разів стійкіша до впливу інгібітора активатора плазміногену І типу. Період напіввиведення тенектеплази майже у 5 разів довший, ніж в альтеплази, що дозволяє використовувати її у вигляді однократної внутрішньовенної болюсної інфузії. Тенектеплаза має еквівалентну ефективність щодо rtPA. Крім того, вона викликає меншу кількість нецеребральних ускладнень [445]. Низка досліджень показала перевагу тенектеплази над альтеплазою [446 – 449]. Враховуючи сказане вище, тенектеплазу розглядають як ймовірну альтернативу альтеплазі [443, 450]. Тим більше, що сучасна медицина вже має певний досвід практичного використання цього ЛЗ при ІІ [449].

Тому далі нами проведено пошук та узагальнення доказових даних стосовно використання тенектеплази, а також здійснено оцінку її переваг для



тромболітичної терапії при ІІ.

Проведено пошук публікацій найвищого рівня доказовості, а саме СО та МА в БД ДМ DORIS [182] та Medline з її електронно-пошуковою системою PubMed [183], а також в БД клінічних досліджень (КД) [451]. Період пошуку: січень – лютий 2018 р. Оцінку переваг здійснювали за графічно-математичною методикою конкурентоспроможності [325].

Пошук дозволив ідентифікувати 1 СО та 2 МА, а також низку завершених та запланованих КД, присвячених тенекеплазі.

Так, у 2012 – 2014 рр. було проведено проспективне мультицентрове неконтрольоване КД TEMPO-1 (TNK-Tissue-Type Plasminogen Activator Evaluation for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion), присвячене оцінці активності тенекеплази при малому ІІ з підтвердженою внутрішньочерепною артеріальною оклюзією. У КД було включено 50 осіб, половині з яких призначали тенекеплазу у дозі 0,1 мг/кг, а іншим – у дозі 0,25 мг/кг. Встановлено, що через 90 днів у цілому 66 % пацієнтів мали відмінний функціональний результат. У 39 % пацієнтів, які приймали тенекеплазу в дозі 0,1 мг/кг спостерігалася повна реканалізація, а в 17 % – часткова. У групі, яка приймала тенекеплазу в дозі 0,25 мг/кг, повна реканалізація спостерігалася у 52 %, а часткова – у 9 % пацієнтів. Автори дослідження констатували, що використання тенекеплази при малому ІІ є доцільним та безпечним [452].

У 2014 р. Tsivgoulis G., Alleman J., Barreto A.D. та ін. провели комплексний МА КД, присвячених порівнянню ефективності різних реперфузійних методів лікування гострого ІІ (медикаментозних та механічних, а також їх комбінацій). В аналіз було включено 16 КД. Порівняння проводили за коефіцієнтом користі/ризик (Benefit-to-risk ratio, BRR), який оцінювався окремо для кожного КД. Найбільш ефективною реперфузійною терапією була внутрішньовенна ТЛТ з тенекеплазою (BRR 5,80). BRR для внутрішньовенного тромболізу з альтеплазою становив 2,68 [453].

В СО Mandava P., Sarma A.K., Shah S.D., Kent T.A. (2014 р.) проведено аналіз часових інтервалів лікування для різних видів ТЛТ (медикаментозної й

механічної), в т.ч. і тенектеплазою. Автори дійшли висновку, що перфузія після використання тенектеплази була кращою, ніж при використанні альтеплази ( $p < 0,05$ ). Вони констатували, що часова межа ТЛТ визначена переважно для альтеплази (3 год). Середній час лікування тенектеплазою становив 3,1 год [454].

У 2016 р. Х. Huang, R. MacIssac, J.L.P. Thompson та ін. провели МА ефективності та безпеки ТЛТ з використанням тенектеплази та альтеплази за даними трьох РКД ( $n = 291$  пацієнт), у яких досліджували три дози тенектеплази (0,1; 0,25; 0,4 мг/кг) і стандартну альтеплази. Не було ніяких відмінностей між будь-якою дозою тенектеплази та альтеплази щодо кінцевих точок ефективності та безпеки. Пацієнти, які приймали тенектеплазу в дозі 0,25 мг/кг, мали найбільший шанс для досягнення раннього неврологічного поліпшення (ВШ 3,3; 95 % ДІ: 1,5 – 7,2,  $p = 0,093$ ), відмінний функціональний результат через три місяці (ВШ 1,9; 95% ДІ: 0,8 – 4,4;  $p = 0,28$ ), знижений ризик ВЧК (ВШ 0,6; 95 % ДІ: 0,2 – 1,8;  $p = 0,43$ ) у порівнянні з альтеплазою. Пацієнти, які отримували тенектеплазу в дозі 0,4 мг/кг, мали підвищений ризик симптомного ВЧК у порівнянні з альтеплазою (ВШ: 6,2; 95% ДІ: 0,7 – 56,3). Автори дійшли висновку, що доцільне подальше КД дози тенектеплази 0,25 мг/кг [455].

Результати РКД NOR-TEST, проведеного в 13 інсультних блоках Норвегії, опубліковані у 2017 р. У КД було включено 1100 пацієнтів переважно з легким ІІ, яким довільно призначали (1:1) внутрішньовенно тенектеплазу 0,4 мг/кг (до максимуму 40 мг) або альтеплазу 0,9 мг/кг (максимум до 90 мг). Хороший функціональний результат через 3 місяці після лікування був досягнутий у 64 % пацієнтів у групі тенектеплази та 63 % пацієнтів у групі альтеплази (ВШ 1,08; 95 % ДІ: 0,8 – 1,38;  $p = 0,52$ ). В обох групах впродовж 3 місяців смертність була однаковою (5 %), а частота серйозних побічних ефектів – подібною (26 %,  $p = 0,74$ ). Автори дійшли висновку, що тенектеплаза не перевершувала альтеплазу і показала аналогічний профіль безпеки. Вони вказують, що необхідні подальші КД для встановлення безпечності та ефективності тенектеплази у пацієнтів з важким інсультом, а також того, що тенектеплаза не поступається альтеплазі [447].

Аналіз двох РКД ( $n = 146$  пацієнтів), проведений Bivard A., Huang X., Levi

C.R. та ін. (2017 р.), був присвячений порівнянню ефективності тенектеплази та альтеплази у пацієнтів з повною оклюзією судин. Пацієнти, яких лікували тенектеплазою, мали більшу швидкість реканалізації через 24 години (71 % для тенектеплази та 43 % для альтеплази,  $p < 0,001$ ). Крім того, у пацієнтів з групи тенектеплази спостерігались кращі функціональні результати через 90 днів (ВШ 4,82; 95 % ДІ: 1,02 – 7,84,  $p = 0,05$ ). Отже, тенектеплаза може забезпечити ефективнішу реканалізацію у порівнянні з альтеплазою [456].

На початку 2018 р. опубліковані результати КД TIAS (Penumbra Based Novel Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke), проведеного в Канаді [457]. У TIAS було включено 133 учасники, з них 16 лікувалися тенектеплазою в дозі 0,25 мг/кг у проміжку часу від 4,5 до 24 год після появи симптомів. Це пілотне дослідження підтвердило безпечність та доцільність використання тенектеплази поза межами “вікна терапевтичних можливостей”. Лікування тенектеплазою показало раннє клінічне відновлення через 24 год. і було предиктором хорошого функціонального результату через 90 днів (ВШ 19,25; 95 % ДІ: 4,39 – 84,49;  $p < 0,001$ ) [458].

Зараз тривають або недавно завершені такі КД, як ATTEST 2 (Alteplase-tenecteplase trial evaluation for stroke thrombolysis) – велике КД ( $n = 1870$  учасників), у якому проводиться порівняльна оцінка ефективності та безпеки альтеплази (0,9 мг/кг) і тенектеплази (0,25 мг/кг) (2016 – 2019 рр.) [459], TEMPO-2 (A Randomized Controlled Trial of TNK-tPA Versus Standard of Care for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion) ( $n = 1274$  учасники) – оцінка ефективності та безпеки тенектеплази (0,25 мг/кг) у порівнянні з АА (2015 – 2021 рр.) [460], TWIST (Tenecteplase in Wake-up Ischaemic Stroke Trial) ( $n = 500$  учасників), яке має на меті дослідити ефективність тенектеплази (0,25 мг/кг) при інсульті пробудження (2017 – 2022 рр.) [461], EXTEND-IA TNK (Tenecteplase Versus Alteplase Before Endovascular Therapy for Ischaemic Stroke) ( $n = 202$  учасники) – тенектеплаза (0,25 мг/кг) порівняно з альтеплазою (0,9 мг/кг) перед ендоваскулярною терапією при ІІ (2015 – 2018 рр.) [462], EXTEND-IA TNK (Part 2) (Determining the Optimal Dose of Tenecteplase Before Endovascular Therapy for

Ischaemic Stroke) (n = 188 учасників) – визначення оптимальної дози альтеплази (0,25 мг/кг чи 0,4 мг/кг) перед ендovasкулярною терапією при ІІ (2017 – 2021 рр.) [463].

Як бачимо, у більшості КД тестується нижча доза тенектеплази (0,25 мг/кг), яка, очевидно, пов'язана з меншим ризиком геморагічних ускладнень. Результати КД доповняють знання стосовно використання тенектеплази при ІІ.

З урахуванням доказових даних нами оцінено тенектеплазу та альтеплазу за графічно-математичною методикою конкурентоспроможності [464, 465]. При цьому використали такі ЛЗ виробництва Boehringer Ingelheim (Німеччина):

1. Актилізе® (альтеплаза), ліофіл. д/р-ну д/інф. 50 мг фл, з розчинником у фл 50 мл, №1 – МЗЦ станом на лютий 2018 р. – 12472,69 грн.

2. Металізе® (тенектеплаза) ліофіл. д/р-ну д/ін. 50 мг фл, з розчинником в шприцах 10 мл, №1 – МЗЦ станом на лютий 2018 р. – 38345,58 грн.

Для пацієнта стандартної статури (дорослий пацієнт, який має вагу  $70 \pm 5$  кг, зріст  $170 \pm 10$  см) доза альтеплази з розрахунку 0,9 мг/кг становитиме 63 мг або 2 фл актилізе. Доза тенектеплази з розрахунку 0,4 мг/кг [447] становитиме 28 мг, тобто 1 фл металізе.

Критерії, за якими здійснювалося оцінювання, наведені в табл. 6.11.

Таблиця 6.11

### Критерії оцінювання альтеплази і тенектеплази

| Критерій порівняння                     | Назва ЛЗ                               |                           | Джерело інформації                                        |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                         | альтеплаза<br>0,9 мг/кг                | тенектеплаза<br>0,4 мг/кг |                                                           |
|                                         | значення (відносна<br>величина)        |                           |                                                           |
| 1                                       | 2                                      | 3                         | 4                                                         |
| 1.Реканалізація через 24 год.           | 43 % (0,61)                            | 71 % (1)                  | Bivard A., 2017 p.                                        |
| 2.Функціональні результати через 3 міс. | 63 % (0,98)                            | 64 % (1)                  | NOR-TEST, 2017 p.                                         |
| 3.Користь/ризик                         | 2,68 (0,46)                            | 5,80 (1)                  | G. Tsivgoulis, J. Alleman, A.D. Barreto [et al.], 2014 p. |
| 4.Спосіб введення                       | Болюс 5-10 сек.+інфузія 60 хв. (0,003) | Болюс 5-10 сек. (1)       | Інструкції для медичного застосування ЛЗ                  |

Продовж. табл. 6.11

| 1                                                               | 2                  | 3                     | 4                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.Селективність до фібрину                                      | 1 (0,07)           | 14 (1)                | L.Davidov, J.W. Cheng, 2001 р.                                                                     |
| 6.Період напіввиведення                                         | 4-5 хв. (0,2)      | 24±5,5 хв. (1)        | Інструкції для медичного застосування ЛЗ                                                           |
| 7.Стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу | 1 (0,01)           | 80 (1)                | L.Davidov, J.W. Cheng, 2001 р.                                                                     |
| 8.Вартість                                                      | 24945,38* грн. (1) | 38345,58* грн. (0,65) | Щотижневик Аптека. Рубрика: оптові пропозиції ЛЗ (доступ: лютий 2018 р.) [http://pharmbase.com.ua/ |

Оцінку переваг здійснювали за формулою коефіцієнта конкурентоспроможності  $k$  (див. розділ 2). За результатами обчислення встановлено, що:

$$1. \quad k \text{ альтеплази} = 0,5 \times \sin 45^\circ \times (0,61 \times 0,98 + 0,98 \times 0,46 + 0,46 \times 0,003 + 0,003 \times 0,07 + 0,07 \times 0,2 + 0,2 \times 0,01 + 0,01 \times 1 + 1 \times 0,61) = 0,60;$$

$$2. \quad k \text{ тенекеплази} = 0,5 \times \sin 45^\circ \times (1 \times 1 + 1 \times 1 + 1 \times 1 + 1 \times 1 + 1 \times 1 + 1 \times 1 + 1 \times 0,65 + 0,65 \times 1) = 2,59.$$

Виявлено, що коефіцієнт конкурентоспроможності для альтеплази становить 0,60, а для тенекеплази – 2,59, тобто в 4,3 раза вищий ніж альтеплази.

Графічно-математична оцінка ЛЗ засвідчила, що за такими показниками як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 міс, співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу тенекеплаза переважає, а за вартістю – поступається альтеплазі (рис. 6.2). Конкурентна перевага тенекеплази за більшістю оцінюваних параметрів свідчить про перспективність її досліджень при ІІ. Разом з тим, на думку Behrouz R., ініціювання проспективних широкомасштабних КД цього ЛЗ при ІІ, з одного боку, вимагає відхилення від стандарту лікування ІІ. З іншого боку постає питання фінансування КД, адже порівнюється ЛЗ з доказами ефективності класу I

(альтеплаза) з іншим ЛЗ, чия клінічна перевага не була позитивно визначена.

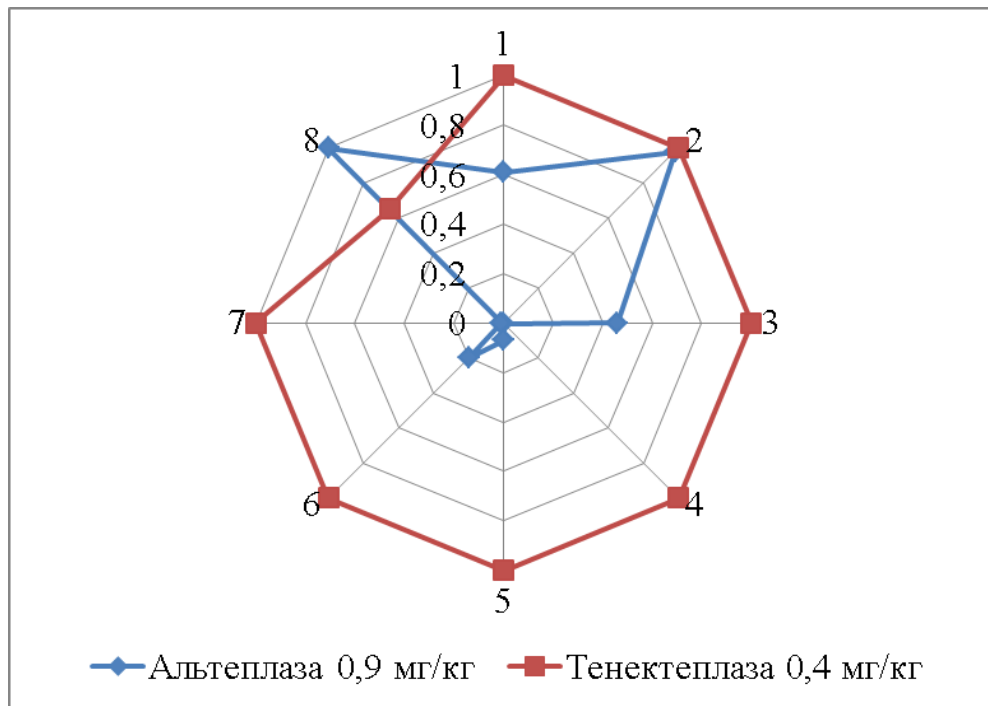


Рис. 6.2 Графічна модель оцінки переваг тенектеплази та альтеплази: 1) реканалізація через 24 год; 2) функціональні результати через 3 міс; 3) користь/ризик; 4) спосіб введення; 5) селективність до фібрину; 6) період напіввиведення; 7) стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу; 8) вартість.

При цьому альтеплазу і тенектеплазу нині виробляють лише три фармацевтичні підприємства: Boehringer Ingelheim (Німеччина), Hoffmann-La Roche Ltd (Канада), Genentech Inc. (США). Затверджені покази до використання альтеплази при ІІ, а тенектеплази при інфаркті міокарда уможлиблюють цим підприємствам отримання значних прибутків. Через те можлива заміна альтеплази на тенектеплазу при ІІ є не вигідною для них, позаяк спричинить несприятливий фінансовий результат [450]. Тому питання здійснення подальших КД тенектеплази при ІІ є складним, але не позбавленим сенсу. Слід зауважити, що не дивлячись на описані вище труднощі, такі КД були заплановані та тривають.

Попри потенційні клінічні переваги тенектеплази, для України одним з

найвагоміших чинників є, крім іншого, ще й економічна доступність цього ЛЗ. Як альтеплаза, так і тенектеплаза відносяться до високовартісних ЛЗ.

Варто зауважити, що в оновлених рекомендаціях АНА/ASA (2019 р.), вказується, що не доведена вища ефективність введення тенектеплази одноразово в/в болюсно 0,4 мг/кг порівняно з альтеплазою. Разом з тим можливе призначення тенектеплази замість альтеплази (разове болюсне введення 0,25 мг/кг (максимальна доза – 25 мг) пацієнтам, яким рекомендоване проведення тромболізу та які не мають протипоказань до цієї процедури. ФТ тенектеплазою можна розглядати як альтернативу для пацієнтів з незначними неврологічними порушеннями та відсутністю оклюзії великих внутрішньочерепних судин (клас рекомендацій IIb (можливо розглянути до застосування); рівень доказів: B-R (рандомізовані дослідження) – помірна якість доказів) [113].

## **6.2 Антикоагулянти у лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту з погляду доказовості**

Однією із груп ЛЗ, які застосовуються при ІІ, є АК. Ці ЛЗ широко вивчалися у багатьох дослідженнях, проте рекомендації щодо їх застосування при ІІ не завжди однозначні. Вітчизняні медико-технологічні документи, затверджені у 2012 р., описують особливості застосування АК при ІІ [43, 51]. З того часу доказова медицина збагатилася результатами нових досліджень, що зумовлює актуальність наших пошуків.

Далі нами проаналізовано та систематизовано дані КО, СО та МА щодо застосування АК при ІІ з орієнтацією на нові дані доказової медицини. Проведено пошук публікацій найвищого рівня доказовості в БД ДМ DORIS [182] та PubMed [183]. Період дослідження: березень 2019 р. У дослідження включено 10 КО, 12 СО і 4 МА (повнотекстові огляди або абстракти) (рис. 6.3).

| АБК                                                                                                                      | Нефракціо-<br>ваний гепарин                                                                                                                                                                                                                                                            | Низько-<br>молекулярні гепарини                   | Гепариноїди                    | Антагоністи вітаміну К                                                                                                                                                                                    | Інгібітори тромбіну чи<br>фактору згортання крові<br>Ха        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1.KO Algra A., ELLM De<br>Schryver та ін., 2006                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                   |                                | 1.KO Saxena R.,<br>Koudstaal P.J., 2004<br>2.KO Algra A., ELLM<br>De Schryver та ін., 2006                                                                                                                |                                                                |
| 1.KO Berge E., Sandercock P.A.G., 2002                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                   |                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
| 1.MA Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V., 2007<br>2.CO Whiteley W.N., Adams H.P. Jr., Bath P.M.W. та ін., 2013 |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                   |                                |                                                                                                                                                                                                           | 1.CO Gubitz G.J.,<br>Sandercock P.A.G.,<br>Counsell C.E., 2000 |
|                                                                                                                          | 1.CO Gubitz G.J., Sandercock P.A.G., Counsell C.E., 2000                                                                                                                                                                                                                               |                                                   |                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
|                                                                                                                          | 1.KO Sandercock P.A.G., Gibson L.M., Liu M., 2009                                                                                                                                                                                                                                      |                                                   |                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
|                                                                                                                          | 1.KO Sandercock P.A.G., Counsell C., Kane E.J., 2015                                                                                                                                                                                                                                   |                                                   |                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
|                                                                                                                          | 1.CO Counsell C., Sandercock P., 2002<br>2.CO Sandercock P., Gubitz G., Counsell C., 2004<br>3.CO Hankey G.J., Sandercock P. та ін., 2005<br>4.CO Guedes L.C., Ferro J.M. та ін., 2008<br>5.CO i MA Geeganage C.M., Sprigg N. та ін., 2013<br>6.KO Sandercock P.A.G., Leong T.S., 2017 |                                                   |                                | 1.KO Bruins Slot KMH, Berge E., 2013<br>2.KO Salazar C.A., del Aguila D., Cordova E.G., 2014<br>3.MA Katsanos A.H., Mavridis D., Parissis J. та ін.,<br>2016<br>4.MA Bajaj N.S., Kalra R., Patel N., 2016 |                                                                |
| 1.CO, Bath P., Leonardi-<br>Bee J., Bath F., 2002                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1.CO, Bath P., Leonardi-<br>Bee J., Bath F., 2002 |                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
| 1.CO Hart R.G., Palacio S., Pearce L.A., 2002                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                   | 1.CO Hart R.G. та ін.,<br>2002 |                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
|                                                                                                                          | 1.CO Jani V.B., Saed A.,<br>2014                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.CO Bath P.M., Iddenden R., Bath F.J., 2000      |                                | 1.KO Aguilar M.I., Hart<br>R., 2005                                                                                                                                                                       |                                                                |
|                                                                                                                          | 1.CO Shorr A.F., Jackson W.L., Shemer J.H., Moores<br>L.K., 2008                                                                                                                                                                                                                       |                                                   |                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
| 1.KO Aguilar M.I., Hart<br>R. та ін., 2007                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                   |                                | 1.KO Aguilar M.I., Hart<br>R. та ін., 2007                                                                                                                                                                |                                                                |

Рис. 6.3 Систематизація доказових джерел за видом антитромботичного засобу

Систематизація даних здійснювалася за такими критеріями: вид антитромботичного ЛЗ (АК: нефракціонований гепарин (НГ), низькомолекулярні гепарини (НМГ), гепариноїди, пероральні АК (антагоністи вітаміну К (АБК)



(варфарин, фенілін тощо), інгібітори тромбіну (ксімелатран, дабігатран) чи фактора згортання крові Ха (бетриксабан, дарексабан, фондапаринукс, ривароксабан, апіксабан, едоксабан, ідрапаринукс) та АА (як ЛЗ порівняння), дозування ЛЗ тощо.

Як видно з даних рис. 6.3, більшість КО, СО та МА були присвячені аналізу доказових даних щодо ефективності та безпеки використання НГ, НМГ та гепариноідів при гострому ІІ.

Ці АК у вигляді парентеральних лікарських форм застосовують для профілактики та лікування гострих тромбоемболічних розладів, в той час як пероральні ЛЗ – для тривалої антикоагуляції [466].

Упродовж десятків років єдиними доступними пероральними АК були АВК, зокрема, варфарин. Цей ЛЗ застосовується та є ефективним для лікування і профілактики ТГВ і емболії легеневої артерії; вторинної профілактики ІМ і профілактики тромбоемболічних ускладнень (інсульт або системна емболія) після ІМ; профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП, ураженнями серцевих клапанів або з протезованими клапанами серця; профілактики ТІА та інсульту [467].

Використання АВК потребує жорсткого дотримання режиму дозування та регулярного лабораторного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на рівні 2,0 – 3,0 [468]. Крім того, повільне досягнення антикоагулянтного ефекту, взаємодія із багатьма ЛЗ та компонентами їжі, вузьке терапевтичне вікно, генетична резистентність до його антикоагулянтного ефекту в деяких осіб обмежують використання АВК [468, 469]. Тому сьогодні активно досліджуються прямі пероральні АК (ПрОАК), що не є антагоністами вітаміну К – інгібітори тромбіну (дабігатран) та фактору згортання крові Ха (фондапаринукс, ривароксабан, апіксабан, едоксабан). Результати таких досліджень відображені у доказових джерелах, які ми аналізували.

У РКД ефективність АК оцінювали за такими показниками, як вплив на смертність, частоту повторних інсультів, запобігання ТГВ та симптомних легневих емболій; а безпечність – за частотою виникнення ВЧК, ВМК та екстракраніальних крововиливів (ЕКК) [470].

Результати систематизації доказових даних щодо застосування АК при гострому ІІ представлені в табл. 6.12.

*Вплив на смертність чи інвалідність.* Як видно з даних табл. 6.12, АК не мають жодних переваг перед антитромбоцитарними засобами у зниженні смертності та залежності. У порівнянні з АСК АК асоціювалися з певним збільшенням числа смертей наприкінці спостереження [472].

Таблиця 6.12

### Систематизація доказових даних щодо застосування АК при гострому ІІ

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік   | К-сть досліджень та учасників, (n) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2                                                    | 3                                  |
| НМГ, гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CO, Bath P. M., Iddenden R., Bath F. J., 2000 [471]. | 11 РКД,<br>n = 3048 учасників      |
| <b>Результати.</b> Застосування НМГ значно зменшило ТГВ (ВШ 0,27; 95 % ДІ: 0,08 – 0,96) і симптомну легеневу емболію (ВШ 0,34; 95 % ДІ: 0,17 – 0,69) та збільшило кількість ЕКК (ВШ 2,17; 95 % ДІ: 1,10 – 4,28) і незначно збільшило кількість симптомних ВЧК (ВШ 1,77; 95 % ДІ: 0,95 – 3,31).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |                                    |
| НГ, НМГ, АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | КО, Berge E., Sandercock P. A. G., 2002 [472].       | 4 РКД,<br>n = 16 558 учасників     |
| <b>Результати.</b> АК не перевершували АСК у зниженні смертності або залежності (ВШ 1,07; 95 % ДІ: 0,98 – 1,15), асоціювалися з певним збільшенням числа смертей наприкінці спостереження (ВШ 1,10; 95 % ДІ: 1,01 – 1,29), значним підвищенням ризиком симптомних ВЧК (ВШ 2,35; 95 % ДІ: 1,49 – 3,46) і незначним – будь-якого інсульту (ВШ 1,20; 95 % ДІ: 0,99 – 1,46). Ці нейтральні чи несприятливі ефекти переважали невеликий, але суттєвий вплив на симптомний ТГВ (ВШ 1,20; 95 % ДІ: 0,07– 0,58)                                                                                                                                                                                                            |                                                      |                                    |
| НГ, НМГ, гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CO, Counsell C., Sandercock P., 2002 [473].          | 5 РКД,<br>n = 705 учасників        |
| <b>Результати.</b> НМГ або гепариноїди перевершують НГ щодо зниження частоти виникнення ТГВ (ВШ 0,52; 95 % ДІ: 0,56 – 0,79), що спостерігався у 13 % і 22 % пацієнтів, які приймали НМГ і НГ відповідно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                      |                                    |
| НМГ, АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | CO, Bath P., Leonardi-Bee J., Bath F., 2002 [474].   | 2 РКД,<br>n = 1933 пацієнтів       |
| <b>Результати.</b> На відміну від АСК лікування НМГ значно знизило симптомну венозну тромбоемболію (ВШ 0,29; 95 % ДІ: 0,12 – 0,66) і збільшило кількість великих ЕКК (ВШ 2,57; 95 % ДІ: 1,01 – 6,52) та незначно підвищило смертність (ВШ 1,35; 95 % ДІ: 0,87 – 2,08) і симптомні ВЧК (ВШ 1,82; 95 % ДІ: 0,68 – 4,87), котрі виникали значно частіше у пацієнтів, яких лікували НМГ упродовж 24 год. після початку інсульту (ВШ 4,26; 95 % ДІ: 1,04 – 17,4). Повторний інсульт (ВШ 1,24; 95 % ДІ: 0,79 – 1,94), погіршення під час лікування (ВШ 1,13; 95 % ДІ: 0,85 – 1,50) та смертність (ВШ 1,00; 95 % ДІ: 0,77 – 1,30) або залежність (ВШ 1,03; 95 % ДІ: 0,85 – 1,25) не відрізнялися у двох групах пацієнтів. |                                                      |                                    |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2                                                                              | 3                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| НГ, НМГ,<br>гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CO, Sandercock P., Gubitz G.,<br>Counsell C., 2004 [475].                      | 22 РКД,<br>n = 23 577 учасників                            |
| <b>Результати.</b> АК не зменшували смертність від усіх причин при гострому ІІ (ВШ 1,05; 95 % ДІ: 0,98 – 1,12) (9 РКД, 22570 хворих), проте дещо зменшували повторні ІІ (ВШ 0,76; 95 % ДІ: 0,65 – 0,88) та запобігали легенеvim емболіям (ВШ 0,60; 95 % ДІ: 0,44 – 0,81) на фоні збільшення кількості симптомних ВЧК (ВШ 2,52; 95 % ДІ: 1,92 – 3,30) та ЕКК (ВШ 2,99; 95% ДІ: 2,2 – 3,99)                                                                                                                    |                                                                                |                                                            |
| НГ, НМГ,<br>гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CO, Hankey G. J., Sandercock P.,<br>Counsell C., Stobbs S. L., 2005<br>[476].  | 6 РКД,<br>n = 740 учасників                                |
| <b>Результати.</b> Лікування НМГ або гепариноїдами після гострого ІІ суттєво зменшує виникнення ТГВ у порівнянні з НГ (ВШ 0,52; 95 % ДІ: 0,56 – 0,79). Проте кількість інших важливих подій (емболія легень, смерть, ЕКК, ВЧК) була занадто малою, щоб забезпечити надійну оцінку більш важливих переваг та ризиків. Даних про повторний інсульт або функціональні результати не було.                                                                                                                       |                                                                                |                                                            |
| АСК, НГ, НМГ,<br>гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MA, Paciaroni M., Agnelli G.,<br>Micheli S., Caso V., 2007 [477].              | 7 РКД,<br>n = 4624 учасники                                |
| <b>Результати.</b> У пацієнтів з гострим кардіоемболічним інсультом АК незначно знижували повторний ІІ протягом 7 – 14 днів (3,0 % проти 4,9 %, ВШ 0,68; 95 % ДІ: 0,44 – 1,06, p = 0,09), значно збільшували кількість симптомних ВЧК (2,5 % проти 0,7 %, ВШ 2,89; 95 % ДІ: 1,19 – 7,01, p = 0,02). Порівняно з іншими методами лікування (АСК чи плацебо) спостерігалася незначна різниця в смертності чи інвалідності в кінці спостереження (73,5 % проти 73,8 %, ВШ 1,01; 95 % ДІ: 0,82 – 1,24; p = 0,9). |                                                                                |                                                            |
| НГ, НМГ,<br>гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CO, Guedes L. C., Ferro J. M.,<br>2008 [478].                                  | 8 РКД, n = 4492<br>учасників (без<br>дослідження Fiss bis) |
| <b>Результати.</b> Негайна антикоагулянтна терапія при ІІ імовірно кардіоемболічного походження у порівнянні з її відсутністю значно збільшувала кількість симптомних та безсимптомних ВМК (ВШ 1,72; 95 % ДІ: 1,17 – 2,54). При цьому вона дещо зменшувала кількість повторних інсультів (ВШ 0,64; 95 % ДІ: 0,47 – 0,88)                                                                                                                                                                                     |                                                                                |                                                            |
| НГ, НМГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CO, Shorr A. F., Jackson W. L.,<br>Sherner J. H., Moores L. K., 2008<br>[479]. | 3 РКД,<br>n = 2028 учасників                               |
| <b>Результати.</b> Використання НМГ було пов'язане із значним зменшенням кількості ТГВ (ВШ 0,54; 95 % ДІ 0,41 – 0,70, p < 0,001), зменшенням кількості легеневих емболій (ВШ 0,26; 95 % ДІ: 0,07 – 0,95; p = 0,042) за відсутності різниці в кількості ВЧК або смертності залежно від типу антитромботичного ЛЗ.                                                                                                                                                                                             |                                                                                |                                                            |
| НГ, НМГ,<br>гепариноїди,<br>АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CO, Whiteley W.N., Adams H. P.<br>Jr., Bath P. M. W. та ін., 2013 [480].       | 5 РКД,<br>n = 22 655 учасників                             |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2                                                          | 3                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Результати.</b> Через 14 днів після початку лікування у 3,6 % пацієнтів виникали повторні ІІ, майже однакова кількість ЕКК та ВЧК (0,9 % і 0,8 % відповідно). Близько двох третин хворих померли або були залежними під час кінцевого спостереження (58,4 %). Пацієнти, яким призначали АК, мали абсолютне підвищення ризику геморагічних явищ на 1,6 % та зниження ризику тромботичних подій на 1,4 % порівняно з тими, яким призначали АСК чи плацебо. Для низьких доз гепарину порівняно з АСК або плацебо ці цифри становили 0,5 % та 1,4 % відповідно. |                                                            |                                 |
| НГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CO, Jani V.B., Saed A., Mohindroo T. та ін., 2014 [481].   | 33 РКД,<br>n = 957 пацієнтів    |
| <b>Результати.</b> Інтрапроцедурне введення гепарину при ендоваскулярному лікуванні хворих на ІІ. Рівень сприятливих результатів у проміжку часу 1 – 3 місяці був значно вищим у пацієнтів, які не отримували гепарин у порівнянні з тими, хто його отримував (305/472 проти 264/485, p = 0,001), при цьому смертність була значно нижчою у тих, хто не отримував ЛЗ (107/472 проти 141/485, p = 0,02). Кількість симптомних ВМК не відрізнялася в обох групах хворих (80/485 проти 60/472, p = 0,09).                                                         |                                                            |                                 |
| НГ, НМГ, гепариноїди, антагоністи вітаміну К, інгібітори тромбіну                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | КО, Sandercock P.A.G., Counsell C., Kane E.J., 2015 [482]. | 24 РКД,<br>n = 23 748 учасників |
| <b>Результати.</b> Призначення АК упродовж перших 14 днів після початку інсульту не зменшило смертність з усіх причин (ВШ 1,05; 95 % ДІ: 0,98 – 1,12 ) (11 РКД, n = 22 776), але знизило частоту повторних ІІ (ВШ 0,76; 95 % ДІ: 0,65 – 0,88) і симптоми легеневої емболії (ВШ 0,60; 95 % ДІ: 0,44 – 0,81) та збільшило симптомні ВЧК (ВШ 2,55; 95 % ДІ: 1,95 – 3,33) та ЕКК (ВШ 2,99; 95 % ДІ: 2,24 – 3,99).                                                                                                                                                  |                                                            |                                 |
| НГ, НМГ, гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | КО, Sandercock P.A.G., Leong T.S., 2017 [483].             | 9 РКД,<br>n = 3137 учасників    |
| <b>Результати.</b> У порівнянні із НГ, не було доказів впливу НМГ чи гепариноїдів на смерть з усіх причин (ВШ 1,06; 95 % ДІ: 0,78 – 1,47) (8 РКД, 3102 учасників, низька якість доказів). Лікування НМГ або гепариноїдами пов'язане із значним зменшенням ТГВ у порівнянні із НГ (ВШ 0,55; 95 % ДІ: 0,44 – 0,70) (7 РКД, 2585 учасників, низька якість доказів).                                                                                                                                                                                               |                                                            |                                 |

Не було жодних доказів того, що АКТ зменшує смертність від усіх причин при гострому ІІ [475, 482]. У пацієнтів з гострим кардіоемболічним інсультом при застосуванні АК порівняно з іншими методами лікування спостерігалася незначна різниця в смертності чи інвалідності в кінці спостереження [477]. У порівнянні із НГ, не було ніяких доказів впливу НМГ чи гепариноїдів на смертність від усіх причин [483]. Інтрапроцедурне застосування гепарину під час ендоваскулярного

лікування пацієнтів з гострим ІІ пов'язане з вищими показниками смертності та нижчими показниками сприятливих результатів через 1 – 3 місяці [481].

*Частота повторних інсультів.* Висновки низки КО, СО та МА засвідчують, що АКТ дещо зменшує частоту повторних ІІ [475, 477, 478, 482].

*Симптомна легенева емболія.* Застосування АК призводило до зменшення частоти виникнення емболії легень [471, 475, 479, 482].

*ВЧК, ЕКК та ВМК крововиливи.* АКТ у пацієнтів з гострим ІІ збільшувала кількість ВЧК, ЕКК чи ВМК крововиливів [471, 472, 474, 475, 477, 478, 480, 482].

*Тромбоз глибоких вен.* Лікування НМГ або гепариноїдами пов'язане із значним зменшенням ТГВ [471]. Автори усіх КО та СО сходяться на думці, що вказані АК перевершують у цьому випадку НГ [473, 476, 479, 483].

У пацієнтів з імовірним кардіоемболічним інсультом не спостерігали жодних переваг НМГ порівняно з АСК. Тому НМГ не повинні застосовуватись замість АСК при лікуванні пацієнтів з гострим ІІ, у тому числі з імовірним кардіоемболічним інсультом [474]. Як констатують Whiteley W.N. та ін. (2013), автори не змогли встановити цілеспрямований підхід до вибору пацієнтів, які отримали б вигоду від ранньої АКТ при гострому ІІ. Відтак, необхідно переглянути рекомендації щодо рутинного або селективного використання гепаринів при інсульті [480]. Рання АКТ не пов'язана з чистою короткостроковою або довготривалою перевагою у людей з гострим ІІ. Одержані дані не підтримують планомірне використання будь-яких наявних у даний час АК при гострому ІІ [475, 482].

Як видно з даних табл. 6.13, вищі дози АК у порівнянні з низькими дозами збільшують ризик ВМК чи ВЧК та не поліпшують загальний результат лікування пацієнтів з гострим ІІ [481, 484]. Якщо АК все ж застосовуються для лікування гострого ІІ, доза повинна бути максимально низькою [484].

СО та МА Geeganage C.M. та ін. (2013) присвячений вивченню балансу між профілактикою симптомних емболій легеневої артерії та виникненням симптомних ВМК при застосуванні низьких доз гепаринів у пацієнтів з гострим ІІ. Виявлено, що для НГ та гепариноїдів співвідношення було майже однаковим, тоді

як НМГ збільшували симптомні ВМК більше, ніж вони зменшували симптомні емболії легеневої артерії у пацієнтів з недавнім ІІ. Тому їх рутинне застосування не рекомендоване [485].

Таблиця 6.13

**Систематизація доказових даних щодо впливу дозування АК  
на результати лікування**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                     | К-сть досліджень та учасників, (n) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| НГ, НМГ, гепариноїди, інгібітори тромбіну                                                                                                                                                                                                                                                                        | CO, Gubitz G.J., Sandercock P.A.G., Counsell C.E., 2000 [484].         | 4 РКД,<br>n = 10 543 пацієнтів     |
| <b>Результати.</b> У порівнянні з низькими, вищі дози всіх типів АК значно підвищили ймовірність симптомного ВЧК (ВШ 2,21; 95 % ДІ: 1,59 – 3,06), не зменшили ризику повторного інсульту (ВШ 1,21; 95 % ДІ: 0,96 – 1,53), а також смертності від усіх причин (ВШ 1,04; 95 % ДІ: 0,95 – 1,14).                    |                                                                        |                                    |
| НГ, НМГ, гепариноїди (низькі дози)                                                                                                                                                                                                                                                                               | CO, MA, Geeganage C.M., Sprigg N., Bath M.W., Bath P.M.W., 2013 [485]. | 15 РКД                             |
| <b>Результати.</b> Співвідношення симптомного ВМК до симптомної емболії легеневої артерії збільшувалося у пацієнтів, яким застосовували НМГ (ВР 2,1; 95 % ДІ: 1,03 – 4,28), але було приблизно однаковим у групі, що приймала гепариноїди (ВР 1,27; 95 % ДІ: 0,31 – 5,17) та НГ (ВР 0,99; 95 % ДІ: 0,65 – 1,52). |                                                                        |                                    |
| НГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CO, Jani V.B., Saed A., Mohindroo T. та ін., 2014 [481].               | 33 РКД,<br>n = 957 пацієнтів       |
| <b>Результати.</b> Серед пацієнтів, яким проводили ендovasкулярне лікування та вводили інтрапроцедурно гепарин, кількість симптомних ВМК була значно вищою у тих, хто отримував високу дозу гепарину в порівнянні з низькими дозами (55/257 проти 25/228, p = 0,001).                                            |                                                                        |                                    |

Далі нами систематизовано дані доказової медицини щодо використання АК з метою вторинної профілактики ІІ (табл. 6.14).

У порівнянні з контролем, не було ніяких даних про користь від тривалої АКТ з метою запобігання рецидиву передбачуваного некардіоемболічного ІІ або ТІА, проте існував значний ризик розвитку крововиливів [486].

Для вторинної профілактики повторних ІІ після ТІА або малого інсульту ймовірно артеріального походження є достатні докази того, що АВК у будь-якій

дозі не є ефективнішими, ніж АТТ, і що антикоагуляція середньої та високої інтенсивності призводить до значного збільшення ускладнень у вигляді великих крововиливів [487].

Таблиця 6.14

**Систематизація доказових даних щодо застосування АК  
з метою вторинної профілактики ІІ**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Вид доказового джерела<br>(КО, СО чи МА),<br>автори, рік        | К-сть досліджень та<br>учасників, (n) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| АСК, АВК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | КО, Algra A., De Schryver ELLM, van Gijn J. та ін., 2006 [487]. | 8 РКД,<br>n = 5762 учасники           |
| <p><b>Результати.</b> Після ТІА або малого ІІ ймовірно артеріального походження АК (будь-якої інтенсивності) не є ефективнішими для профілактики рецидивів ІІ, ніж АТТ (антикоагуляція середньої інтенсивності: ВР 0,80; 95 % ДІ: 0,56 – 1,14; антикоагуляція високої інтенсивності : ВР 1,02; 95 % ДІ: 0,49 – 2,13). Не було жодних доказів того, що АКТ низької інтенсивності підвищує ризик крововиливів порівняно з лікуванням АА: ВР 1,27; 95 % ДІ: 0,79 – 2,03). АКТ середньої та високої інтенсивності АВК не була безпечною, оскільки призводила до більш високого ризику виникнення великих крововиливів (антикоагуляція середньої інтенсивності: ВР 1,93; 95 % ДІ: 1,27 – 2,94; антикоагуляція високої інтенсивності: ВР 9,0; 9 5% ДІ: 3,9 – 21).</p> |                                                                 |                                       |
| НГ, НМГ, гепариніди, варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | КО, Sandercock P.A.G., Gibson L.M., Liu M., 2009 [486].         | 11 РКД,<br>n = 2487 учасників         |
| <p><b>Результати.</b> Після першого ІІ або ТІА не було виявлено впливу АКТ на ризик рецидиву передбачуваного некардіоемболічного ІІ (ВШ 0,85; 95 % ДІ: 0,66 – 1,09). Не було також ніяких доказів впливу АКТ на зниження ризику смертності. Смертність від будь-яких причин (ВШ 0,95; 95 % ДІ: 0,73 – 1,24) та смертність від судинних причин (ВШ 0,86; 95 % ДІ: 0,66 – 1,13) істотно не відрізнялися між лікуванням та контролем. Проте АК збільшували кількість смертельних ВЧК (ВШ 2,54; 95 % ДІ 1,19 – 5,45) та великих ЕКК (ВШ 3,43; 95 % ДІ: 1,94 – 6,08).</p>                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                       |

Як констатується у вітчизняних медико-технологічних документах 2012 р., лікування прямими АК при гострому ІІ (НГ, НМГ або гепариніди) не зменшує ризик ані повторних інсультів, ані його прогресування, а також пов'язане зі значним підвищенням частоти геморагічних ускладнень (розвиток ВЧК, ЕКК та ВМК). Не поліпшує результатів інсульту також лікування АК у великих дозах.

Проте використання АК у профілактичних дозах після ІІ у хворих, які не ходять, дозволяє знизити ризик ТГВ та симптомних легеневих емболій. Якщо немає спеціальних показань (наприклад, тромбоемболія легеневої артерії), при ІІ не рекомендується використання лікувальних доз АК. З огляду на сказане вище при гострому ІІ застосування АК не повинно бути рутинним [43, 51]. Разом з тим, ці дані доказової медицини лягли в основу нових (2018, 2019) рекомендацій Американських асоціацій серця та інсульту (American Heart Association/American Stroke Association, АНА/АSА). У них йдеться зокрема, про те, що при гострому ІІ екстрене лікування АК з метою запобігання раннього рецидиву інсульту, припинення погіршення неврологічних симптомів або покращення результатів після лікування не рекомендується. На даний час користь аргатробану, дабігатрану або іншого інгібітору тромбіну, а також користь та безпека інгібіторів фактору згортання крові Ха для лікування пацієнтів з ІІ встановлені недостатньо, тому необхідні подальші дослідження. Крім того також вказується, що перевага профілактичного підшкірного введення НГ або НМГ з метою профілактики ТГВ у знерухомлених пацієнтів з гострим ІІ недостатньо встановлена. Під час проведення антикоагулянтної терапії переваги одного над одним НГ або НМГ не встановлені [113, 143].

Сьогодні вагомого значення набуває питання первинної та вторинної профілактики інсульту у хворих з ФП, адже у них частота розвитку інсульту збільшується у 5 разів, а кожен п'ятий інсульт розвивається на тлі цієї аритмії. У хворих на ФП ІІ часто фатальні, призводять до вираженішої інвалідизації та рецидивують частіше, ніж у хворих на інсульт іншої природи. Ризик смерті від інсульту, обумовленого ФП, удвічі більший, а вартість лікування такого пацієнта зростає у 1,5 рази [488]. Одним із методів профілактики ускладнень при ФП є антитромботична терапія.

Як видно з даних табл. 6.15, лікування варфарином значно знижувало частоту виникнення інсульту, інвалідизації або смертельного інсульту і смертності у пацієнтів з неклапанною ФП. Збільшення ВЧК чи ЕКК було незначним.



Таблиця 6.15

**Систематизація даних щодо використання АК  
у хворих з ФП з метою первинної та вторинної профілактики інсультів**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік    | К-сть досліджень та учасників, (n) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2                                                     | 3                                  |
| АСК, НГ, гепариноїди                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | СО, Hart R. G., Palacio S., Pearce L. A., 2002 [489]. | 3 РКД,<br>n = 5029 пацієнтів       |
| <b>Результати.</b> У хворих з ФП незначне зменшення раннього повторного інсульту було пов'язане з використанням АСК, а не НГ чи гепариноїду. Її застосування призвело до зменшення ВР на 21 % (95% ДІ: - 5 – 41). При цьому для її спостерігалось зменшення ВР на 30 % (95% ДІ: від - 4 – 53), а частота ГІ була майже однаковою (ВР 1,0).                                                                                                                                                                  |                                                       |                                    |
| Варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | КО, Saxena R., Koudstaal P. J., 2004 [490].           | 2 КД,<br>n = 485 пацієнтів         |
| <b>Результати.</b> У пацієнтів з ФП неревматичного походження та інсультом або ТІА в анамнезі АК зменшували шанси повторного інсульту на дві третини (ВШ 0,36; 95 % ДІ: 0,22 – 0,58), судинних подій – майже вдвічі (ВШ 0,55; 95 % ДІ: 0,37 – 0,82). Проте збільшувалась частота великих ЕКК (ВШ 4,32; 95 % ДІ: 1,55 – 12,10).                                                                                                                                                                              |                                                       |                                    |
| Варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | КО, Aguilar M. I., Hart R., 2005 [491].               | 5 РКД,<br>n = 2313 учасників       |
| <b>Результати.</b> Застосування варфарину у хворих з неклапанною ФП було пов'язане з великим, статистично достовірним зниженням усіх інсультів (ВШ 0,39; 95 % ДІ: 0,26 – 0,59), ІІ (ВШ 0,34; 95 % ДІ: 0,23 – 0,52), інвалідності або фатального інсульту (ВШ 0,47; 95 % ДІ: 0,28 – 0,80), смертності (ВШ 0,69; 95 % ДІ: 0,50 – 0,94) та комбінованої кінцевої точки (всі інсульти, ІМ або судинна смертність) (ВШ 0,56; 95 % ДІ: 0,42 – 0,76). Терапія варфарином підвищувала частоту ВЧК та ЕКК не значно. |                                                       |                                    |
| АСК, варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | КО, Aguilar M. I., Hart R., Pearce L. A., 2007 [492]. | 8 РКД,<br>n = 9 598 пацієнтів      |
| <b>Результати.</b> У хворих з неклапанною ФП без попереднього інсульту або ТІА пероральні АК були пов'язані з меншим ризиком інсульту (ВШ 0,68; 95 % ДІ: 0,54 – 0,85), ІІ (ВШ 0,53; 95 % ДІ: 0,41 – 0,68) та системних емболій (ВШ 0,48; 95 % ДІ: 0,25 – 0,90). Смертність від усіх причин (ВШ 0,99; 95 % ДІ: 0,83 – 1,18) була подібною в обох групах. Кількість ВЧК (ВШ 1,98; 95 % ДІ: 1,20 – 3,28) була більшою у групі, яка лікувалась пероральним АК.                                                  |                                                       |                                    |
| Інгібітори фактору згортання крові Ха, варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | КО, Bruins Slot КМН, Berge E., 2013 [493].            | 10 РКД,<br>n = 42 084 учасники     |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2                                                                | 3                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Результати.</b> У хворих з ФП лікування інгібіторами фактору згортання крові Ха суттєво зменшило кількість ІІ та ГІ (ВШ 0,78; 95 % ДІ: 0,69 – 0,89) та кількість системних емболічних подій (ВШ 0,53; 95 % ДІ: 0,32 – 0,87). Лікування інгібітором фактору згортання крові Ха суттєво зменшило кількість великих крововиливів у порівнянні з варфарином (ВШ 0,89, 95 % ДІ від 0,81 до 0,98). Проте результати не були статистично значущими. Також лікування інгібітором фактору згортання крові Ха суттєво знизило ризик ВЧК у порівнянні з варфарином (ВШ 0,56; 95 % ДІ: 0,45 – 0,70). |                                                                  |                                |
| Інгібітори тромбіну, варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | КО, Salazar C. A., del Aguila D., Cordova E. G., 2014 [494].     | 8 РКД,<br>n = 27 557 учасників |
| <b>Результати.</b> У пацієнтів з неклапанною ФП частота судинної смертності та ішемічних подій не відрізнялися у групах інгібіторів тромбіну і варфарину (ВШ 0,94; 95 % ДІ: 0,85 – 1,05). Дабігатран у дозі 150 мг двічі на день був кращим за варфарин у зменшенні ішемічних подій і судинної смертності (ВШ 0,86; 95 % ДІ: 0,75 – 0,99). Фатальних та нефатальних великих крововиливів, включаючи ГІ, було менше у групі, яка приймала інгібітори тромбіну (ВШ 0,87; 95 % ДІ: 0,78 – 0,97). Смертність від усіх причин була однаковою в обох групах (ВШ 0,91; 95 % ДІ: 0,83 – 1,01).      |                                                                  |                                |
| Інгібітори тромбіну чи фактору згортання крові Ха, варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | МА, Katsanos A. H., Mavridis D., Parissis J. та ін., 2016 [495]. | 4 РКД,<br>n = 15 240 учасників |
| <b>Результати.</b> Використання дабігатрану при вторинній профілактиці ІІ у хворих з неклапанною ФП пов'язане із суттєво меншим ризиком виникнення ГІ порівняно з ривароксабаном (ВР 0,28; 95 % ДІ: 0,11 – 0,75). Разом з тим, ривароксабан викликає менше серйозних шлунково-кишкових кровотеч в порівнянні з дабігатраном (ВР 0,14; 95 % ДІ: 0,03 – 0,74).                                                                                                                                                                                                                                |                                                                  |                                |
| Інгібітори тромбіну чи фактору згортання крові Ха, варфарин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | МА, Bajaj N.S., Kalra R., Patel N., 2016 [496].                  | 6 РКД,<br>n = 59 627 учасників |
| <b>Результати.</b> У хворих з неклапанною ФП ПрОАК порівняно з антагоністами вітаміну К є однаково ефективними для профілактики ІІ (для апіксабану: ВШ 0,92; 95 % ДІ: 0,15 – 5,48; дабігатрану: ВШ 0,77; 95 % ДІ: 0,13 – 4,61; едоксабану: ВШ 1,0; 95 % ДІ: 0,17 – 5,96; ривароксабану: ВШ 0,93; 95 % ДІ: 0,16 – 5,52). Але ці ЛЗ мають різні профілі безпеки. Дабігатран в дозі 150 мг двічі на день мав найбільшу ймовірність (~ 29 %) бути найкращою стратегією для запобігання розвитку ІІ.                                                                                             |                                                                  |                                |

Автори КО вказують, що первинна профілактика інсульту варфарином у хворих на ФП щорічно дала б можливість попередити близько 25 інсультів та близько 12 інвалідностей або фатальних інсультів на кожні 1000 пацієнтів. Приймання варфарину у хворих з неклапанною ФП зменшує частоту розвитку інсульту приблизно на третину більше ніж АТТ [491].

Якщо ж порівнювати варфарин та АСК, то пероральні АК пов'язані з меншим ризиком інсульту, ІІ та системних емболій. Натомість смертність від усіх причин була подібною в обох групах, а кількість ВЧК була більшою у групі, яка лікувалась пероральним АК [492].

Інгібітори фактору згортання крові Ха значно зменшували кількість інсультів та системних емболічних подій у порівнянні з варфарином у пацієнтів з ФП. Вони також зменшували кількість великих крововиливів та ВЧК в порівнянні з варфарином, хоча доказ зменшення великих крововиливів не є статистично значущим. Як констатували автори, на момент дослідження не було доказів, щоб визначити, який інгібітор фактору згортання крові Ха є більш ефективним та більш безпечним для тривалого лікування пацієнтів з ФП, оскільки такі дослідження на той момент не проводилися [493].

ПрОАК (прямі інгібітори тромбіну чи фактору згортання крові Ха) є такими ж ефективними для профілактики ІІ, як і АВК і лише доза дабігатрану 150 мг двічі на день виявилася кращою, ніж варфарин [494, 496]. Використання прямих інгібіторів тромбіну призводило до виникнення меншої кількості важких геморагічних подій, включаючи ГІ. Смертність від усіх причин була однаковою в обох групах [494].

У лютому 2020 р. опубліковано результати РКД DATAS II (Dabigatran Treatment of Acute Stroke II), в якому досліджувалась безпека ранньої антикоагуляції дабігатраном порівняно з АСК у пацієнтів з гострим малим некардіоемболічним ІІ або ТІА. Автори дійшли висновку, що ризик розвитку симптоматичної геморагічної трансформації при застосуванні дабігатрану є подібним до АСК [497].

Щодо *вторинної профілактики інсультів* у хворих з ФП, то у 2002 р. у SO Hart R.G. та ін. констатували, що НГ та гепариноїди не продемонстрували зниження частоти раннього повторного інсульту у хворих з ФП. Таке зниження продемонструвала АСК. Тому доцільним антитромботичним лікуванням автори вважали раннє використання АСК та подальшу довготривалу вторинну профілактику варфарином [489].

Уже в 2004 р. в КО Saxena R. та ін. було вказано, що у пацієнтів з ФП неревматичного походження та інсультом або ТІА в анамнезі АК зменшували шанси повторного інсульту на дві третини, судинних подій – майже вдвічі, проте збільшувалась частота великих ЕКК [490].

Як констатували автори МА Katsanos A.H. та ін. (2016), три ПрОАК (апіксабан, дабігатран, ривароксабан) показали відмінності щодо безпеки та ефективності у профілактиці повторних ІІ у хворих з неклапанною ФП. Проте висновки потребують незалежного підтвердження в нових РКД [495].

В оновлених рекомендаціях АНА/ASA (2019) вказується, що для пацієнтів з ІІ, ФП та ІХС користь від використання антитромбоцитарних засобів разом з пероральними АК з метою зниження ризику серцево-судинних чи ЦВП не визначена. Подвійна АТТ є виправданою при нестабільній стенокардії та стентуванні коронарної артерії. Для більшості пацієнтів з гострим ІІ та ФП доцільно призначати пероральну АКТ впродовж 4 – 14 днів після виникнення неврологічних симптомів [113].

Таким чином, вітчизняні медико-технологічні документи потребують оновлення рекомендацій.

### **6.3 Доказова база використання антиагрегантів при ішемічному інсульті**

Антиагрегантну терапію з метою реперфузії тканини мозку застосовують як в гострому періоді ІІ, так і з метою вторинної профілактики. Найважливішим підходом до вибору АА при лікуванні ІІ є орієнтація на дані ДМ. На цьому етапі дослідження проаналізовано та систематизовано дані КО, СО та МА стосовно АТТ при ІІ. Для цього проведено розширений пошук публікацій (КО, СО, МА) щодо АТТ при ІІ в таких БД ДМ, як DORIS [182] та PubMed [183]. Період: липень 2018 р. У дослідження включено 4 КО та 13 СО і МА (повнотекстові огляди або абстракти). Систематизація даних щодо використання АА в гострому періоді інсульту та з метою вторинної профілактики здійснювалася за видом АА та видом

лікування (моно- чи подвійна антиагрегантна терапія тощо) [498].

Відомо, що інгібуючий вплив на агрегацію тромбоцитів (еритроцитів) чинять різні ЛЗ – АСК (найбільш вивчена сьогодні), дипіридамо́л, тиклопі́дин та його дериват клопідогрель, блокатори рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa (ептифібатид, абсіксимаб, тирофібан та ін.), цилостазол, тикагрелор, трифлузал тощо. Результати систематизації доказових даних щодо застосування різних АА при гострому ІІ представлені в табл. 6.16.

Таблиця 6.16

**Систематизація доказових даних  
щодо застосування різних АА при гострому ІІ**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Вид доказового джерела<br>(КО, СО чи МА),<br>автори, рік             | К-сть досліджень та<br>учасників, (n) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2                                                                    | 3                                     |
| АСК, дипіридамо́л, клопідогрель, трифлузал, тиклопі́дин, цилостазол, ептифібатид                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | МА, Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 р. [499]           | 287 РКД, n = 212 000 учасників        |
| <b>Результати.</b> Серед хворих з гострим ІІ серйозні судинні події протягом трьох тижнів виникали на тлі АТТ у 8,2 %, а в групі контролю – у 9,1 % пацієнтів; фатальні та нефатальні великі ЕКК – у 0,97 % і 0,57 %, а повторні фатальні та нефатальні інсульти різної етіології – у 3,49 % та 4,03 % пацієнтів відповідно.                                                                                                                       |                                                                      |                                       |
| Простациклін                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | КО, Bath P.M.W., 2004 р. [500]                                       | 5 КД, n = 191 учасник                 |
| <b>Результати.</b> Смертність протягом чотирьох тижнів у групі, яка приймала простациклін була нижчою, ніж в групі плацебо (ВІШ 0,63; 95 % ДІ: 0,22 – 1,85). В одному дослідженні (n = 32 пацієнти) повідомлялося, що пізня смертність (від 10 до 18 місяців) в обидвох групах становила 50 %. <b>Висновок.</b> Занадто мало пацієнтів вивчались в РКД, щоб зробити висновок щодо впливу лікування простацикліном на виживання людей з гострим ІІ. |                                                                      |                                       |
| АСК, дипіридамо́л, клопідогрель, абсіксимаб, тирофібан, ламіфібан, ксемілофібан, сібафібан, ортофібан, ептифібатид                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | МА, Serebruany V.L., Malinin A.I., Eisert R.M. та ін., 2004 р. [501] | 50 РКД, n = 338 191 учасник           |
| <b>Результати.</b> Лікування низькою дозою АСК (до 100 мг) та дипіридамо́лом пов'язані з найнижчим ризиком кровотечі (3,6 % та 6,7 % відповідно). Найвища частота ускладнень у вигляді кровотеч (44,6 %) була пов'язана з блокаторами рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa. Вищі дози АСК ( $\geq 100$ мг) викликали відносно високу частоту геморагічних подій.                                                                                      |                                                                      |                                       |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                 | 3                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Трифлузал, АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CO, Costa J., Ferro J.M.,<br>Matias-Guiu J. та ін., 2005 р.<br>[133]                                              | 4 РКД, n = 2944<br>учасники  |
| <b>Результати.</b> Не було суттєвої різниці між трифлузалом та АСК у виникненні серйозних судинних подій (нефатальний ішемічний або геморагічний інсульт) (ВШ 1,04; 95 % ДІ 0,87 – 1,23). Разом з тим виявлено істотні відмінності щодо частоти крововиливів, як незначних (ВШ 1,60, 95 % ДІ: 1,31 – 1,95) так і великих (ВШ 2,34; 95 % ДІ: 1,58 – 3,46). Трифлузал асоціювався з меншим ризиком геморагічних ускладнень.                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                   |                              |
| АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | KO, Sandercock P.A.G.,<br>Counsell C., Tseng M.C.,<br>Cecconi E., 2014 р. (оновлення<br>огляду від 1998 р.) [502] | 8 КД, n = 41 483<br>учасники |
| <b>Результати.</b> Виявлено значне зниження смертності або залежності в кінці спостереження у пацієнтів, які приймали АСК (ВШ 0,95; 95 % ДІ: 0,91 – 0,99). АТТ пов'язана з невеликим, але достовірним збільшенням симптомних ВЧК.<br><b>Висновок.</b> Пероральна ААТ АСК у дозі 160 – 300 мг на добу, розпочата протягом 48 годин після появи ІІ, зменшує ризик раннього повторного ІІ без серйозного ризику ранніх геморагічних ускладнень та покращує віддалені результати.                                                                                                                                                                   |                                                                                                                   |                              |
| Абсіксимаб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | KO, Ciccone A., Abraha I.,<br>Santilli I., 2007 р. [503]                                                          | 2 КД, n = 474<br>учасники    |
| <b>Результати.</b> Лікування абсіксимабом пов'язане з незначним зниженням сумарно смертності та функціональної залежності (ВШ 0,79; 95 % ДІ: 0,54 – 1,17). Проте воно призводило до значного збільшення симптомних ВЧК (ВШ 4,13; 95 % ДІ: 0,86 – 19,67). <b>Висновок.</b> На момент дослідження не вистачало доказів РКД щодо ефективності або безпеки терапії блокаторами рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа при гострому ІІ.                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                   |                              |
| Абсіксимаб, тирофібан, АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | KO, Ciccone A., Motto C.,<br>Abraha I. та ін., 2014 р. [504]                                                      | 4 КД, n = 1365<br>учасників  |
| <b>Результати.</b> Лікування будь-яким з блокаторів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа істотно не зменшувало смертність або залежність (ВШ 0,97; 95 % ДІ: 0,77 – 1,22 для порівняння між абсіксимабом і плацебо; ВШ 1,00; 95 % ДІ: 0,52 – 1,92 для порівняння між тирофібаном та аспірином). Абсіксимаб асоціювався із значним збільшенням симптомних ВЧК (ВШ 4,6; 95 % ДІ: 2,01 – 10,54), а тирофібан – ні (ВШ 0,32; 95 % ДІ: 0,03 – 3,19).                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                   |                              |
| Цилостазол, АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MA, Tan L., Margaret B.,<br>Zhang J.H. та ін., 2015 р.<br>[505]                                                   | 9 КД, n = 6328<br>учасників  |
| <b>Результати.</b> Повторний інсульт (геморагічний та ішемічний) при використанні цилостазолу виникав у 5,3 % пацієнтів порівняно з 8,3 % у контрольній групі (відносний ризик (ВР) 0,63; 95 % ДІ: 0,52 – 0,76). ВЧК становили 0,5 % у групі цилостазолу на противагу 1,6 % у контрольній групі (ВР 0,36; 95 % ДІ: 0,21 – 0,63). Постінсультні екстракраніальні кровотечі сталися у 2,4 % пацієнтів з групи цилостазолу на противагу 3,9 % у контрольній групі (ВР 0,62; 95 % ДІ: 0,46 – 0,83). Таким чином, цилостазол окремо або в комбінації з АСК значно зменшує рецидив інсульту, ВЧК та ЕКК у порівнянні з іншими антитромбоцитарними ЛЗ. |                                                                                                                   |                              |

Продовж. табл. 6.16

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2                                                                                   | 3                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Тикагрелор, АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | РКД, Johnston S.C., Amarenco P., Albers G.W. та ін., 2016 р. [Johnston, 2016 (506)] | РКД, n = 13199 учасників |
| <b>Результати.</b> Протягом 90 днів лікування повторний ІІ спостерігався у 5,8 % пацієнтів, які отримували тикагрелор, та у 6,7 % пацієнтів, які отримували АСК (ВР 0,87; 95 % ДІ: 0,76 – 1,00). ВЧК виникали у 0,2 % пацієнтів, які отримували тикагрелор і в 0,3 % пацієнтів, які отримували АСК, а смертельні кровотечі – по 0,1 % пацієнтів у обох групах. |                                                                                     |                          |

Узагальнені доказові дані стосовно ефективності та безпеки використання АТТ при гострому ІІ наведено в табл. 6.17.

Таблиця 6.17

## Ефективність та безпечність АТТ при гострому ІІ

| Ефективність                                                                                                                                                                                                            | Безпечність                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                       | 2                                                                                                                                                                                                             |
| <b>АТТ</b>                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                               |
| Знижує комбінований результат серйозних судинних подій приблизно на 1/4, нефатального інфаркту міокарда на третину, нефатального інсульту на одну чверть і судинну смертність на одну шосту [499]                       | Ризик виникнення ускладнень у вигляді кровотеч. Найвища частота ускладнень у вигляді кровотеч пов'язується з блокаторами рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа [501, 503, 504], невисока – з дипіридамолом [501]. |
| <b>АСК</b>                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                               |
| Значне зниження смертності або залежності в кінці спостереження [502]                                                                                                                                                   | Вищі дози ( $\geq 100$ мг) спричиняють високу частоту ускладнень у вигляді кровотеч [501], лікування низькими дозами (до 100 мг) має невисокий ризик кровотеч [501, 502].                                     |
| <b>Цилостазол окремо або в комбінації з АСК</b>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                               |
| значно зменшує рецидив інсульту у порівнянні з іншими антитромбоцитарними ЛЗ [505].                                                                                                                                     | значно зменшує частоту ВЧК та ЕКК у порівнянні з іншими антитромбоцитарними ЛЗ [505].                                                                                                                         |
| <b>Абсіксимаб</b>                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                               |
| Незначне зниження сумарно смертності та функціональної залежності [503]. Лікування ЛЗ не показало ознак зменшення смертності або інвалідності у тих, хто вижив після ІІ. Ці дані не підтримують звичайного використання | Висока частота ускладнень у вигляді кровотеч [503, 504].                                                                                                                                                      |

| 1                                                                                                                                        | 2                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| блокаторів рецепторів глікопротеїну IIb-IIIa в клінічній практиці [504].                                                                 |                                                                  |
| <b>Тикагрелор</b>                                                                                                                        |                                                                  |
| Не перевершує АСК у зниженні частоти повторних інсультів [506].                                                                          | Безпечність тикагрелору майже на такому ж рівні, як і АСК [506]. |
| <b>Трифлузал</b>                                                                                                                         |                                                                  |
| Не було суттєвої різниці між ним та АСК у виникненні серйозних судинних подій [133].                                                     | Асоціювався з меншим ризиком геморагічних ускладнень [133].      |
| <b>Простациклін</b>                                                                                                                      |                                                                  |
| Занадто мало пацієнтів вивчались в РКД, щоб зробити висновок щодо впливу лікування простацикліном на виживання людей з гострим ІІ [500]. |                                                                  |

Таким чином, препаратом вибору для АТТ в гострому періоді ІІ залишається АСК. Сьогодні існують обмежені дані щодо використання альтернативних антитромбоцитарних агентів при лікуванні гострого ІІ. Однак у хворих, які мають протипоказання до використання АСК, призначення альтернативних АА може бути доцільним [143]. АСК, крім того, забезпечує більшу користь для жінок, ніж чоловіків, у первинній профілактиці ІІ [3, 507].

Ефективність тирофібану та ептіфібатиду не є достатньо достовірною, що потребує подальших клінічних випробувань. Введення інших блокаторів рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, включаючи абсіксимаб, при лікуванні гострого ІІ є потенційно шкідливим і не повинно виконуватись. Тому потрібні подальші дослідження тестування безпеки та ефективності цих препаратів. Для лікування гострого ІІ не рекомендується також тикагрелор. Хоча він може бути розумною альтернативою для пацієнтів, які мають протипоказання до АСК [113, 143, 506].

У табл. 6.18 представлено систематизовані доказові дані щодо застосування АА у вигляді різних видів терапії (моно-, подвійної, претерапії перед тромболізисом) при гострому ІІ.



Таблиця 6.18

**Систематизація доказових даних щодо застосування АА у вигляді різних видів терапії (моно-, подвійної, претерапії перед тромболізисом) при гострому ІІ**

| Назва ЛЗ та вид терапії                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                    | К-сть досліджень та учасників, (n)                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2                                                                     | 3                                                                |
| Моноантиагрегантна (АСК) / подвійна (АСК + дипіридамо́л; АСК + клопидогрель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | СО та МА, Geeganage C. M., Diener H. C., Algra A., 2012 р. [382]      | 12 РКД; n = 3766 учасників                                       |
| <b>Результати.</b> Подвійна терапія значно знижувала рецидив ІІ (3,3 % випадків при подвійній на противагу 5,0 % випадків при моно-агрегантній терапії; ВР 0,67; 95 % ДІ: 0,49 – 0,93). Збільшення кровотеч було незначним (0,9 % при подвійній та 0,4 % при монотерапії; ВР 2,09; 95 % ДІ: 0,86 – 5,06).                                                                                 |                                                                       |                                                                  |
| Моноантиагрегантна (АСК) / подвійна (АСК + клопидогрель) при ТІА або малому ІІ                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | СО, МА, Zhou X., Tian J., Zhu M.Zh. і He C. K., 2017 р. [383]         | 5 РКД; n = 9527 учасників                                        |
| <b>Результати.</b> При ТІА або малому ІІ комбінована порівняно з монотерапією суттєво знижувала частоту рецидивів ІІ (ВШ 0,76; 95 % ДІ: 0,67 – 0,87, p < 0,0001). Крім того, не спостерігалось значного збільшення частоти судинної смертності та ІМ (ВР 1,08; 95 % ДІ: 0,83 – 1,41, p = 0,56) та суттєвої зміни основних геморагічних подій (ВР = 1,55, 95 % ДІ: 0,72 – 3,36, p = 0,26). |                                                                       |                                                                  |
| Абсіксимаб, ептифібатид, низька доза активатора плазміногену (tPA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | СО, Dubey D., Banerjee C., Sawhney A. та ін. , 2014 р. [508]          | 5 РКД; n = 406 учасників                                         |
| <b>Результати.</b> Комбінована терапія пов'язана із суттєвим зниженням частоти симптомних ВЧК (ВШ 0,26; 95 % ДІ: 0,07 – 0,83, p = 0,01) порівняно із стандартною дозою tPA. Не відрізнялися значно у двох групах функціональні результати (ВШ 0,87; 95 % ДІ: 0,59 – 1,30, p = 0,54) та смертність через 90 днів (ВШ 1,16; 95 % ДІ: 0,69 – 1,93, p = 0,60).                                |                                                                       |                                                                  |
| АСК, клопидогрель перед тромболізисом альтеплазою                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | СО та МА G. Tzivgoulis, A. H. Katsanos, R. Zand та ін., 2017 р. [439] | 7 РКД; n = 4376 учасників (з них 33,7 % попередньо приймали АА). |
| <b>Результати.</b> Після пристосування до віку та тяжкості інсульту претерапія АА не асоціювалася з більш високим ризиком ВЧК (ВШ 1,67; 95 % ДІ: 0,75 – 3,72), з 3-місячною функціональною незалежністю (ВШ 0,88; 95 % ДІ: 0,54 – 1,42) або смертністю (ВШ 1,01; 95 % ДІ: 0,55 – 1,86).                                                                                                   |                                                                       |                                                                  |

Подвійна АТТ у порівнянні з монотерапією є безпечною та ефективною щодо зниження рецидиву ІІ у пацієнтів з гострим ІІ або ТІА [382, 383].

Комбінована терапія низькою дозою tPA і блокаторами рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa (абсіксимаб, ептифібатид) порівняно із стандартною дозою tPA пов'язана зі зниженням частоти виникнення симптомних ВЧК [508].

Претерапія АА не пов'язана з більш високим ризиком виникнення симптомних ВЧК та гіршим 3-місячним функціональним результатом у пацієнтів, яким було проведено тромболізис. Тому попереднє використання антитромбоцитарних ЛЗ не слід сприймати як пересторогу для проведення тромболізу чи зниження дози tPA [439].

Результати досліджень подвійної АТТ лягли в основу нових рекомендацій Американських асоціацій серця та інсульту (American Heart Association/American Stroke Association, АНА/АSА (2018)). У них йдеться зокрема, про те, що у хворих, які мали малий ІІ, лікування протягом 21 дня подвійною АТТ (АСК + клопідогрель), яка почалася протягом 24 годин, може бути корисним для ранньої вторинної профілактики інсульту для періоду до 90 днів від появи симптомів [143].

Далі нами проаналізовано та систематизовано доказові дані щодо використання АА у вторинній профілактиці ІІ (табл. 6.19).

*Таблиця 6.19*

**Систематизація доказових даних щодо застосування АА  
з метою вторинної профілактики ІІ**

| <b>Назва ЛЗ</b>                                                                 | <b>Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік</b>  | <b>К-сть досліджень та учасників, (n)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                                        | <b>2</b>                                                   | <b>3</b>                                  |
| АСК, дипіридамо́л, клопідогрель, трифлузал, тиклопідин, цилостазол, ептифібатид | МА, Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 р. [499] | 287 РКД, n = 212 000 учасників            |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2                                                                          | 3                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Результати.</b> Серед хворих, які попередньо мали інсульт або ТІА, серйозні судинні події протягом двох років виникали на тлі лікування АА у 17,8 %, а в групі контролю – у 21,4 % пацієнтів; фатальні та нефатальні великі ЕКК – у групі АТТ в 0,97 %, а в групі контролю – в 0,47 % хворих; повторні фатальні та нефатальні інсульти різної етіології виникали у 10,83 %, а в групі контролю – в 13,55 % пацієнтів. Клопідогрель зменшував кількість серйозних судинних подій на 10 % порівняно з АСК (4 %), тиклопідин – на 12 % (АСК на 7 %).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |                              |
| АСК + клопідогрель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CO, Palacio S., Hart R. G., Pearce L. A. та Benavente O. R., 2012 р. [384] | 12 РКД; n = 90 934 учасників |
| <b>Результати.</b> Не спостерігалось значного збільшення смертності при комбінованій терапії в 4 короткочасних (14 днів – 3 місяці, ВШ 0,93; 95 % ДІ: 0,87 – 0,99) та у 7 довготермінових (> 3 місяців, ВР 0,97; 95 % ДІ: 0,91 – 1,04) РКД. Додавання клопідогрелю до АСК було пов'язане із збільшенням кількості смертельних крововиливів (ВШ 1,35; 95 % ДІ: 0,97 – 1,90) та зменшенням кількості ІМ (ВШ 0,82; 95 % ДІ: 0,74 – 0,91).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                            |                              |
| АСК, клопідогрель, дипіридамо́л, цилостазол                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | MA, Niu P.P., Guo Z.N., Jin H. та ін., 2016 р. [509]                       | 36 РКД; n = 82 144 пацієнтів |
| <b>Результати.</b> Цилостазол у профілактиці серйозних судинних подій значно ефективніший, ніж клопідогрель (ВШ 0,77; 95 % ДІ: 0,60 – 0,98) та низька доза (75 – 162 мг на добу) АСК (ВШ 0,69; 95 % ДІ: 0,55 – 0,86). АСК (50 мг на добу) в поєднанні з дипіридамо́лом (400 мг на добу) і клопідогрель знижують ризик виникнення серйозних судинних подій краще, ніж низькі дози АСК (ВШ 0,84; 95 % ДІ: 0,72 – 0,98 та ВШ 0,86; 95 % ДІ: 0,74 – 1,03 відповідно), проте різниця статистично не значуща. Крім того, низькі дози АСК настільки ж ефективні, як і високі дози (ВШ 0,96; 95 % ДІ: 0,79 – 1,16). Лікування цилостазолом пов'язане зі значно меншим ризиком виникнення кровотеч, ніж більшість інших схем (зокрема, АСК в низькій дозі (75 – 162 мг на добу) (ВШ 0,51; 95 % ДІ: 0,35 – 0,72); АСК 50 мг + дипіридамо́л 400 мг (ВШ 0,62; 95 % ДІ: 0,40 – 0,91). |                                                                            |                              |
| Цилостазол, АСК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MA, Wang W., Zhang L., Liu W. та ін., 2016 р. [510]                        | 30 КД                        |
| <b>Результати.</b> Цилостазол у профілактиці інсультів загалом та геморагічних інсультів ефективніший, ніж АСК (ВШ 0,64; 95 % ДІ: 0,45 – 0,91, ВШ 0,23; 95 % ДІ: 0,08 – 0,58 відповідно). Комбінована терапія цилостазол + АСК у профілактиці фатальних інсультів була ефективнішою, ніж монотерапія цилостазолом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                            |                              |
| Моноантиагрегантна / подвійна терапія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MA, Liu Y., Fei Z., Wang W. та ін., 2016 р. [511]                          | 10 РКД; n = 8969 учасників   |
| <b>Результати.</b> Подвійна АТТ ( $\leq 1$ року) асоціювалася із значним зменшенням повторного ІІ (ВР 0,65; 95 % ДІ: 0,56 – 0,76, $p < 0,00001$ ) у пацієнтів з ІІ або ТІА. Щодо кількості великих кровотеч (ВР 1,44; 95 % ДІ: 0,72 – 2,88, $p = 0,30$ ) та ВЧК (ВР 1,29; 95 % ДІ: 0,56 – 2,93, $p = 0,55$ ), то подвійна АТТ у порівнянні з монотерапією мала аналогічний профіль безпеки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                            |                              |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2                                                                   | 3                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| АСК, клопідогрель,<br>дипіридамол                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CO, Hilkens N.A., Algra<br>A., Diener H.C. та ін.;<br>2017 р. [512] | 6 РКД; n = 43 112<br>учасників |
| <b>Результати.</b> Прогнозований 3-річний ризик серйозних кровотеч становив 4,6 % (95 % ДІ: 4,4 – 4,9 %). Предикторами були: чоловіча стать, куріння, вид АА, результат за модифікованою шкалою Ренкіна $\geq 3$ , попередній інсульт, високий кров'яний тиск, індекс маси тіла, літній вік, азіатська етнічна приналежність та ЦД. Ризик великих кровотеч становив від 2 % у пацієнтів у віці 45 – 54 років без додаткових чинників ризику до більш ніж 10 % у пацієнтів віком 75 – 84 роки з кількома чинниками ризику. |                                                                     |                                |

Як бачимо з даних табл. 6.19, спостерігається певна еволюція поглядів на подвійну АТТ у вторинній профілактиці ІІ.

Зокрема, у 2012 р. в CO Palacio S. та ін. зробили висновок, що подвійна АТТ (> 3 місяців) не впливає на загальну смертність, проте збільшує кількість смертельних крововиливів [384]. У 2016 р. в MA Liu Y. та ін. дійшли висновку, що подвійна АТТ ( $\leq 1$  року) має більшу ефективність та еквівалентну безпеку порівняно з моноантиагрегантною терапією [511]. При тривалій профілактиці серйозних судинних подій у пацієнтів з попереднім ІІ або ТІА цилостазол був значно ефективнішим за АСК та клопідогрель [509, 510]. У пацієнтів з некардіоемболічним інсультом АТТ збільшує ризик великих кровотеч із зростанням віку пацієнтів та збільшенням кількості чинників ризику [512].

У рекомендаціях АНА/ASA (2018) вказується, що для ранньої вторинної профілактики у пацієнтів з некардіоемболічним ІІ підбір АА слід індивідуалізувати з урахуванням чинників ризику пацієнта, вартості, толерантності, відносної відомої ефективності ЛЗ та інших клінічних характеристик. Препаратом вибору залишається АСК (низькі дози). Перевага від збільшення дози АСК або переходу на альтернативний АА з метою отримання додаткової користі не є належним чином встановлена [143].

Пацієнтам з некардіоемболічним ІІ під час АТТ не показано переходити на

варфарин з метою вторинної профілактики інсульту. Крім того, для таких пацієнтів лікування потрібною АТТ (аспірин + клопідогрель + дипіридамо́л) для вторинної профілактики інсульту є шкідливим і його не слід його призначати [113].

#### **6.4 Аналіз доказової бази використання статинів при гострих порушеннях мозкового кровообігу**

Однією із груп ЛЗ, які використовуються з метою як первинної (у пацієнтів з високим ризиком ССП), так і вторинної профілактики інсультів, є статини.

Далі нами проаналізовано та систематизовано дані доказової медицини стосовно використання статинів при інсультах з урахуванням інформації з нових джерел високого рівня доказовості, які були опубліковані після впровадження у медичну практику медико-технологічних документів, присвячених ішемічному та геморагічному інсультам (2012, 2014 р.). Період дослідження: січень – березень 2020 р. У дослідження включено 20 СО і МА (повнотекстові огляди або абстракти). Систематизація даних здійснювалася за такими критеріями: вид ЛЗ, характер (первинна чи вторинна профілактика), та режими лікування (більш чи менш інтенсивний), вік і стать учасників дослідження, результати лікування [513].

Як видно з даних табл. 6.20, не було статистичних відмінностей між окремими статинами з погляду зменшення ризику основних ЦВП при первинній та вторинній профілактиці ССЗ.

При цьому при первинній профілактиці лише аторвастатин та розувастатин мали достатні докази значної користі при лікуванні основних ЦВП, тоді як флувастатин, ловастатин та правастатин не мали. Симвастатин з метою первинної профілактики таких подій не досліджувався. При вторинній профілактиці тільки аторвастатин призводив до значно меншої кількості таких подій порівняно з контролем.

Таблиця 6.20

**Систематизація доказових даних щодо застосування статинів  
з метою первинної та вторинної профілактики інсультів**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Вид доказового джерела<br>(КО, СО чи МА),<br>автори, рік                        | К-сть досліджень та<br>учасників, (n) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2                                                                               | 3                                     |
| Аторвастатин,<br>правастатин,<br>ловастатин,<br>симвастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | СО і МА, Amarencо Р.,<br>Labreuche J., Lavallee P.,<br>Touboul P-J., 2004 [514] | 26 КД, n = 94 128 учасників           |
| <b>Результати.</b> Відносне зниження ризику інсульту становило 21 % (ВШ 0,79; 95 % ДІ: 0,73 – 0,85. Кількість смертельних інсультів була зменшена, але не суттєво: на 9 % (ВШ 0,91; 95 % ДІ: 0,76 – 1,10). Не спостерігалось збільшення кількості ГІ (ВШ 0,90; 95 % ДІ: 0,65 – 1,22). Зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 10 % призводило зниження ризику всіх інсультів на 15,6 %; 95 % ДІ: 6,7 – 23,6).                                    |                                                                                 |                                       |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | МА, Henyan N. N., Riche<br>D. M., East H. E., Gann P.<br>N., 2007 [515]         | 26 РКД,<br>n = 100 566 учасників      |
| <b>Результати.</b> Терапія статинами значно знизила ризик всіх ЦВП (ВР* 0,83; 95 % ДІ: 0,76 – 0,91) та ризик ІІ (ВР 0,79; 95 % ДІ: 0,63 – 0,99). Терапія статином не значно збільшила ризик ГІ (ВР 1,11; 95 % ДІ: 0,77 – 1,60).                                                                                                                                                                                                             |                                                                                 |                                       |
| Правастатин,<br>симвастатин,<br>ловастатин,<br>флувастатин,<br>аторвастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | МА, Roberts C.G.P.,<br>Guallar E., Rodriguez A.,<br>2007 [516]                  | 18 КД, n = 51 351 учасник             |
| <b>Результати.</b> У людей літнього віку (віком від 60 років і старше) статини зменшили смертність від усіх причин на 15 % (95 % ДІ: 7 – 22 %), смертність від ІХС на 23 % (95 % ДІ: 15 – 29 %), смертельний чи несмертельний ІМ на 26 % (95 % ДІ: 22 – 30 %), смертельний чи несмертельний інсульт на 24 % (95 % ДІ: 10 – 35%). Відносний ризик раку у групі, яка приймала статини, порівняно з плацебо становив 1,06 (0,95 – 1,18).       |                                                                                 |                                       |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | МА, Amarencо Р.,<br>Labreuche J., 2009 [517]                                    | РКД; n = 165 792 учасники             |
| <b>Результати.</b> Кожне зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 1 ммоль / л (39 мг / дл) дорівнює зменшенню відносного ризику інсульту на 21,1 % (95 % ДІ: 6,3 – 33,5; p = 0,009). При вторинній профілактиці некардіоемболічного інсульту, інтенсивне зниження холестерину ЛПНЩ статинами також значно знизило ризик повторного інсульту (ВР 0,84; 95 % ДІ: 0,71 – 0,99, p = 0,03) та основних ССП (ВР 0,80; 95 % ДІ: 0,69 – 0,92, p = 0,002). |                                                                                 |                                       |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2                                                                    | 3                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Правастатин,<br>симвастатин,<br>ловастатин,<br>флувастатин,<br>аторвастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | МА, Cholesterol Treatment Trialists', 2010 [518]                     | 26 РКД, n = 170 000 учасників |
| <p><b>Результати.</b> У порівнянні з менш інтенсивними режимами, більш інтенсивні схеми давали значне зниження ризику розвитку ІІ – на 16 % (95 % ДІ: 5 – 26; p = 0,005). При зниженні концентрації холестерину ЛПНЩ на кожен 1,0 ммоль/л спостерігалось зниження ризику розвитку першого інсульту в цілому на 16 % (95 % ДІ: 11 – 21 %; p &lt; 0,0001) при статистично значущому зниженні частоти розвитку ІІ (ВР 0,79; 95 % ДІ: 0,74 – 0,85; p &lt; 0,0001) і статистично незначущому збільшенні ризику розвитку ГІ (ВР 1,12; 95 % ДІ: 0,93 – 1,35; p = 0,2). У цілому не спостерігалось статистично значущого впливу на смертність від інсульту при використанні статинів (ВР 0,96; 95 % ДІ: 0,84 – 1,09; p = 0,5). Не спостерігалось статистично значущого впливу терапії статинами на частоту розвитку першого не смертельного ГІ (ВР 1,05; 99 % ДІ: 0,77 – 1,43; p = 0,7). Проте статистично значущим було зниження частоти розвитку першого не смертельного ІІ – 23 % (99 % ДІ: 15 – 30 %; p &lt; 0,0001) при зниженні концентрації ХС ЛПНЩ на кожен 1,0 ммоль/л.</p> |                                                                      |                               |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CO і МА, Labreuche J., Deplanque D., Touboul P.J. et al., 2010 [519] | 64 РКД, n = 195 488 учасників |
| <p><b>Результати.</b> Встановлено статистично значущий зв'язок між базовими рівнями тригліцеридів та ризиком розвитку інсульту (ВР 1,05 на 10 мг / дл збільшення; 95 % ДІ: 1,03 – 1,07). Проте не було підтверджено жодної залежності між ступенем зміни тригліцеридів та частотою інсульту. Зміна рівня холестерину ЛПНЩ була пов'язана зі зниженням ризику всіх інсультів (зниження ВР на 4,5 % при зниженні рівня холестерину ЛПНЩ на 10 мг / дл; 95 % ДІ: 1,7– 7,2; p = 0,003). Необхідні подальші дослідження для більш точного визначення згубного впливу рівнів тригліцеридів на ризик інсульту та встановлення ефективності терапії, що знижує тригліцериди.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                      |                               |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CO, Squizzato A., Romualdi E., Dentali F., Ageno W., 2011 [140]      | 8 РКД, n = 625 учасників      |
| <p><b>Результати.</b> Лікування статинами не зменшило смертність від усіх причин (ВШ 1,51; 95 % ДІ: 0,60 – 3,81) у 431 пацієнта, включеного у 7 досліджень. Жодних випадків рабдоміолізу не було зафіксовано у 274 пацієнтів, включених у 3 дослідження.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                      |                               |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | МА, McKinney J. S., Kostis W. J., Kostis J. B., 2012 [520]           | 26 РКД, n = 169 682 учасники  |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2                                                                 | 3                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| У пацієнтів, які приймали статини, спостерігалось збільшення захворюваності на ВМК (ВШ 1,15; 95 % ДІ: 0,91 – 1,45, $p = 0,24$ ). Проте кількість випадків інсульту загалом (ВШ 0,84; 95 % ДІ: 0,78 – 0,91, $p < 0,001$ ) і смертності від усіх причин (ВШ 0,91; 95 % ДІ: 0,86 – 0,96, $p < 0,001$ ) були значно нижчими в групі, яка приймала статини. <b>Висновок.</b> Ризик ВМК компенсується значним зменшенням ішемічного інсульту та загальної смертності.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                   |                                        |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | МА, McKinney J.S., Kostis W.J., 2012 [521]                        | 31 РКД, $n = 182\,803$ учасники        |
| Не спостерігалось суттєвої різниці в частоті ВМК між групою, що приймала статини та контрольною (ВШ 1,08; 95 % ДІ: 0,88 – 1,32; $p = 0,47$ ). В ОГ суттєво зменшилась кількість всіх інсультів (ВШ 0,84; 95 % ДІ: 0,78 м 0,91; $p < 0,0001$ ) та смертність від усіх причин (ВШ 0,92; 95 % ДІ: 0,87– 0,96; $p = 0,0007$ ). <b>Висновок.</b> Активна терапія статинами не була пов'язана зі значним збільшенням ВМК в рамках цього МА. Проте стостерігалось значне зниження кількості всіх інсультів та смертності від усіх причин.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                   |                                        |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | СО і МА, Ni Chroinin D., Asplund K., Asberg S. et al., 2013 [142] | 27 КД, $n = 113\,148$ учасників        |
| <b>Результати.</b> Попереднє лікування статинами перед інсультом пов'язане з хорошим функціональним результатом на 90 день (ВШ 1,41; 95 % ДІ: 1,29 – 1,56; $p < 0,001$ ), але не через 1 рік (ВШ 1,12; 95 % ДІ: 0,9 – 1,4; $p = 0,31$ ) і зі зниженою смертністю на 90 день (ВШ 0,71; 95 % ДІ: 0,62 – 0,82; $p < 0,001$ ) та через 1 рік (ВШ 0,80; 95 % ДІ: 0,67 – 0,95; $p = 0,01$ ). У єдиному РКД, що повідомляє про 90 – денний функціональний результат, лікування статинами було пов'язано з хорошим результатом (ВШ 1,5; 95 % ДІ: 1,0 – 2,24; $p = 0,05$ ). При МА даних 3 РКД ( $p = 0,9$ ) зменшення летальності не спостерігалось. У дослідженнях, які включали пацієнтів, котрим проводили тромболізис, спостерігалася асоціація між прийомом статинів та підвищеною летальністю на 90 день (ВШ 1,25; 95 % ДІ: 1,02 – 1,52; $p = 0,03$ , 3 дослідження, 4339 пацієнтів). Однак ця асоціація була відсутньою після коригування за віком та важкістю інсульту (ВШ 1,14; 95 % ДІ: 0,90 – 1,44; 4012 пацієнтів). |                                                                   |                                        |
| Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин та симвастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | МА, Naci H., Brugts J. J., Fleurence R., Ades A. E., 2013 [522]   | 61 КД та РКД, $n = 187\,038$ учасників |
| Статини значно ефективніші порівняно з контролем щодо зменшення основних ЦВП (ВШ 0,82; 95 % ДІ: 0,77 – 0,87). Було досягнуто значного зниження ризику за допомогою аторвастатину (ВШ: 0,74; 95 % ДІ: 0,63 – 0,85), правастатину (ВШ: 0,86; 95 % ДІ: 0,76 – 0,97) та симвастатину (ВШ: 0,75; 95 % ДІ: 0,62 – 0,88).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                   |                                        |



| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2                                                              | 3                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <p>Статини призвели до значного зниження ризику несмертельного інсульту (ВШ: 0,77; 95 % ДІ: 0,71 – 0,85), але не знижували ризик смертельних інсультів (ВШ: 0,96, 95 % ДІ: 0,80 – 1,15).</p> <p>Лікування статинами було пов'язане зі значним зниженням основних ЦВП як при первинній (ВШ: 0,80; 95 % ДІ: 0,71 – 0,91), так і при вторинній профілактиці (ВШ: 0,83; 95 % ДІ: 0,75 – 0,91). При цьому не було статистичних відмінностей між окремими статинами. При первинній профілактиці лише аторвастатин та розувастатин мали достатні докази значної користі при лікуванні основних ЦВП, тоді як флувастатин, ловастатин та правастатин не мали. Симвастатин з метою первинної профілактики таких подій не досліджувався. При вторинній профілактиці тільки аторвастатин призводив до значно меншої кількості таких подій порівняно з контролем.</p> |                                                                |                               |
| правастатин,<br>аторвастатин,<br>симвастатин,<br>флувастатин,<br>розувастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MA, Wang W., Zhang B., 2014 [141]                              | 18 РКД, n = 114 081 учасник   |
| <p>Статини знижували загальну частоту інсультів порівняно з плацебо (ВШ: 0,80; 95 % ДІ: 0,74 – 0,87; p &lt; 0,00001), зменшували кількість смертельних інсультів (ВШ: 0,90; 95 % ДІ: 0,67 – 1,21; p = 0,47) та ГІ (ВШ: 0,87; 95 % ДІ: 0,60 – 1,25; p = 0,45).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                               |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MA, Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2015 [523] | 28 РКД, n = 174 000 учасників |
| <p>Вивчення ефективності статинотерапії у жінок та чоловіків, особливо з метою первинної профілактики показало, що пропорційне зниження на 1,0 ммоль / л холестерину ЛПНЩ при основних судинних подіях було в цілому однаковим для жінок (ВР 0,84; 99 % ДІ: 0,78 – 0,91) та чоловіків (ВР 0,78; 99 % ДІ: 0,75 – 0,81, p = 0,33). Пропорційне зменшення основних коронарних подій, коронарної реваскуляризації та інсульту не суттєво відрізнялися залежно від статі.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                               |
| <p>Не було зафіксовано жодного несприятливого впливу на рівень захворюваності на рак. Статинотерапія знижувала загальну смертність як для жінок (ВР 0,91; 99 % ДІ: 0,84 – 0,99), так і чоловіків (ВР 0,90; 99 % ДІ: 0,86 – 0,95; p = 0,43).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                               |
| Аторвастатин,<br>симвастатин,<br>розувастатин,<br>правастатин,<br>ловастатин,<br>флувастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | MA, Wang J., Chen D., Li D.B., Yu X., Shi G.B., 2016 [524]     | 17 РКД, n = 50 605 учасників  |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2                                                                           | 3                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Лікування інтенсивними дозами статинів порівняно з плацебо показало значне зменшення на 21 % ВР (ВР 0,79; 95 % ДІ: 0,71 – 0,87, $p < 0,00001$ ), а стандартними дозами порівняно з плацебо – зменшення ВР на 18 % (ВР 0,82; 95 % ДІ: 0,73 – 0,93, $p = 0,002$ ). Інтенсивне лікування статинами порівняно зі стандартною дозою або плацебо було ефективним щодо зниження летального інсульту (ВР 0,61; 95 % ДІ: 0,39 – 0,96, $p = 0,03$ ), а при стандартному дозуванні статинів порівняно з плацебо ВР становив 1,01 (95 % ДІ: 0,85 – 1,20, $p = 0,90$ ). Лікування інтенсивними дозами статинів порівняно із стандартними може бути сприятливішим для зменшення частоти всіх інсультів, особливо для пацієнтів старше 65 років.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                             |                           |
| Аторвастатин,<br>симвастатин,<br>правастатин,<br>розувастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CO i MA, Tramacere I.,<br>Boncoraglio G. B., Banzi R. et<br>al., 2019 [137] | 9 РКД, n = 10 741 учасник |
| <p><b>Вторинна профілактика інсульту.</b> Статини не змінювали всіх результатів інсульту та смертності; вони були пов'язані зі зниженим ризиком ІІ (ВШ 0,81; 95 % ДІ: 0,70 – 0,93; ІІ або ТІА (ВШ 0,75; 95 % ДІ: 0,64 – 0,87); та ССП (ВШ 0,75; 95 % ДІ: 0,69 – 0,83). Порівняння різних статинів свідчило про те, що відмінності між ЛЗ були скромними, <b>а найбільші переваги пов'язані з високими дозами</b> (наприклад, аторвастатин по 80 мг на добу та симвастатин по 40 мг на добу). ГІ спостерігався у 1,8 % пацієнтів, які приймали статини, порівняно з 1,2 % у пацієнтів, які приймали плацебо (ВШ 1,54; 95 % ДІ: 1,10 – 2,15; 6 РКД, n = 9976 пацієнтів). Post-hoc аналіз показав, що на результати вплинуло найбільше РКД SPARCL (запобігання інсульту шляхом агресивного зниження рівня холестерину). Коли його було виключено, загальна оцінка ризику ГІ знизилася (ВШ 1,35; 95 % ДІ: 0,78 – 2,33). Тому справжня роль статинів у спричиненні ГІ може відрізнятися від тієї, що спостерігається в даному МА. <b>Безпека статинів.</b> Низькоякісні дані свідчать, що у 4,6 % пацієнтів, які приймали статини, розвивався рабдоміоліз, міалгія або підвищення рівня креатинкінази порівняно з 4,8 % пацієнтів, які приймали плацебо (ВШ 0,95; 95 % ДІ: 0,75 – 1,19; 3 РКД, n = 6610 пацієнтів).</p> <p>*ВР – відносний ризик, тобто зіставлення ризику настання певної події в осіб які зазнали впливу чинника ризику, у відношенні до контрольної групи.</p> |                                                                             |                           |

У цілому статини були пов'язані зі зниженням на 18 % ВР основних ЦВП як при первинній, так і вторинній профілактиці [522]. Статини з метою вторинної профілактики інсультів не виглядають кращими, ніж плацебо, запобігаючи всім інсультам та смертності; однак вони зменшують ризик повторних ІІ та інших ССП

у пацієнтів з попереднім інсультом або ТІА [137]

Висновки більшості СО та МА засвідчують, що використання статинів призводить до зниження частоти всіх інсультів [141, 514 – 518, 520, 521, 524], а також статистично значущого зниження частоти ІІ [137, 518].

*Дозування.* Лікування інтенсивними дозами статинів порівняно зі стандартними призводило до значного зниження ризику розвитку інсульту, і тому може бути сприятливішим для зменшення частоти всіх інсультів [137, 518, 524]. Крім того, інтенсивні режими лікування порівняно з менш інтенсивними давали значне зниження ризику розвитку ІІ (на 16 %) [518].

У людей літнього віку (60 років і старше) статини зменшували смертність від усіх причин, а також смертельний чи несмертельний інсульт [517]. Для пацієнтів старше 65 років лікування інтенсивними дозами статинів порівняно із стандартними може бути сприятливішим для зменшення частоти всіх інсультів [524].

У чоловіків та жінок, які мають рівноцінний ризик ССЗ, терапія статинами, особливо з метою первинної профілактики основних судинних подій, має аналогічну ефективність [523].

Лікування статинами перед інсультом пов'язане з хорошим функціональним результатом на 90 день, але не через 1 рік [142].

Висновки щодо впливу статинів на смертність від усіх причин та смертність від інсульту є доволі контроверсійними, тому ми вважали за доцільне відобразити їх у хронологічному порядку. В одних доказових джерелах вказується, що:

- лікування статинами значно знижувало смертність від усіх причин (2007, 2012) [516, 520, 521];
- терапія статинами значно знижувала смертність від усіх причин та від ІХС, а також ризик інсульту та ІМ у людей літнього віку, а тому лікування статинами слід пропонувати літнім пацієнтам з високим ризиком виникнення атеросклеротичних захворювань (2007) [516];
- попереднє лікування статинами пов'язане зі зниженням смертності на 90 день та через 1 рік (2013) [142];

- статинотерапія знижувала загальну смертність як для жінок, так і чоловіків (2015) [523].

В інших доказових джерелах вказано, що лікування статинами не зменшило смертність від усіх причин (2011, 2013) [140, 142]. Крім того, у пацієнтів, котрим проводили тромболізис, спостерігалася асоціація між прийомом статинів та підвищеною летальністю на 90 день. Однак ця асоціація була відсутньою після коригування за віком та важкістю інсульту (2013) [142].

Не спостерігалось статистично значущого впливу на смертність від інсульту (2010) [518]. Статини призвели до значного зниження ризику несмертельного інсульту, але не знижували ризик смертельних інсультів [141].

Отже, питання впливу статинотерапії на загальну смертність та смертність від інсультів потребує подальших досліджень.

Одним із показників ліпідного обміну є також рівень тригліцеридів у крові. МА, присвячений встановленню асоціації між зміною рівня тригліцеридів у плазмі крові та ризиком інсульту показав, що існує статистично значущий зв'язок між базовими рівнями тригліцеридів та ризиком розвитку інсульту, проте не було підтверджено жодної залежності між ступенем зміни тригліцеридів та частотою інсульту. Тому необхідні подальші дослідження для більш точного визначення згубного впливу рівнів тригліцеридів на ризик інсульту та встановлення ефективності терапії, що знижує тригліцериди [519].

У науковій літературі існує думка, що статини можуть спровокувати розвиток геморагічного інсульту (ГІ). У пацієнтів з ЦВЗ роль статинів у збільшенні ризику розвитку ГІ неоднозначна. В одних доказових джерелах вказується, що не спостерігалось збільшення кількості ГІ (2004, 2012) [514, 521]; у других – що статини зменшували кількість ГІ (2014) [141]; у третіх – що спостерігалось незначне збільшення ризику розвитку ГІ (2007, 2010, 2012, 2019) [137, 515, 518, 520]. Отже, необхідні подальші дослідження для встановлення справжньої ролі статинів у спричиненні ГІ. Тому далі нами систематизовано дані доказової медицини щодо застосування статинів при ГІ.

Як видно з даних табл. 6.21, використання статинів у пацієнтів із

спонтанним ВМК ймовірно пов'язане зі зниженням смертності та покращенням функціональних результатів [525].

Таблиця 6.21

**Систематизація доказових даних щодо застосування статинів при  
геморагічному інсульті**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік                | К-сть досліджень та учасників, (n) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2                                                                 | 3                                  |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | СО і МА, Jung J. M., Choi J. Y., Kim H. J., Seo W. K., 2015 [525] | 16 РКД                             |
| Використання статинів до настання спонтанного ВМК не було пов'язане зі смертністю (ВШ 0,90; 95 % ДІ: 0,63 – 1,28). Однак у пацієнтів, які застосовували статини до настання ВМК, знизився ризик смертності через три місяці після судинної події (ВШ 0,47; 95 % ДІ: 0,32 – 0,68) та збільшилася ймовірність добрих функціональних результатів (ВШ 1,49, 95 % ДІ: 1,01 – 2,19), порівняно з тими, хто не приймав статини. Використання статинів у стаціонарі було пов'язано з низьким ризиком смертності (ВШ 0,34; 95 % ДІ: 0,26 – 0,44) незалежно від часу прийому статинів: до чи після судинної події.<br><b>Висновок.</b> Використання статинів у пацієнтів із ВМК ймовірно пов'язане зі зниженням смертності та покращенням функціональних результатів. |                                                                   |                                    |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | МА, Sengodan P., Jadaun P., Kistangari G., 2016 [526]             | 10 РКД, n = 1052 учасники          |
| При аневризмальних САК спостерігалась тенденція до зниження ризику відстроченої ішемії мозку при застосуванні статинів (ВШ 0,79, 95 % ДІ: 0,57 – 1,09). Не було статистично значущих відмінностей щодо церебрального вазоспазму (ВШ 0,69; 95 % ДІ: 0,68 – 1,24), поганих неврологічних результатів (ВШ 0,97; 95 % ДІ: 0,74 – 1,27), та смертності (ВШ 0,74; 95 % ДІ: 0,49 – 1,12).<br><b>Висновок:</b> Статини не приносять користі щодо зниження смертності, церебральної ішемії, відстроченої церебральної ішемії або поганих неврологічних результатів у порівнянні з плацебо у пацієнтів з аСАК. Поточне дослідження не підтримує рутинного використання статинів для всіх пацієнтів із аСАК.                                                           |                                                                   |                                    |
| Симвастатин, правастатин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | СО і МА, Shen J., Huang K.Y., Zhu Y., 2017 [527]                  | 6 РКД, 2 КД, n = 1461              |
| Після перенесеного аСАК лікування статинами призвело до значного зниження захворюваності на церебральний вазоспазм (ВР 0,76; 95 % ДІ: 0,61 – 0,96). Однак не встановлено значної користі щодо відстроченого ішемічного неврологічного дефіциту (ВР 0,88; 95 % ДІ: 0,70 – 1,12), затримки ІМ (ВР 0,66; 95 % ДІ: 0,33 – 1,31), смертності (ВР 0,69; 95 % ДІ: 0,39 – 1,24) або сприятливого функціонального результату (ВР 0,99; 95 % ДІ: 0,92 – 1,17).                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                   |                                    |
| Статини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | СО і МА, Akhigbe T., Zolnourian A., Bulters D., 2017 [528]        | 10 РКД, n = 1214 учасників         |

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 | 3 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| Статини значно зменшують церебральний вазоспазм (ВШ 0,46; 95 % ДІ: 0,28 – 0,78, $p = 0,002$ ) та відстрочений ішемічний неврологічний дефіцит (ВШ 0,72; 95 % ДІ: 0,54 – 0,97; $p = 0,03$ ). Однак не спостерігалось значного зниження летальності (ВШ 0,77; 95 % ДІ: 0,54 – 1,11; $p = 0,16$ ) та поганого неврологічного результату (ВШ 0,96; 95 % ДІ: 0,75 – 1,23; $p = 0,74$ ). |   |   |

Усі дослідники сходяться на думці, що у пацієнтів з аСАК статини не знижують смертність [526 – 528]. Лікування статинами, на думку одних дослідників, значно зменшило виникнення церебрального вазоспазму [527, 528] та відстроченої церебральної ішемії [528]; на думку інших – воно не вплинуло на розвиток церебрального вазоспазму [526] та відстроченої церебральної ішемії [526, 527]. Крім того, лікування статинами при аСАК не приносить користі щодо зниження поганих неврологічних результатів [526, 528]. Відтак не доцільно рутинно використовувати статини для всіх пацієнтів з аСАК [526], а необхідні подальші дослідження [528].

Відомо, що високий рівень холестерину ЛПНЩ збільшує ризик ССЗ. Проте низький рівень холестерину ЛПНЩ збільшує ризик розвитку ГІ. Це було продемонстровано в проспективному когортному дослідженні серед 27 937 жінок, результати якого опубліковані в 2019 р. Воно показало, що особи з низьким рівнем ЛПНЩ  $< 70$  мг / дл порівняно з рівнем ЛПНЩ 100 – 129,9 мг / дл, мали в 2,17 рази більший ризик розвитку ГІ (95 % ДІ: 1,05 – 4,88). Підвищений ризик розвитку ГІ був притаманний також і особам, у котрих був низький рівень тригліцеридів (ВР 2,00; 95 % ДІ: 1,18 – 3,39). Разом з тим, не спостерігалось суттєвого зв'язку між рівнем загального холестерину або холестерину ЛПВЩ та ризиком ГІ. Дослідники дійшли висновку, що рівень ЛПНЩ-С  $< 70$  мг / дл та низький рівень тригліцеридів були пов'язані із збільшенням ризику ГІ серед жінок [529].

Головний механізм дії статинів ґрунтується на пригніченні 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази і таким чином на обмеженні активності цього ферменту в біосинтезі холестерину. Проте статини мають низку холестерин-незалежних, *плейотропних ефектів*, які теж реалізуються

завдяки інгібуванню ГМГ-КоА редуктази з наступною блокадою синтезу мевалонату та пригніченням пренілювання білків, що забезпечує прояв антипроліферативних, протизапальних, імунокорегуючих, антиоксидантних і антитромботичних ефектів, нормалізацію функції ендотелію [139, 530 – 532]. Ці плеiotропні ефекти потенційно можуть приносити користь при гострій ішемії ГМ (нейропротекторна дія) і дати нові можливості для профілактики та лікування ІІ [135, 139, 526, 532].

Так, Hong K.-S. та Lee J. S. в CO і MA (2015 p.), які включали дані 6 806 пацієнтів, висловили припущення, що при інсульті статини можуть посилити колатеральний кровообіг та реперфузію. Вживання статинів до інсульту пов'язане з меншою початковою важкістю інсульту (ВШ 1,24; 95 % ДІ: 1,05 – 1,48;  $p = 0,013$ ), хорошим функціональним результатом (ВШ 1,50; 95 % ДІ: 1,29 – 1,75;  $p < 0,001$ ) та нижчою смертністю (ВШ 0,42; 95 % ДІ: 0,21 – 0,82;  $p = 0,0108$ ). Вживання ЛЗ у стаціонарі було пов'язано з хорошим функціональним результатом (ВШ 1,31; 95 % ДІ: 1,12 – 1,53;  $p = 0,001$ ) та нижчою смертністю (ВШ 0,41; 95 % ДІ: 0,29 – 0,58;  $p < 0,001$ ). На противагу цьому виключення статинів з лікування було пов'язане з поганим функціональним результатом (ВШ 1,83; 95 % ДІ: 1,01 – 3,30;  $p = 0,045$ ). У пацієнтів, які отримували тромболізис, прийом статинів асоціювався з хорошим функціональним результатом (ВШ 1,44; 95 % ДІ: 1,10 – 1,89;  $p = 0,001$ ), попри підвищений ризик симптомної геморагічної трансформації (ВШ 1,63; 95 % ДІ: 1,04 – 2,56;  $p = 0,035$ ). Дослідники стверджують, що вживання статинів перед інсультом було пов'язане із зменшенням його тяжкості в 1,24 рази, що свідчить про нейропротективні ефекти статинів під час гострої церебральної ішемії [139].

## **Висновки до розділу 6**

1. Шляхом аналізу даних 3 КО та 21 СО і МА виявлено, що як тромболітичні засоби вивчались різні активатори плазміногену: фізіологічні (урокиназа, тканинний активатор плазміногену), екзогенні (стрептокиназа, десмотеплаза) і рекомбінантні (альтеплаза (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA), проурокиназа, тенектеплаза). Вони дещо відрізняються між

собою за ефективністю та безпекою. Найбільш вивченим та єдиним до недавнього часу ЛЗ, дозволеним для проведення системної ТЛТ як у світі, так і в Україні є rtPA – альтеплаза. Показано, що вищі дози тромболітичних засобів збільшують кількість симптомних та смертельних ВЧК. Нижчі, у порівнянні із стандартною, дози rt-PA, є менш ефективними, а безпека ТЛТ є однаковою. «Вікном терапевтичних можливостей», яке забезпечує високу ефективність ТЛТ вважається час не більше 4,5 год від початку перших симптомів ІІ. З'ясовано, що не зважаючи на те, що ТЛТ вважається стандартом лікування ІІ, навіть у західних країнах системний тромболізис отримують не більше 4 % пацієнтів з ІІ. Розкрито, що різні медичні та освітні заходи підвищують рівень використання ТЛТ.

2. Графічно-математичне оцінювання даних одного СО, двох МА, п'яти завершених РКД показало, що тенектеплаза за такими показниками, як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 міс., співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену І типу має чималі переваги перед альтеплазою, проте за вартістю поступається їй. При цьому коефіцієнт конкурентоспроможності тенектеплази в 4,3 рази вищий у порівнянні з альтеплазою. Показано, що терапію тенектеплазою можна розглядати як альтернативу для пацієнтів з незначними неврологічними порушеннями та відсутністю оклюзії великих внутрішньочерепних судин (клас рекомендацій IIb (можливо розглянути до застосування); рівень доказів: B-R (рандомізовані дослідження) – помірна якість доказів).

3. За даними 10 КО, 15 СО і МА встановлено, що парентеральні АК (НГ, НМГ і гепариноїди) та пероральні АК (антагоністи вітаміну К, інгібітори тромбіну чи фактора згортання крові Ха) при гострому ІІ не мають переваг перед антитромбоцитарними засобами у зниженні смертності та залежності. При цьому застосування АК не зменшують смертність від усіх причин, дещо зменшують частоту повторних ІІ, більш зменшують ТЕЛА і ТГВ. В останньому випадку НМГ



або гепариноїди перевершують НГ. АКТ при гострому ІІ збільшувала кількість ВЧК, ЕКК чи ВМК. Вищі дози АК збільшують ризик ВМК/ВЧК та не поліпшують загальний результат лікування пацієнтів з гострим ІІ. Не виявлено користі від тривалої АКТ з метою вторинної профілактики некардіоемболічного ІІ або ТІА.

4. На підставі вивчення 4 КО та 13 СО і МА систематизовано дані щодо ефективності та безпеки використання АСК, дипіридамолу, тиклопідину, клопідогрелю, блокаторів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa (ептифібатиду, абсіксимабу, тирофібану та ін.), цилостазолу, тикагрелору, трифлузалу в гострому періоді ІІ та його вторинній профілактиці. З'ясовано, що ЛЗ вибору для АТТ як в гострому періоді, так і з метою вторинної профілактики ІІ залишається АСК. При цьому у хворих, які мають протипоказання до призначення АСК, можливе використання альтернативних АА (зокрема, клопідогрелю). Показано, що ефективність та безпека одних блокаторів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa (тирофібану та ептифібатиду) не є достатньо достовірною, а використання інших (абсіксимаб тощо) при лікуванні гострого ІІ є потенційно шкідливим і не повинно виконуватись. Виявлено, що короткочасна подвійна АТТ (АСК+клопідогрель) є корисною для ранньої профілактики у хворих із малим ІІ.

5. Шляхом узагальнення даних 20 СО і МА з'ясовано, що використання стандартних доз статинів призводить до зниження частоти всіх інсультів, а також статистично значущого зниження частоти ІІ. При цьому лікування інтенсивними їх дозами призводить до значного зниження ризику розвитку ІІ (на 16 %).

Показано, що застосування статинів при ГІ, зокрема:

- при спонтанному ВМК ймовірно пов'язане зі зниженням смертності та покращенням функціональних результатів;
- при аСАК за одними даними значно зменшує виникнення церебрального вазоспазму та відстроченої церебральної ішемії, за іншими – не впливає на розвиток цих подій та не приносить користі щодо зниження поганих неврологічних результатів, відтак не доцільно рутинно

використовувати статини для всіх пацієнтів з аСАК.

6. Ураховуючи поповнення доказової бази результатами нових РКД, які уже знайшли відображення в зарубіжних рекомендаціях, доцільно переглянути та доповнити вітчизняні медико-технологічні документи, які регламентують порядок надання допомоги при ІІ.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження конкурентоспроможності тенектеплази як потенційного засобу для тромболітичної терапії при ішемічному інсульті : Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : матер. IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції (24 – 25 квіт. 2018 р. Харків) / ред. кол.: А.А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2018. С.189-191.

2. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Пришляк Г. М. Перспективи використання тенектеплази при ішемічному інсульті з погляду доказовості. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2(27). С. 245 – 250.

3. Левицкая О. Р., Громовик Б. П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: доказательная база использования. *Наука и инновация*. 2018. № 2. С. 188 – 194.

4. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Антиагреганти при ішемічному інсульті з погляду соціальної фармації. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3 (47). С. 85 – 93.

5. Левицька О. Р. Антитромбоцитарна терапія ішемічного інсульту з позицій доказової медицини. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 4 (48). С. 69 – 76.

6. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Місце антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту (огляд доказової бази використання). *Фармацевтичний часопис*. 2019. №2(50). С. 94 – 102. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10196>

7. Левицька О. Р. Аналіз доказової бази використання статинів при гострих

порушеннях мозкового кровообігу. *Соціальна фармація : стан, проблеми та перспективи* : матер. VI Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конфер., 23 – 24 квіт. 2020 р. Харків / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2020. С. 125 – 128.

## РОЗДІЛ 7

### ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ПРІОРИТЕТІВ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЗАЗНАЧЕНУ СУДИННУ ХВОРОБУ

#### 7.1 Експертна оцінка пріоритетів у призначеннях лікарських засобів хворим з ішемічним інсультом у динаміці

Метою цього етапу нашої роботи вивчення особливостей у призначенні ЛЗ хворим на ІІ у 2010 та 2013 рр. (до та після впровадження нових медико-технологічних документів, які регламентують порядок МД при ІІ). Для цього використано методику експертної оцінки ЛЗ, призначених для ФТ ІІ, яка описана в розділі 2. Інструментом експертної оцінки була спеціально створена анкета. Експертами у 2010 р. виступили 62, а 2013 р. – 70 лікарів ЗОЗ Львівської, Рівненської, Хмельницької, Тернопільської областей та міста Львова, а також співробітники кафедри неврології ЛНМУ імені Данила Галицького [533 – 536]. Їх соціально-демографічна та професійна характеристика подана в розділі 2.

За даними експертного опитування встановлено (табл. 7.1), що інформація про нові ЛЗ для ФТ ІІ для переважної більшості респондентів є доступною, що констатувало 74,2 % опитаних у 2010 р. та 72,9 % – у 2013 р.

Найвагомішим джерелом інформації про сучасні ЛЗ лікарі назвали медичних представників, хоча за час дослідження їхня роль знизилась майже на 10 % (81,4 % респондентів у 2013 р. на противагу 90,3 % у 2010 р.). Важливими джерелами інформації для 50 % і більше респондентів у 2010 р. були фахові журнали, науково-практичні з'їзди і конференції та довідник Компендіум. Важливість цих джерел у 2013 р. зросла майже в 1,3, 1,2 та 1,4 раза відповідно.

Більш ніж в 1,2 раза як носія спеціалізованої інформації зросла роль мережі Internet: коли у 2010 р. це констатувало 43,5 % опитаних, то у 2013 р. – уже 54,3 %.

Таблиця 7.1

## Зміни пріоритетів лікарів у призначеннях ЛЗ

| Параметри оцінювання                            | Напрямок змін: ↑; ↓ | Роки |      | Параметри оцінювання                                                                                                  | Напрямок змін: ↑; ↓ | Роки |      |
|-------------------------------------------------|---------------------|------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------|
|                                                 |                     | 2010 | 2013 |                                                                                                                       |                     | 2010 | 2013 |
| 1                                               | 2                   | 3    | 4    | 5                                                                                                                     | 6                   | 7    | 8    |
| Доступність інформації про нові ЛЗ для ФТ ІМ, % |                     |      |      | Ставлення експерта до нових ЛЗ, %                                                                                     |                     |      |      |
| доступна                                        | ↓                   | 74,2 | 72,9 | Призначають зразу ж за їх появи на ринку                                                                              | ↓                   | 4,8  | 4,3  |
| частково доступна                               | ↑                   | 25,8 | 27,1 | Призначають ЛЗ після ретельного аналізу результатів його клінічного застосування зарубіжними та вітчизняними лікарями | ↑                   | 77,4 | 84,3 |
| Джерела отримання інформації про сучасні ЛЗ, %  |                     |      |      |                                                                                                                       |                     |      |      |
| Медичні представники                            | ↓                   | 90,3 | 81,4 |                                                                                                                       |                     |      |      |
| Фахові журнали                                  | ↑                   | 59,7 | 77,1 |                                                                                                                       |                     |      |      |
| Науково-практичні з'їзди, конференції           | ↑                   | 59,7 | 72,9 | Призначають після кількарічного застосування цього ЛЗ колегами                                                        | ↓                   | 21,0 | 20,0 |
| Довідник Компендіум                             | ↑                   | 50,0 | 68,6 |                                                                                                                       |                     |      |      |
| Проспекти, каталоги, буклети                    | ↓                   | 43,5 | 42,9 |                                                                                                                       |                     |      |      |
|                                                 |                     |      |      | Чинники впливу на вибір ЛЗ, %                                                                                         |                     |      |      |
| Мережа internet                                 | ↑                   | 43,5 | 54,3 | Клінічний протокол                                                                                                    | ↑                   | 41,9 | 62,9 |
| Фахові газети                                   | ↑                   | 40,3 | 44,3 | Європейські рекомендації з лікування та профілактики інсульту                                                         | ↓                   | 41,9 | 37,1 |
| Інформаційні листи                              | ↑                   | 21,0 | 22,9 |                                                                                                                       |                     |      |      |
| Державний Формуляр ЛЗ                           | ↓                   | 21,0 | 18,6 | Стандарт лікування                                                                                                    | ↓                   | 38,7 | 28,6 |
| Спеціалізовані виставки                         | ↓                   | 21,0 | 17,1 | Традиції шкіл лікування                                                                                               | ↓                   | 24,2 | 14,3 |

Продовж. табл. 7.1

| 1                                                    | 2 | 3    | 4    | 5                              | 6 | 7    | 8    |
|------------------------------------------------------|---|------|------|--------------------------------|---|------|------|
| Інші довідники                                       | ↓ | 14,5 | 14,3 | Рекомендації, розроблені в ЗОЗ | ↓ | 16,1 | 10,0 |
| Автоматизовані інформаційно-пошукові системи         | ↑ | 1,6  | 2,9  | Походження ЛЗ, %               |   |      |      |
|                                                      |   |      |      | Іноземні ЛЗ                    | ↑ | 30,6 | 40,0 |
|                                                      |   |      |      | Вітчизняні ЛЗ                  | ↓ | 21,0 | 5,7  |
|                                                      |   |      |      | Не має значення                | ↑ | 53,2 | 57,1 |
| Вплив платоспроможності хворого на призначення ЛЗ, % |   |      |      | Стан патентного захисту ЛЗ, %  |   |      |      |
| Зважають                                             | ↑ | 46,8 | 48,6 | Оригінальний ЛЗ                | ↑ | 58,1 | 72,9 |
| Залежить від конкретної ситуації                     | ↓ | 53,2 | 50,0 | Генеричний ЛЗ                  | ↓ | 6,5  | 1,4  |
| Не зважають                                          | ↑ | -    | 1,4  | Не має значення                | ↓ | 35,5 | 25,7 |

Більшість опитаних призначають ЛЗ після ретельного аналізу результатів його клінічного застосування зарубіжними та вітчизняними колегами, що наголосило 77,4 % респондентів у 2010 р. та 84,3 % у 2013 р. З моменту першого дослідження у півтора раза зросла кількість респондентів, які вважають клінічний протокол найвагомішим чинником, що впливає на вибір ЛЗ (62,9 % лікарів у 2013 р. на противагу 41,9 % у 2010 р.). Майже на 5 % зменшилась кількість прихильників Європейських рекомендацій з лікування та профілактики інсульту, на 10 % – стандарту лікування і традицій шкіл лікування, і на 6 % – рекомендацій, розроблених у ЗОЗ. У 2010 р. 53,2 %, а у 2013 р. уже 57,1 % опитаних зазначили, що при виборі ЛЗ не надають значення їхньому походженню (вітчизняний чи імпортований ЛЗ). Водночас частка прихильників зарубіжних ЛЗ у 2013 р. щодо 2010 р. збільшилась в 1,3 рази, а прихильників вітчизняних – скоротилася майже в 3,7 рази. У 2013 р. 72,9 % лікарів констатували, що віддають перевагу оригінальним ЛЗ, тоді як у 2010 р. їх частка становила 58,1 %. Крім того, у 2013 р. у порівнянні з 2010 р.

майже на 10 % скоротилася частка тих лікарів, для яких стан патентного захисту ЛЗ не має значення, і на 5 % тих, які віддають перевагу генеричним ЛЗ. Таким чином, пріоритети лікарів на боці оригінальних ЛЗ іноземного виробництва.

Платоспроможність хворого є вагомим критерієм, на який при призначенні ЛЗ зважали 46,8 % лікарів у 2010 р. та уже 48,6 % опитаних у 2013 р. Водночас, як констатували 53,2 % респондентів у 2010 р. та 50 % – у 2013 р., врахування цього чинника при призначенні ЛЗ залежить від конкретної ситуації.

Позаяк наступний етап дослідження передбачав експертизу ЛЗ за такими параметрами, як ефективність, безпечність та частота призначення, то враховували компетентність експертів. На основі визначення загального коефіцієнта компетентності ( $K_k$ ) в експертну групу для вторинної експертизи у 2010 р. увійшов 41 експерт ( $K_k$ : 0,01 – 0,36), а у 2013 р. – 56 експертів ( $K_k$ : 0,1 – 0,46). Оскільки 8 з них не оцінювали ЛЗ, то остаточну вибірку сформувало 48 експертів.

У 2010 р. зі 130 наведених в анкеті назв ЛЗ лікарі оцінили 92 ЛЗ. При цьому тільки 39 ЛЗ охарактеризували 30 % і більше експертів. Така ж кількість лікарів у 2013 р. за умови, що анкета містила перелік зі 128 назв ЛЗ, вважала доцільними до призначення 53 ЛЗ зі 118 оцінених. Саме для цих ЛЗ була розрахована середньозважена бальна оцінка ( $O_s$ ) за такими параметрами, як ефективність, безпечність, частота призначення з врахуванням компетентності експертів (табл. 7.2).

Узгодженість думок експертів визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Кендала. Встановлено, що для більшості аналізованих ЛЗ кореляційний зв'язок між оцінками по двох показниках статистично значущий (табл. И.1 додатку И).

Таблиця 7.2

**Середньозважена бальна оцінка ЛЗ у межах ФТ груп за результатами досліджень у 2010 та 2013 рр.**

| ТН або ЗПН ЛЗ                                                                             | Бали, О <sub>s</sub><br>за роками |      | ТН або ЗПН ЛЗ                                                                                         | Бали, О <sub>s</sub><br>за роками |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------|
|                                                                                           | 2010                              | 2013 |                                                                                                       | 2010                              | 2013 |
| 1                                                                                         | 2                                 | 3    | 4                                                                                                     | 5                                 | 6    |
| A11DB Вітамін В <sub>1</sub> в поєднанні з вітаміном В <sub>6</sub> і/або В <sub>12</sub> |                                   |      | B01AC04 Клопідогрель                                                                                  |                                   |      |
| Нейрорубін, Меркле ГмбХ, Німеччина, р-н д/ін.                                             | 1,46                              | 1,06 | Атерокард, ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна, табл.                                           | -                                 | 1,21 |
| Нервіплекс, Джейсон Фармасьютікалс Лтд, Бангладеш, р-н д/ін.                              | 1,53                              | -    | Плавікс, Санофі Вінтроп Індастрія, Франція, табл.                                                     | -                                 | 1,35 |
| Мільгама, Солюфарм Фармацойтіше Ерцойгніссе ГмбХ, Німеччина, р-н д/ін.                    | 1,45                              | -    | B01AC06 Кислота ацетилсаліцилова (АСК)                                                                |                                   |      |
| A16AX Різні препарати, які впливають на травну систему і метаболізм                       |                                   |      | Кардіомагніл, Нікомед Данія АпС, Данія, табл.покр.обол., фл.                                          | 1,36                              | 0,88 |
| Актовегін, Нікомед Австрія ГмбХ, Австрія, табл., р-н д/ін.                                | 1,47                              | 1,08 | Аспекард, ТОВ «Стиролбіофарм», Україна, табл.                                                         | 1,42                              | 1,13 |
| B01AB Група гепарину                                                                      |                                   |      | ТромбоАСС, Ланнахер Хейльміттель ГмбХ, Австрія, табл. кишковорозч.                                    | -                                 | 1,54 |
| Клексан, Санофі Вінтроп Індастрія, Франція, р-н д/ін.                                     | 1,53                              | 1,15 | Аспірин Кардіо, Байер Фарма АГ, Німеччина, табл.кишковорозч.                                          | -                                 | 1,12 |
| Гепарин, р-н д/ін.                                                                        | 1,26                              | 1,25 | Полокард, Фармацевтичний завод "Польфарма" С.А., Польща, табл. кишковорозч.                           | -                                 | 1,38 |
| Фраксипарин, ГлаксоВеллкомПродакшн, Франція, р-н д/ін.                                    | 1,39                              | 1,22 | Асафен, Фармасайнс Інк., Канада, табл.                                                                | -                                 | 1,47 |
| Фрагмін, Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія Н.В., р-н д/ін.                                    | -                                 | 1,54 | B01AC07 Дипіридамо́л                                                                                  |                                   |      |
| Фраксипарин ФОРТЕ, ГлаксоВеллком Продакшн, Франція, р-н д/ін.                             | 1,32                              | -    | Дипіридамо́л, табл.                                                                                   | -                                 | 1,46 |
|                                                                                           |                                   |      | Курантил 25, Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Німеччина, драже                                         | -                                 | 1,69 |
|                                                                                           |                                   |      | Дипіридамо́л, р-н д/ін. амп.                                                                          | -                                 | 1,55 |
| B01AA03 Варфарин                                                                          |                                   |      | B01AD02 Альтеплаза                                                                                    |                                   |      |
| Варфарин Нікомед, Нікомед Данія АпС, Данія,табл.                                          | -                                 | 1,65 | Актилізе, Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина, пор. ліофіл. для приг. р-ну для інфузій | -                                 | 1,36 |
| Варфарин-ФС, ТОВ "Фарма Старт", Україна, табл.                                            | -                                 | 1,97 |                                                                                                       |                                   |      |



Продовж. табл. 7.2

| 1                                                         | 2    | 3    | 4                                                                                    | 5    | 6    |
|-----------------------------------------------------------|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| Варфарин Оріон, Оріон Корпорейшн, Фінляндія, табл.        | -    | 2,08 |                                                                                      |      |      |
| B05BC Розчини осмотичних діуретиків                       |      |      | Пірацетам, табл., капс., р-н д/ін.                                                   | 1,33 | 1,14 |
| Маніт, р-н для інф.                                       | 1,2  | 1,17 | Тіоцетам, ПАТ «Галичфарм», Україна, р-н д/ін.; ПАТ "Київмедпрепарат", Україна, табл. | 1,62 | 1,10 |
| B05AA05 Декстран                                          |      |      | Ноотропіл, табл., капс., р-н д/ін.                                                   | 1,64 | 1,25 |
| Реополіглюкін, р-н інф.                                   | -    | 1,28 | Тіоцетам Форте, ПАТ "Київмедпрепарат", Україна, табл.                                | -    | 1,45 |
| B05XA Розчини електролітів                                |      |      | N06BX06 Цитиколін                                                                    |      |      |
| Магнію сульфат, р-н. д/ін.                                | 1,43 | 0,87 | Цераксон, Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія, р-н д/ін., р/н для перор. заст.      | 1,36 | 1,04 |
| Реосорбілакт, р-н для інф.                                | 1,52 | 1,08 | Сомазина, Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія, р-н д/ін., р/н для перор. заст.      | -    | 1,14 |
| C01EB Інші кардіологічні препарати                        |      |      | N06BX16 Прамірацетам                                                                 |      |      |
| Мілдронат, АТ "Гріндекс", Латвія, капс. р-н д/ін.         | 1,49 | 1,31 | Прамістар, Космо С.п.А. (Менаріні груп), Італія, табл.                               | 1,58 | -    |
| C03C Високоактивні діуретики                              |      |      | N06BX18 Вінноцетин                                                                   |      |      |
| Фуросемід, р-н д/ін.                                      | 1,48 | 0,96 | Кавінтон-Форте, Гедеон Ріхтер, Угорщина, табл.                                       | 1,56 | 1,15 |
| Фуросемід, табл.                                          | 1,68 | 1,12 | Кавінтон, Гедеон Ріхтер, Угорщина, табл., р-н д/ін.                                  | 1,48 | 1,14 |
| Лазикс, Авентіс Фарма Лімітед, Індія, р-н д/ін.           | 1,61 | 1,11 | Вінноцетин, табл., р-н д/ін.                                                         | 1,67 | 0,95 |
| Лазикс, Авентіс Фарма Лімітед, Індія, табл.               | -    | 0,84 | N06BX22 Гідролізати та деривати тканин                                               |      |      |
| C04AE02 Ніцерголін                                        |      |      | Церебролізін, ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, Австрія, р-н. д/ін.                     | 1,43 | 1,02 |
| Серміон, Пфайзер Італія С.р.л., Італія, табл.             | 1,45 | 1,17 | N06BX 23 Кислота гама-амінобутирова і її похідні                                     |      |      |
| Ніцеріум, Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія, табл. в/о | -    | 1,19 | Ноофен, АТ "Олайнфарм", Латвія, табл.                                                | 1,42 | 1,12 |
| C04AD03 Пентоксифілін                                     |      |      | Олатропіл, АТ "Олайнфарм", Латвія, капс.                                             | -    | 1,30 |
| Трентал, Авентіс Фарма Лімітед, Індія, р-н д/ін.          | 1,25 | -    | N07AA Антихолінестеразні засоби                                                      |      |      |
| Пентоксифілін, р-н д/ін.                                  | 1,22 | 1,26 | Прозерин, р-н д/ін.                                                                  | 1,48 | 1,10 |
| Пентоксифілін, табл.                                      | 1,38 | -    | Нейромідин, АТ "Олайнфарм", Латвія, табл., р-н д/ін.                                 | 1,42 | 0,95 |
| C04AX31 Бендазол                                          |      |      | N07BB Засоби, які застосовують при алкогольній залежності                            |      |      |
| Дибазол, р-н д/ін.                                        | 1,34 | 1,23 | Гліцисед, ПАТ "Київмедпрепарат", Україна, табл.                                      | 1,43 | 1,07 |
| C05CX Інші капіляростабілізуючі засоби                    |      |      | N07XX Інші засоби, які діють на нервову систему                                      |      |      |
| Л-лізину есцинат, ПАТ «Галичфарм», Україна, р-н д/ін.     | 1,50 | 0,89 | Мексидол, ТОВ "НВК "Фармасофт", РФ,табл., р-н д/ін.                                  | 1,70 | 1,11 |
| N06BX Інші психостимулюючі та ноотропні засоби:           |      |      | Тіотриазолін, ПАТ «Галичфарм», р-н д/ін.; ПАТ "Київмедпрепарат", Україна, табл.      | 1,46 | 0,96 |
| N06BX03 Пірацетам                                         |      |      |                                                                                      |      |      |
| Луцетам, ВАТ «ФЗ ЕГІС», Угорщина, табл., р-н д/ін.        | 1,50 | 1,16 |                                                                                      |      |      |

Аналіз отриманих даних засвідчив, що нові медико-технологічні документи, які регламентують порядок надання МД хворим з ІМ, введені в дію у 2012 р. [43, 50, 51], активно впроваджувались у практику роботи.

Відомо, що пріоритетним при наданні допомоги пацієнтам з ІІ вважається раннє застосування тромболітичних засобів, зокрема, альтеплази. Обізнаність щодо використання цієї лікувальної стратегії, її ефективності, безпечності та частоти призначення знайшла своє відображення в результатах опитування 2013 р. Таких лікарів було 62,9 % на противагу 17,7 % у 2010 р. Так само з метою вторинної профілактики ІІ актуальним стало використання АА, призначення яких (як і тромболісис) є одним з найважливіших індикаторів якості МД при ІІ. У 2010 р. оцінку експертів пройшли два ЛЗ з групи препаратів АСК (кардіомагніл та аспекард). У 2013 р. в групі АСК експертизу пройшли додатково ще 4 ЛЗ. Крім того, у 2013 р. серед АА були оцінені також ЛЗ клопідогрелю та дипіридамолу, що свідчить про ширше використання цієї групи ЛЗ у практичній роботі.

Таким чином, спостерігається тенденція позитивних змін у підходах до ФТ ІІ, які, на нашу думку, пов'язані з орієнтацією на кращу світову практику лікування таких пацієнтів.

Таблиця 7.3

**Зміна середньозваженої бальної оцінки (О<sub>s</sub>) ЛЗ для ФТ ІІ**

| <b>Зміна О<sub>s</sub> ЛЗ<br/>(2013 р. проти 2010 р.)</b> | <b>Назва ЛЗ</b>                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Знизилась на:<br>0,8 – 8,2 % (3 ЛЗ)                       | гепарин, маніт, дибазол-Дарниця                                                                                                                                   |
| 12,1 – 19,4% (4 ЛЗ)                                       | мілдронат, фраксипарин, пірацетам, серміон                                                                                                                        |
| 20,4 – 28,9 % (14 ЛЗ)                                     | аспекард, ноофен, луцетам, кавінтон, цераксон,<br>ноотропіл, клексан, гліцисед, прозерин,<br>кавінтон-форте, актовегін, нейрорубін,<br>церебролізин, реосорбілакт |
| 31,1 – 39,2 % (9 ЛЗ)                                      | лазикс, тіоцетам, нейромідн, фуросемід (табл),<br>тіотриазолін, мексидол, фуросемід (р-н д/ін.),<br>кардіомагніл, магнію сульфат                                  |
| 40,7 – 43,1 % (2 ЛЗ)                                      | L-лізину есцинат, вінпоцетин                                                                                                                                      |
| Збільшилась на 3 % (1 ЛЗ)                                 | пентоксифілін                                                                                                                                                     |

Проте, як видно з даних табл. 7.3, середньозважена бальна оцінка практично усіх ЛЗ, які оцінювалися повторно, знизилася. При цьому для майже 70 % ЛЗ середньозважена бальна оцінка знизилася в межах 20,4 – 39,2 %.

## **7.2 Особливості формального та експертного VED – аналізів використання лікарських засобів при фармакотерапії інфаркту мозку**

Сучасний підхід до покращення ФД населенню передбачає раціональне використання ЛЗ, однією з передумов якого є їх всебічна клініко-економічна оцінка. Один з елементів такої оцінки є аналіз призначення ЛЗ на засадах індексу життєвої необхідності, що слугує основою для аргументованого вибору ЛЗ з позицій їх пріоритетності для лікувального процесу [306].

Дослідження індексу життєвої необхідності (або VEN – аналіз) знайшло широке використання у низці клініко-економічних досліджень [537 – 542]. Як було сказано у розділі 2, зарубіжні науковці пропонують модифікувати назву методу VEN – аналізу у VED – аналіз (де D – Desirable, бажаний) [298, 308].

Питання порівняльного використання формального та експертного VED – аналізів на сьогодні є недостатньо висвітлено. В розвиток цього напрямку досліджень нами використано підхід до визначення індексу життєвої необхідності або VED/VD – аналізи ЛЗ, призначених для ФТ ІМ (ІІ), оскільки раніше такі дослідження не проводились.

Метою цього етапу дослідження було вивчення особливостей застосування VED/VD – аналізів для оптимізації вибору ЛЗ, призначених для ФТ ІМ (ІІ).

Об'єктами досліджень слугували первинна інформація з 62 анкет експертної оцінки лікарів-неврологів про 52 ЛЗ, що використовуються для ФТ ІІ, за ТН (27 за МНН, які оцінили від 21,0 % до 58,3 % експертів та інформація з НП ОЛЗ [316] та ДФ ЛЗ (випуск 3) (ДФ ЛЗ) [280].

НП ОЛЗ включав 6 ЛЗ із досліджуваних, а саме: гепарин, декстран 40, фуросемід, АСК, магнію сульфат та манітол (табл. И.2 дод. И, рис. 7.1). Ці ж ЛЗ включено і в ДФ ЛЗ [543, 544].

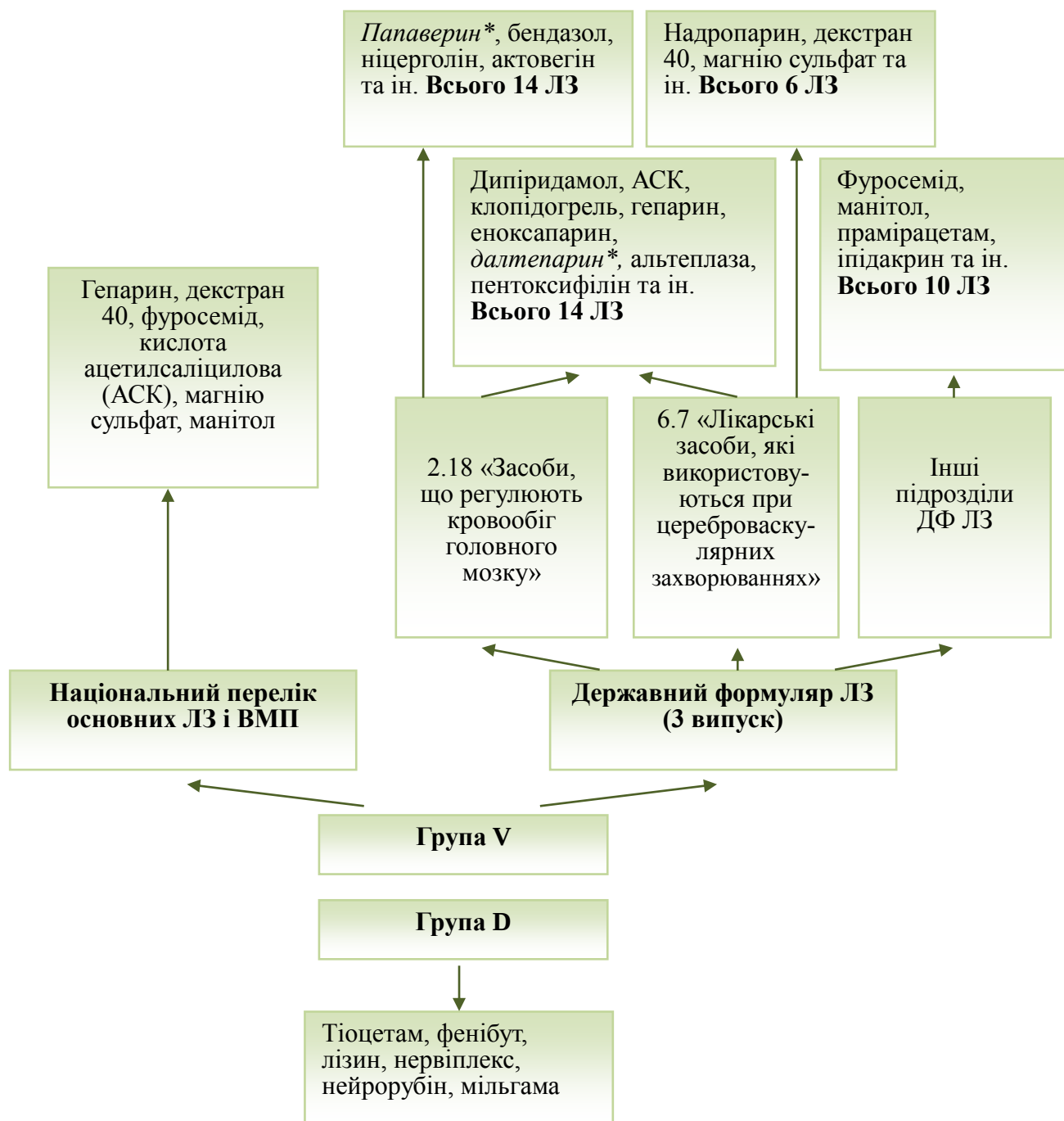


Рис.7.1 Результат розподілу ЛЗ на групи внаслідок VD – аналізу:

\*ЛЗ, які експерти не оцінювали або їх оцінила невелика кількість експертів, і тому ці ЛЗ не включено у порівняння.

НП ОЛЗ включав 6 ЛЗ із досліджуваних, а саме: гепарин, декстран 40, фуросемід, АСК, магнію сульфат та манітол (табл. И.2 дод. И, рис. 7.1). Ці ж ЛЗ включено і в ДФ ЛЗ [543, 544].

Щодо ДФ ЛЗ, то в першому його випуску в розділі «Неврологія» окремим підрозділом була виділена інформація про ЛЗ для лікування гострого ІІ [278]. У третьому випуску ДФ ЛЗ структура розділу «Неврологія» повністю змінена, тому інформація про ЛЗ, призначені для ФТ ІІ, знаходиться у підрозділах 2.18 «Засоби, що регулюють кровообіг головного мозку», 6.7 «Лікарські засоби, які використовуються при цереброваскулярних захворюваннях» та інших підрозділах ДФ ЛЗ. Позаяк зазначені вище підрозділи містять ЛЗ, які призначені для ФТ різних ЦВЗ, то до групи V було включено лише ті, що використовуються для ФТ ІІ. Групу D склали ЛЗ, які були оцінені експертами, але котрі відсутні в НП ОЛЗ та ДФ ЛЗ (3 випуск). При VD – аналізі приналежність до окремої групи встановлено для МНН або ЗПН ЛЗ, тоді як при VED – розподіл було здійснено для окремих ТН ЛЗ. Результати VED – аналізу представлено в табл. 7.4.

Таблиця 7.4

## Результати VED - аналізу

| МНН                  | Торгова назва ЛЗ             | Кількість експертів |                           |    |   |
|----------------------|------------------------------|---------------------|---------------------------|----|---|
|                      |                              | оцінили ЛЗ, %       | Віднесли ЛЗ до груп, абс. |    |   |
|                      |                              |                     | V                         | E  | D |
| 1                    | 2                            | 3                   | 4                         | 5  | 6 |
| <b>Альтеплаза</b>    | Актилізе, пор.д/п інф.       | 25,8                | 12                        | 4  | 0 |
| <b>Гепарин</b>       | Гепарин, р-н д/ін.           | 41,9                | 12                        | 12 | 2 |
| <b>Надропарин</b>    | Фраксипарин форте, р-н д/ін. | 33,9                | 9                         | 11 | 1 |
|                      | Фраксипарин®, р-н д/ін.      | 30,6                | 10                        | 8  | 1 |
|                      | <b>Всього:</b>               |                     | 19                        | 19 | 2 |
| <b>Еноксапарин</b>   | Клексан, р-н д/ін.           | 32,3                | 10                        | 9  | 1 |
| <b>АСК</b>           | Аспекард, табл.              | 40,3                | 6                         | 16 | 3 |
| <b>Клопідогрель</b>  | Атерокард, табл.             | 22,6                | 5                         | 7  | 2 |
|                      | Плавікс, табл.               | 21,0                | 4                         | 7  | 2 |
|                      | <b>Всього:</b>               |                     | 9                         | 14 | 4 |
| <b>Дипіридамо́л</b>  | Дипіридамо́л, р-н д/ін.      | 24,2                | 3                         | 7  | 5 |
|                      | Дипіридамо́л, табл.          | 22,6                | 3                         | 7  | 4 |
| <b>Дипіридамо́л</b>  | Курантил 25, драже           | 24,2                | 3                         | 8  | 4 |
|                      | <b>Всього:</b>               |                     | 9                         | 22 | 9 |
| <b>Пентоксифілін</b> | Латрен, р-н для інф.         | 22,6                | 4                         | 9  | 1 |
|                      | Пентоксифілін, р-н д/ін.     | 45,2                | 12                        | 14 | 2 |

Продовж. табл. 7.4

| 1                                     | 2                                         | 3    | 4  | 5  | 6 |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|------|----|----|---|
| <b>Пентоксифілін</b>                  | Трентал, р-н д/ін.                        | 51,6 | 9  | 21 | 2 |
|                                       | Агапурин, табл. прол. дії                 | 21,0 | 3  | 7  | 3 |
|                                       | Вазоніт, табл. ретард                     | 21,0 | 2  | 7  | 1 |
|                                       | Пентоксифілін, табл.                      | 38,7 | 6  | 15 | 3 |
|                                       | <b>Всього:</b>                            |      | 30 | 58 | 9 |
| <b>Ніцерголін</b>                     | Серміон, табл.                            | 45,2 | 6  | 18 | 4 |
|                                       | Ніцерголін, табл.                         | 21,0 | 3  | 9  | 1 |
|                                       | <b>Всього:</b>                            |      | 9  | 27 | 5 |
| <b>Бендазол</b>                       | Дибазол, р-н д/ін.                        | 38,7 | 8  | 13 | 3 |
| <b>Фуросемід</b>                      | Фуросемід, р-н д/ін.                      | 54,8 | 16 | 15 | 3 |
|                                       | Лазикс, р-н д/ін.                         | 38,7 | 13 | 10 | 1 |
|                                       | Фуросемід, табл.                          | 35,5 | 8  | 13 | 1 |
|                                       | <b>Всього:</b>                            |      | 37 | 38 | 5 |
| <b>Манітол</b>                        | Маніт, р-н д/інф.                         | 43,5 | 20 | 4  | 3 |
| <b>Декстран 40</b>                    | Реополіглюкін, р-н д/інф.                 | 35,5 | 9  | 11 | 2 |
|                                       | <i>Р-н Рінгера*</i> , р-н д/інф.          | 33,9 | 11 | 10 | 0 |
|                                       | <i>Реосорбілакт*</i> , р-н д/інф.         | 38,7 | 12 | 11 | 1 |
| <b>Гідролізати та деривати тканин</b> | Церебrolізін, р-н д/ін.                   | 58,1 | 13 | 19 | 4 |
| <b>Цитиколін</b>                      | Цераксон, р-н д/ін., р-н для перор. заст. | 53,2 | 14 | 16 | 3 |
|                                       | Сомазина, р-н д/ін., р-н для перор. заст. | 21,0 | 6  | 5  | 2 |
|                                       | <b>Всього:</b>                            |      | 20 | 21 |   |
| <b>Магнію сульфат</b>                 | Магнію сульфат, р-н д/ін.                 | 54,8 | 15 | 15 | 4 |
| <b>Пірацетам</b>                      | Пірацетам табл., капс., р-н д/ін.         | 40,3 | 7  | 17 | 1 |
|                                       | Ноотропіл, капс.                          | 27,4 | 4  | 13 | 0 |
|                                       | Луцетам, табл., р-н д/ін.                 | 40,3 | 7  | 17 | 1 |
|                                       | <b>Всього:</b>                            |      | 18 | 47 | 2 |
|                                       | <i>Тіоцетам*</i> , табл., р-н д/ін.       | 35,5 | 5  | 15 | 2 |
| <b>Прамірацетам</b>                   | Прамістар, табл.                          | 32,3 | 4  | 15 | 1 |
| <b>Вінпоцетин</b>                     | Кавінтон, табл., р-н д/ін.                | 48,4 | 13 | 16 | 1 |
|                                       | Кавінтон-Форте, табл.                     | 41,9 | 8  | 16 | 2 |
|                                       | Вінпоцетин, табл., р-н д/ін               | 27,4 | 3  | 13 | 1 |
|                                       | <b>Всього:</b>                            |      | 24 | 45 | 4 |
| <b>Фенібут</b>                        | Ноофен, табл.                             | 35,5 | 5  | 12 | 6 |
| <b>Гама-аміномасляна кислота</b>      | Аміналон, капс.                           | 22,6 | 5  | 5  | 4 |
| <b>Гліцин</b>                         | Гліцисед, табл.                           | 37,1 | 4  | 10 | 9 |

| 1                                                                                         | 2                              | 3    | 4  | 5  | 6 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------|----|----|---|
| <b>Тіотриазолін</b>                                                                       | Тіотриазолін, табл., р-н д/ін. | 51,6 | 8  | 17 | 7 |
| <b>Етилметил-гідроксипіридину сукцинат</b>                                                | Мексидол, табл., р-н д/ін.     | 29,0 | 4  | 11 | 3 |
| <b>Іпідакрин</b>                                                                          | Нейромідин, табл., р-н д/ін.   | 45,2 | 8  | 16 | 4 |
| <b>Неостигмін</b>                                                                         | Прозерин, р-н д/ін.            | 48,4 | 8  | 18 | 4 |
| <b>Лізін</b>                                                                              | L-лізіну есцинат р-н д/ін.     | 53,2 | 15 | 14 | 4 |
| <b>Вітамін В<sub>1</sub> в комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та/або В<sub>12</sub></b> | Нервіплекс, р-н д/ін.          | 35,5 | 6  | 9  | 7 |
|                                                                                           | Нейрорубін, табл., р-н д/ін.   | 45,2 | 7  | 15 | 6 |
|                                                                                           | Мільгама, р-н д/ін.            | 33,9 | 5  | 10 | 6 |
| <b>Гемодеріват з крові телят депротейнізований</b>                                        | Актовегін, табл., р-н д/ін.    | 58,1 | 8  | 22 | 6 |
| <b>Триметил-гідразинію пропіонат</b>                                                      | Мілдронат, капс., р-н д/ін.    | 50,0 | 6  | 18 | 7 |

\* - ЗПН, оскільки МНН відсутня

Окрім цього, нами з'ясовано, що у деяких випадках думка експертів стосовно окремих ТН в межах певної МНН співпадала із сумарною оцінкою по групі (наприклад, для клопідогрелю (Атерокард, Плавікс), дипіридамолу (Дипіридамол, Курантил), пірацетаму (Пірацетам, Ноотропіл, Луцетам), вінпоцетину (Кавінтон, Кавінтон форте, Вінпоцетин).

Пентоксифілін експерти сумарно віднесли до групи Е. При цьому, в межах цієї МНН Латрен, Трентал, Вазоніт та Агапурин, на думку експертів, є необхідними ЛЗ (група Е), а Пентоксифілін – або життєвоважливим (V), або необхідним (Е), бо майже однакова кількість експертів так їх оцінила. Стосовно Фуросеміду в експертів також нема однастайності: сумарно приблизно однакова кількість експертів вважають його або життєвоважливим (V), або необхідним (Е). При цьому Лазикс (р-н д/ін.) вони віднесли до групи V, Фуросемід (табл.) – до групи Е, а Фуросемід (р-н д/ін.) – до обох груп. Як бачимо, в межах однієї МНН експертна оцінка окремих ТН відрізнялася.

За результатами проведеного дослідження усі ЛЗ було розподілено на 7 кластерів (табл. 7.5):

Таблиця 7.5

Матриця VED/VD – аналізів

|   | V | E | D |
|---|---|---|---|
| V | 1 | 2 | 3 |
| D |   | 5 | 6 |

- кластер 1 – ЛЗ, які згідно з VED/VD – аналізами входять до групи V: Альтеплаза, Манітол;
- кластер 2 – ЛЗ, які за VD – аналізом входять до групи V, а VED – до груп V та E: Гепарин, Еноксапарин, Пентоксифілін, Цитиколін, Кислота гама-аміномасляна, Надропарин, Магнію сульфат, Фуросемід, Розчин Рінгера, Реосорбілакт;
- кластер 3 – ЛЗ, які за VD – аналізом входять до групи V, а VED-аналізом – E: Дипіридамола, АСК, Клопідогрель, Вінпоцетин, Пірацетам, Церебролізин, Бендазол, Мексидол, Ніцерголін, Актовегін, Декстран 40, Прамірацетам, Іпідакрин, Неостигмін, Тіотріазолін, Мілдронат;
- кластер 4 – ЛЗ, які за VD – аналізом входять до групи V, а VED – аналізом – E чи D: Гліцин;
- Кластер 5 – ЛЗ, які за VED – аналізом входять до груп V та E, а за VD – до групи D: Лізин;
- кластер 6 – ЛЗ, які за VED – аналізом входять до групи E, а за VD – до групи D: Фенібут, Нейрорубін, Мільгама, Тіоцетам;
- кластер 7 – ЛЗ, які за VED – аналізом входять до груп E чи D, а за VD – до групи D: Нервіплекс.

Як бачимо, існує значна розбіжність між результатами цих аналізів. Цей висновок підтверджують подальші дослідження змін у групі життєвоважливих ЛЗ на



підставі порівняльного аналізу ДФ ЛЗ третього (2011 р.) [280] та одинадцятого випусків (2019 р.) [288], а також НП ОЛЗ [316, 317]. Результати представлено в табл. И.3 і И.4 додатку И.

Встановлено, що НП ОЛЗ поповнився 6-ма ЛЗ, а саме: клопідогрелем, еноксапарином, надропарином, далтепарином, стрептокіназою та неостигміном. У ДФ ЛЗ 11 випуску 2 ЛЗ (ніцерголін та кислота гама-аміномасляна) включені додатково у підрозділ 6.7 «ЛЗ, які використовуються при цереброваскулярних захворюваннях». Такі ЛЗ, як етамзилат, аргініну гідрохлорид та урокіназа виключені з підрозділів 2.18 чи 6.7 і включені в інші підрозділи, а саме: 2.19 – «Лікарські засоби, які нормалізують метаболічні процеси у стінці судин» (етамзилат, аргініну гідрохлорид). ЛЗ стрептокіназу включено одночасно у декілька підрозділів: у підрозділ 2.15 «ЛЗ, що впливають на згортання крові та функцію тромбоцитів», 2.18, 12.3 «Нефрологія. Лікарські засоби» та 13.8 «Антитромботичні засоби». ЛЗ цинаризин виключено з підрозділу 6.7, натомість включено в підрозділ 6.5 «Лікарські засоби, які застосовуються для лікування розсіяного склерозу», а пентоксифілін – теж виключено з підрозділу 6.7., натомість включено у підрозділи 2.18, 2.19 «ЛЗ, які нормалізують метаболічні процеси у стінці судин» та 12.3.

Отже, у підрозділі 2.18 «Засоби, що регулюють кровообіг головного мозку» ДФ ЛЗ 11 випуску проти ДФ ЛЗ 3 випуску кількість досліджуваних ЛЗ скоротилась з 44 до 28 одиниць. У різні роки з ДФ ЛЗ було виключено 13 з досліджуваних ЛЗ (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

**Номенклатура досліджуваних ЛЗ, які виключені з ДФ ЛЗ 2-11 випусків**

| Назва ЛЗ                                                                                                                                                            | Випуск ДФ ЛЗ      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Триметилгідразинію пропіонат                                                                                                                                        | 4 (2012 р.) [281] |
| Актовегін, Вінпоцетин, Кортексин, Солкосерил, Цитиколін, Церебrolізін, Цереброкурин                                                                                 | 5 (2013 р.) [282] |
| Пірацетам, Мексидол, Тіотриазолін                                                                                                                                   | 6 (2014 р.) [283] |
| Гліцин, Прамірацетам                                                                                                                                                | 7 (2015 р.) [284] |
| У ДФ 2 (2010 р.) [279], 3 (2011 р.) [280], 8 (2016 р.) [285], 9 (2017 р.) [286], 10 (2018 р.) [287] та 11 (2019 р.) [288] випусків виключення ЛЗ не спостерігалось. |                   |

Як видно з даних табл. 7.6, у різний час з ДФ ЛЗ виключено такі ЛЗ, як: Триметилгідразинію пропіонат, Актовегін, Вінпоцетин, Кортексин, Солкосерил, Цитиколін, Церебролізин, Цереброкурин, Пірацетам, Мексидол, Тіотриазолін, Гліцин та Прамірацетам.

### **7.3 Соціологічний вимір якості життя людей літнього віку, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу**

В останні десятиліття спостерігається стійка тенденція постаріння населення. Прогнозується, що у світі до 2030 р. частка осіб старше 60 років буде становити 23 % [545]. Збільшення частки людей літнього віку супроводжується збільшенням та зміною структури захворюваності. До хвороб, розвиток яких пов'язаний зі старінням, відносяться судинні та дегенеративні захворювання ГМ. Одним з важливих наслідків ГПМК є обмеження життєдіяльності, тому інсульти є провідною причиною інвалідності серед людей старшої вікової групи. У середньому 60 % хворих, які перенесли інсульт, мають стійкі неврологічні порушення, що перешкоджають їх повсякденній життєдіяльності [43]. У цьому контексті важливими є дослідження ЯЖ пацієнтів, які перенесли ГПМК, адже результати таких розвідок дадуть можливість обрати нові ефективні методи лікування, реабілітації та вторинної профілактики. Тому дослідженню ЯЖ на підставі вивчення суб'єктивних відчуттів хворих після перенесеного ГПМК приділяється значна увага науковців, що детально описано в розділі 1.

Сьогодні у структурі суспільства в Україні відбувається нагромадження самотніх людей літнього і старечого віку, які проживають вдома чи в закладах соціального обслуговування – геріатричних пансіонатах і яких теж торкнулася проблема перенесеного ГПМК.

Тому актуальними є дослідження ЯЖ цієї категорії людей. Для цього об'єктом вивчення були джерела медичної інформації, інформація з питальника SF-36. Дослідження проведено на базі КЗ ЛОР «Львівський геріатричний

пансіонат».

Питальник заповнювали двома способами: шляхом самостійного внесення даних респондентом та інтерв'ю. Опрацювання даних здійснювали за відповідною інструкцією [337]. Порівняння показників ЯЖ проводились за середніми величинами ( $M$ ) з урахуванням середньої похибки ( $m$ ) та медіани. При підрахунку значень загальних показників «Фізичний компонент здоров'я» та «Психічний компонент здоров'я» використано  $Z$  – оцінки. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 10 Trial. Порівнювали якісні (стать) та кількісні показники (вік та кількісні оцінки ЯЖ за кожною шкалою питальника). Нормальність розподілу даних у вибірках оцінювали з використанням методу Шапіро-Уїлка. Встановлено, що розподіл даних відмінний від нормального, тому використовували непараметричні методи їх оцінки. Порівняння кількісних показників здійснювали з використанням  $U$  – критерію Манна – Уїтні, а якісних показників – з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Відмінності вважали вагомими при  $p < 0,05$  [294].

Всього опитано 96 осіб – мешканців КЗ ЛОР «Львівський геріатричний пансіонат». Проведене кількісне вимірювання ЯЖ підопічних Львівського геріатричного пансіонату за допомогою опитувальника SF-36 за гендерною ознакою дозволило встановити, що показники як фізичного, так і психічного компонентів здоров'я для чоловіків дещо вищі, ніж для жінок ( $PH 47,5 \pm 0,8$  УО і  $45,1 \pm 1,2$  УО;  $MN 40,9 \pm 1,2$  УО та  $36,1 \pm 1,6$  УО відповідно). Сумарно загальний статус здоров'я чоловіків вищий (показник  $42,1 \pm 0,8$  УО), ніж жінок (показник  $40,6 \pm 1,1$  УО) [241].

Разом з тим, серед опитаних було 29 осіб, які у різний період перенесли ГПМК – вони склали основну групу. Контрольну групу склали 67 осіб, які мали інші захворювання і не мали ГПМК в анамнезі [546, 547]. Розподіл опитаних за гендерною ознакою наведено у табл. 7.7.

Статистично значущої відмінності між жінками та чоловіками в основній та контрольній групах не виявлено ( $\chi^2 = 1,045172$ ;  $p = 0,30662$ ).

Таблиця 7.7

**Розподіл осіб, які взяли участь в опитуванні, за статевою ознакою**

| Показник            | Основна група, n = 29 |              | Контрольна група, n = 67 |               |
|---------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|---------------|
|                     | жінки                 | чоловіки     | жінки                    | чоловіки      |
| Кількість, n        | 11                    | 18           | 33                       | 34            |
| Середній вік (M±SD) | 73,4 ± 8,1%           | 63,7 ± 6,1 % | 70,3 ± 12,2 %            | 65,8 ± 18,1 % |

Результати порівняльного аналізу ЯЖ мешканців досліджуваного геріатричного пансіонату, що сформували основну та контрольну групи, представлено в табл. 7.8.

Таблиця 7.8

**Порівняльний аналіз показників ЯЖ чоловіків та жінок  
досліджуваного геріатричного пансіонату**

| Статистичні показники                                       | стать | Основна група (n = 29)                |                              |                | Контрольна група (n = 67) |                |      | p    |
|-------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|------|------|
|                                                             |       | M±m <sup>1</sup> ,<br>УО <sup>4</sup> | Медіана <sup>2</sup> ,<br>УО | Z <sup>3</sup> | M±m, УО                   | Медіана,<br>УО | Z    |      |
| 1                                                           | 2     | 3                                     | 4                            | 5              | 6                         | 7              | 8    | 9    |
| 1. Фізичне функціонування (PF)                              | чол.  | 54,4 ± 6,0                            | 60,0                         | -1,3           | 56,9 ± 4,0                | 65,0           | -1,2 | 0,31 |
|                                                             | жін.  | 50,9 ± 6,0                            | 50,0                         | -1,5           | 44,9 ± 5,0                | 45,0           | -1,7 | 0,56 |
| 2. Рольове функціонування (RP)                              | чол.  | 50,0 ± 0,1                            | 50,0                         | -0,9           | 48,5 ± 6,5                | 50,0           | -1,0 | 0,89 |
|                                                             | жін.  | 31,8 ± 11,2                           | 25,0                         | -1,5           | 34,1 ± 6,6                | 25,0           | -1,4 | 0,96 |
| 3. Інтенсивність болю (BP)                                  | чол.  | 67,9 ± 5,8                            | 74,0                         | -0,3           | 64,1 ± 3,5                | 64,0           | -0,5 | 0,48 |
|                                                             | жін.  | 44,5 ± 5,3                            | 50,0                         | -1,3           | 47,4 ± 3,3                | 50,0           | -1,2 | 0,60 |
| 4. Загальний стан здоров'я (GH)                             | чол.  | 46,9 ± 2,9                            | 45,0                         | -1,3           | 50,7 ± 3,9                | 50,0           | -1,1 | 0,31 |
|                                                             | жін.  | 41,8 ± 8,9                            | 60,0                         | -1,5           | 41,7 ± 4,0                | 50,0           | -1,5 | 0,42 |
| 5. Життєва активність (VT)                                  | чол.  | 47,5 ± 3,5                            | 47,5                         | -0,6           | 51,0 ± 3,8                | 52,5           | -0,5 | 0,43 |
|                                                             | жін.  | 40,9 ± 6,2                            | 35,0                         | -1,0           | 35,6 ± 3,9                | 35,0           | -1,1 | 0,42 |
| 6. Соціальне функціонування (SF)                            | чол.  | 58,3 ± 6,1                            | 62,5                         | -1,1           | 61,8 ± 3,8                | 62,5           | -1,0 | 0,77 |
|                                                             | жін.  | 50,0 ± 2,9                            | 50,0                         | -1,5           | 56,8 ± 1,9                | 62,5           | -1,2 | 0,10 |
| 7. Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE) | чол.  | 57,4 ± 0,7                            | 66,7                         | -0,7           | 57,9 ± 6,9                | 66,7           | -0,7 | 0,90 |
|                                                             | жін.  | 33,3 ± 1,9                            | 33,3                         | -1,5           | 36,4 ± 7,4                | 50,0           | -1,4 | 0,98 |
| 8. Психічне здоров'я (MH)                                   | чол.  | 48,9 ± 3,4                            | 52,0                         | -1,4           | 51,3 ± 3,1                | 52,0           | -1,4 | 0,72 |
|                                                             | жін.  | 41,8 ± 5,2                            | 48,0                         | -1,8           | 44,1 ± 3,8                | 52,0           | -1,7 | 0,57 |

| Узагальнюючі показники                                                                                                                                                                                                                               |      |            |      |      |            |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|------|------|------------|------|------|------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                    | 2    | 3          | 4    | 5    | 6          | 7    | 8    | 9    |
| 1. Фізичний компонент здоров'я (РН)                                                                                                                                                                                                                  | чол. | 48,0 ± 1,6 | 47,9 | -0,2 | 47,3 ± 0,9 | 47,7 | -0,3 | 0,56 |
|                                                                                                                                                                                                                                                      | жін. | 46,2 ± 1,7 | 46,6 | -0,5 | 44,6 ± 1,2 | 45,5 | -0,5 | 0,47 |
| 2. Психічний компонент здоров'я (МН)                                                                                                                                                                                                                 | чол. | 40,0 ± 1,7 | 40,3 | -1,0 | 41,4 ± 1,6 | 40,7 | -0,9 | 0,65 |
|                                                                                                                                                                                                                                                      | жін. | 35,2 ± 2,3 | 46,6 | -1,5 | 37,1 ± 1,9 | 37,4 | -1,3 | 0,69 |
| Загальний статус                                                                                                                                                                                                                                     | чол. | 44,0 ± 1,3 | 45,4 | -0,6 | 44,3 ± 1,0 | 44,5 | -0,6 | 0,83 |
|                                                                                                                                                                                                                                                      | жін. | 40,7 ± 1,8 | 42,3 | -0,9 | 40,8 ± 1,2 | 41,0 | -0,9 | 0,48 |
| <sup>1</sup> М – середнє значення показника (умовні одиниці), m – середня похибка;<br><sup>2</sup> Медіана - величина ознаки, що знаходиться по середині ранжованого ряду вибірки;<br><sup>3</sup> Z-оцінки; <sup>4</sup> УО - умовні одиниці (бали) |      |            |      |      |            |      |      |      |

Оцінка за шкалою фізичного функціонування (PF) відображає, як фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень. Оскільки тут існує прямий зв'язок, то, як видно з даних табл. 7.8, чоловіки контрольної групи можуть виконати більше фізичне навантаження (показник  $56,9 \pm 4,0$  УО), ніж основної (показник  $54,4 \pm 6,0$  УО).

Серед жінок спостерігається протилежне явище: своє фізичне функціонування жінки основної групи оцінили дещо вище, ніж контрольної (показник  $50,9 \pm 6,0$  УО на противагу  $44,9 \pm 5,0$  УО). Чоловіки основної групи мають менші обмеження у щоденній діяльності, які пов'язані з їх фізичним станом (показник рольового функціонування (RP) у них становить  $50,0 \pm 10,1$  УО на противагу контрольній групі, для яких цей показник є нижчим –  $48,5 \pm 6,5$  УО). Жінки основної групи, у порівнянні з контрольною, мають більші обмеження у щоденній діяльності, які пов'язані з їх фізичним станом (показники  $31,8 \pm 11,2$  УО та  $34,1 \pm 6,6$  УО відповідно).

При оцінці інтенсивності болю низькі показники за цією шкалою (BP) свідчать про те, що біль значно обмежує активність респондента.

Як бачимо з даних табл. 7.8, цей параметр для чоловіків основної групи становить  $67,9 \pm 5,8$  УО, а контрольної –  $64,1 \pm 3,5$  УО (тобто у контрольній групі нижчий). Показник інтенсивності болю для жінок контрольної групи є нижчим,

ніж основної ( $44,5 \pm 5,3$  УО та  $47,4 \pm 3,3$  УО відповідно). Це є свідченням того, що суб'єктивні больові відчуття жінок основної групи (як і в цілому жінок щодо чоловіків) значно обмежують їх повсякденну діяльність. Показники загального стану здоров'я (GH) для чоловіків контрольної групи вищі, ніж в основної ( $50,7 \pm 3,9$  УО та  $46,9 \pm 2,9$  УО відповідно), тоді як для жінок основної та контрольної груп майже однакові ( $41,8 \pm 8,9$  УО та  $41,7 \pm 4,0$  УО відповідно).

Життєва активність (VT) характеризує оцінку респондентом свого життєвого тону, а показник має прямий зв'язок – чим він вищий, тим вище респондент оцінює свою життєву активність. У досліджуваному випадку життєва активність чоловіків основної групи характеризується показником  $47,5 \pm 3,5$  УО, а контрольної –  $51,0 \pm 3,8$  УО, тобто свій життєвий тонус перші оцінюють нижче, ніж другі. Натомість жінки основної групи свій життєвий тонус оцінюють вище, ніж контрольної (показник за шкалою VT для основної групи становить  $40,9 \pm 6,2$  УО та  $35,6 \pm 3,9$  УО для контрольної). Характеристика соціального функціонування (шкала SF) передбачає оцінку респондентом рівня своїх соціальних зв'язків з друзями, рідними, оточенням тощо. Чим вищий показник за цією шкалою, тим вище підопічний пансіонату оцінює рівень своїх соціальних зв'язків. За даними нашого дослідження рівень соціальних зв'язків і чоловіки та жінки у контрольних групах оцінили вище порівняно з основними групами. Оцінка рольового функціонування, яке обумовлене емоційним станом (шкала RE), показала, що емоційний стан чоловіків основної та контрольної груп практично однаково впливає на їх щоденну діяльність (показник за шкалою RE для чоловіків основної групи становить  $57,4 \pm 10,7$  УО, а контрольної –  $57,9 \pm 6,9$  УО). У жінок контрольної групи емоційний стан меншою мірою, ніж жінок основної групи, впливає на їх щоденну життєдіяльність (показник за шкалою RE для перших становить  $36,4 \pm 7,4$  УО, а других –  $33,3 \pm 11,9$  УО). Показники, які характеризують психічне здоров'я підопічних геріатричного пансіонату (шкала MH) свідчать, що у чоловіків та у жінок контрольної групи частіше був хороший настрій, вони більше почували себе спокійними та щасливими, ніж ті, що перенесли ГПМК.

Показники фізичного компонента здоров'я і для чоловіків і для жінок основної групи дещо вищі, ніж контрольної (для чоловіків основної групи показник за шкалою РН становить  $48,0 \pm 1,6$  УО, а для жінок основної групи –  $46,2 \pm 1,7$  УО). У контрольній групі показники за шкалою РН для чоловіків становили  $47,3 \pm 0,9$  УО, а для жінок –  $44,6 \pm 1,2$  УО. На противагу фізичному, психічний компонент здоров'я і чоловіків і жінок основної групи характеризується нижчими ( $40,0 \pm 1,7$  та  $35,2 \pm 2,3$  УО відповідно) показниками за шкалою МН у порівнянні з контрольною групою ( $41,4 \pm 1,6$  та  $37,1 \pm 1,9$  УО відповідно).

Загальний статус здоров'я чоловіків основної та контрольної груп (показники  $44,0 \pm 1,3$  та  $44,3 \pm 1,0$  УО відповідно) і жінок основної та контрольної груп практично однакові (показник  $40,7 \pm 1,8$  та  $40,8 \pm 1,2$  УО відповідно). Разом з тим, за гендерною ознакою загальний статус здоров'я чоловіків обох груп дещо вищий, ніж жінок відповідних груп. При цьому визначені показники свідчать, що мешканці геріатричного пансіонату оцінюють якість свого життя як середню.

Статистично значущих відмінностей між показниками за всіма оцінюваними шкалами не виявлено (значення  $p$  для кожної із шкал наведено в табл. 7.8).

## Висновки до розділу 7

1. Результати експертного опитування лікарів-неврологів у два різні часові періоди (до (у 2010 р.) та після (у 2013 р.) впровадження нових медико-технологічних документів, які регламентують порядок МД при ІІ) засвідчили, що:

- найвагомішим джерелом інформації про сучасні ЛЗ в обидвох часових періодах лікарі вважали медичних представників (81,4 % респондентів у 2013 р. та 90,3 % – у 2010 р.). Важливість як джерел інформації фахових журналів, науково-практичних з'їздів і конференцій, довідника Компендіум та мережі Internet у другому часовому періоді зросла майже в 1,3; 1,2, 1,4 та 1,2 раза відповідно у порівнянні з першим;

- переважна більшість опитаних (77,4 % респондентів у 2010 р. та 84,3 % у 2013 р.) призначали ЛЗ після ретельного аналізу результатів його клінічного застосування зарубіжними та вітчизняними колегами;
- з моменту дослідження 2010 р. в 1,5 раза зросла кількість лікарів, які вважали клінічний протокол найвагомішим чинником, що впливає на вибір ЛЗ (62,9 % лікарів у 2013 р. на противагу 41,9 % у 2010 р.);
- не надавали значення походженню ЛЗ (вітчизняний чи імпортований) більш як половина лікарів в обох часових періодах. Разом з тим, частка прихильників зарубіжних ЛЗ у 2013 р. збільшилась в 1,3 раза, а прихильників вітчизняних – скоротилася майже в 3,7 раза. У 2013 р. 72,9 % лікарів констатували, що віддають перевагу оригінальним ЛЗ, тоді як у 2010 р. їх частка становила 58,1 %. Таким чином, пріоритети лікарів на боці оригінальних ЛЗ іноземного виробництва;
- майже половина опитаних лікарів у першому та другому часових періодах вважали платоспроможність хворого вагомим критерієм, на який зважають при призначенні ЛЗ (46,8 % та 48,6 % респондентів відповідно);
- середньозважена бальна оцінка за такими параметрами, як ефективність, безпечність, частота призначення була розрахована для 39 ЛЗ у 2010 р. та 53 ЛЗ у 2013 р. Для майже 70 % аналізованих ЛЗ у 2013 р. вона знизилася у порівнянні з 2010 р. на 20,4 – 39,2 %, що свідчить про варіабельність пріоритетів лікарів.

2. Експертний VED – аналіз 52 ЛЗ для ФТ ІІ за ТН показав, що 96,2 % з них експерти віднесли до груп V чи E. У результаті порівняльного VED/VD – аналізу досліджувану номенклатуру ЛЗ розподілено на 7 кластерів. Перший включав ЛЗ, які згідно з VED/VD – аналізами входять до групи V (Альтеплаза, Манітол); другий – ЛЗ, які за VD-аналізом входять до групи V, а VED – до груп V та E (Гепарин, Еноксапарин, Пентоксифілін, Цитиколін, Кислота гама-аміномасляна, Надропарин, Магнію сульфат, Фуросемід, Розчин Рінгера, Реосорбілакт); третій – ЛЗ, які за VD-аналізом входять до групи V, а VED-аналізом – E (Дипіридамола, АСК, Клопідогрель, Вінпоцетин, Пірацетам, Церебролізін, Бендазол, Мексидол, Ніцерголін, Актовегін, Декстран 40, Прамірацетам, Іпідакрин, Неостигмін, Тіотріазолін, Мілдронат); четвертий – ЛЗ, які за VD-аналізом входять до групи V,



а VED–аналізом – Е чи D (Гліцин); п'ятий – ЛЗ, які за VED–аналізом входять до груп V та Е, а за VD – до групи D (Лізин); шостий – ЛЗ, які за VED–аналізом входять до групи Е, а за VD – до групи D (Фенібут, Нейрорубін, Мільгама, Тіоцетам) і сьомий – ЛЗ, які за VED–аналізом входять до груп Е чи D, а за VD – до групи D (Нервіплекс).

3. Проведене дослідження засвідчило значну розбіжність між результатами експертного та формального VED/VD аналізів. Не зважаючи на перевагу у відносній простоті проведення VD – аналізу, VED – аналіз є більш інформативним та доцільним до використання з метою прийняття певних рішень стосовно раціоналізації ФТ, а також оптимізації вибору ЛЗ.

4. Дослідження динаміки включення/виключення з ДФ ЛЗ препаратів для ФТ ГПМК показало, що в ДФ ЛЗ 11 випуску проти ДФ ЛЗ 3 випуску кількість досліджуваних ЛЗ скоротилась з 44 до 26 одиниць. У різні роки з ДФ ЛЗ було виключено 13 з досліджуваних ЛЗ (а саме: Триметилгідразинію пропіонат, Актовегін, Вінпоцетин, Кортексин, Солкосерил, Цитиколін, Церебrolізін, Цереброкурин, Пірацетам, Мексидол, Тіотриазолін, Гліцин та Прамірацетам). Натомість, НП ОЛЗ, який у 2009 р. включав 6 ЛЗ, призначених для ФТ ГПМК (Гепарин, Декстран 40, АСК, Магнію сульфат, Манітол, Фуросемід), у 2017 р. збільшився удвічі (включено: Клопідогрель, Еноксапарин, Надропарин, Далтепарин, Стрептокіназу та Неостигмін).

5. Кількісне вимірювання ЯЖ людей літнього віку, які перенесли ГПМК, за питальником SF-36 показало, що показники фізичного компонента здоров'я і для чоловіків і для жінок основної групи дещо вищі, ніж контрольної (для чоловіків основної групи показник за шкалою РН становить  $48,0 \pm 1,6$  УО, а для жінок основної групи –  $46,2 \pm 1,7$  УО). У контрольній групі показники за шкалою РН для чоловіків становили  $47,3 \pm 0,9$  УО, а для жінок –  $44,6 \pm 1,2$  УО. На противагу фізичному, психічний компонент здоров'я і чоловіків і жінок основної групи характеризується нижчими ( $40,0 \pm 1,7$  УО та  $35,2 \pm 2,3$  УО відповідно) показниками за шкалою МН у порівнянні з контрольною групою ( $41,4 \pm 1,6$  та  $37,1 \pm 1,9$  УО відповідно).

Загальний статус здоров'я чоловіків основної та контрольної груп (показники  $44,0 \pm 1,3$  та  $44,3 \pm 1,0$  УО відповідно) і жінок основної та контрольної груп практично однакові (показник  $40,7 \pm 1,8$  та  $40,8 \pm 1,2$  УО відповідно). Разом з тим, за гендерною ознакою загальний статус здоров'я чоловіків обох груп дещо вищий, ніж жінок відповідних груп. При цьому визначені показники свідчать, що ЯЖ чоловіків і жінок є середньою.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Шух М. С. Експертне оцінювання лікарських засобів, призначених для лікування ішемічного інсульту. Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, 15 – 17 вересня 2010 р. Харків. У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред.кол. : В. П. Черних (голова) та ін., уклад. : Н. А. Третякова та ін. Х. : НФаУ, 2010. Т. 2. С. 261.

2. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Яворська Н. П., Пришляк Г. М. Експертна оцінка лікарських засобів, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2011. № 6 (20). С. 52 – 58.

3. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Особливості формального та експертного VED – аналізів використання лікарських засобів (на прикладі фармакотерапії інфаркту мозку). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 1 (21). С. 69 – 73.

4. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Зіменковський А. Б. Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти : монографія. Львів: Ліга-Прес, 2014. С. 163 – 186.

5. Левицька О. Р., Байло І. В. Результати експертизи лікарських засобів, призначених для фармакотерапії інфаркту мозку. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5-ї науково-практ. конфер. з міжнар. участю, 27 – 28 вересня 2013 р. Тернопіль. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2013. С. 267.

6. Левицька О. Р. Омнібусне дослідження фармакотерапії хворих з інфарктом мозку. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія; за наук. ред. Б. П. Громовика. Львів: Ліга-Прес, 2014. С. 213 – 228.

7. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження якості життя людей літнього віку, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VI наук.-практ. конфер. з міжнародною участю, 10 – 11 листопада 2016 р. Тернопіль. Тернопіль : “Укрмедкнига”, 2016. С. 229.

8. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Levytska O. E. Sociological measuring of quality of life of aged people who have had acute cerebrovascular accidents. *Pharmacia*. 2016. Vol. 63, №4. P. 15 – 20.

## РОЗДІЛ 8

### НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

### ОПТИМІЗАЦІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ

### З ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

#### **8.1 Результати вимірювання якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язаній з використанням лікарських засобів**

У розділі 2 нами описано паспорти КІЯ та методику вимірювання якості МД при ІІ, пов'язану з використанням ЛЗ. За цією методикою здійснено оцінку якості такої допомоги. Об'єктом дослідження слугувала інформація зі 151 ЛЛП (отриманих шляхом суцільної вибірки) пацієнтів неврологічного відділення ЛОКЛ, у яких було діагностовано ІІ. Період дослідження – 2015 р.

Відомо, що одним з найефективніших методів лікування ІІ є системна тромболітична терапія. У розвинених країнах цей метод використовується досить широко [548, 417], тоді як в Україні – лише в незначній частини пацієнтів (менш ніж в 1 %) [53]. Оскільки в аналізованому стаціонарі системний тромболізис як метод лікування не застосовувався, перший КІЯ МД при ІІ ми не оцінювали.

Відправним пунктом при розрахунку другого – п'ятого КІЯ МД при ІІ (табл. 1.3 розділу 1) є призначення антитромботичних засобів (АК або АА). Оскільки другий та третій КІЯ базуються на призначеннях АК – визначали їх комплексно. Всього АК були призначені 104 хворим з ІІ (68,9 %). При цьому у 1 – 2 день (2 – 3-ій КІЯ) – 99 хворим (65,6 % від загальної кількості пацієнтів з ІІ). З них 1-му хворому одночасно було призначено 2 різні антитромботичні засоби (еноксапарин та аценокумарол). Під час лікування та на момент виписки (четвертий КІЯ) АК були призначені 10-ти хворим (6,6 %) [549, 550]. Кількість призначень АК у розрізі окремих МНН ЛЗ представлена в табл. 8.1.

Переважаючій більшості хворих (91 пацієнт, 87,5 %) призначався тільки один АК, а 13-ти хворим (12,5 %) на початку та під час лікування призначали одні, а на момент виписки – інші АК (наприклад, еноксапарин – дабігатрану етексилат,

еноксапарин – варфарин). У 1 – 2 день лікування (табл. 8.1) майже у всіх випадках призначались парентеральні ЛЗ, зокрема, еноксапарин. На момент виписки з лікарні більшою мірою призначались пероральні ЛЗ (дабігатрану етексилат та варфарин).

Таблиця 8.1

### Результати аналізу призначень АК

| МНН ЛЗ                             | АТХ-код | Кількість<br>призначень,<br>абс./ % від<br>151 хворого<br>з ІІ | Час призначення / кількість<br>призначень |               |                      |
|------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------|----------------------|
|                                    |         |                                                                | 1 – 2<br>день                             | Інший<br>день | На момент<br>виписки |
| Парентеральні ЛЗ                   |         |                                                                |                                           |               |                      |
| Еноксапарин                        | B01AB05 | 94 / 62,3 %                                                    | 91                                        | 3             | –                    |
| Надропарин                         | B01AB06 | 4 / 2,6 %                                                      | 3                                         | 1             | –                    |
| Пентосану<br>полісульфат<br>натрію | B01AB15 | 3 / 2,0 %                                                      | –                                         | 1             | 2                    |
| Пероральні ЛЗ                      |         |                                                                |                                           |               |                      |
| Варфарин                           | B01AA03 | 7 / 4,6 %                                                      | 4                                         | 1             | 2                    |
| Аценокумарол                       | B01AA07 | 2 / 1,3 %                                                      | 2                                         | –             | –                    |
| Дабігатрану<br>етексилат           | B01AE07 | 8 / 5,3 %                                                      | –                                         | 1             | 7                    |

Аналіз призначень АА засвідчив, що вони були призначені 73-м хворим (48,3 % від загальної кількості хворих з ІІ). У 1 – 2 день (третій КІЯ) АА було призначено 30 пацієнтам (19,9 %), а на момент виписки з лікарні (четвертий КІЯ) – 41-му хворому (27,2 %).

У табл. 8.2 представлена кількість призначень АА у розрізі окремих МНН або ЗПН ЛЗ.

Як бачимо з даних табл. 8.2, призначались як монопрепарати АА, так і комбіновані ЛЗ. Із загальної кількості пацієнтів, яким призначались АА, 70 хворим (95,9 %) призначався один ЛЗ з цієї групи, а трьом хворим – декілька (на початку та під час лікування одні, на момент виписки – інші): клопідогрель – трифлузал, клопідогрель – АСК, магнікор – АСК.

Таблиця 8.2

## Результати аналізу призначень АА

| МНН або ЗПН ЛЗ       | АТХ-код | Кількість призначень, абс./% від 151 хворого з ІІ | Час призначення / кількість призначень |            |                   |
|----------------------|---------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|-------------------|
|                      |         |                                                   | 1 – 2 день                             | Інший день | На момент виписки |
| Клопідогрель         | B01AC04 | 20 / 13,2 %                                       | 3                                      | 2          | 15                |
| АСК                  | B01AC06 | 23 / 15,2 %                                       | 14                                     | –          | 9                 |
| Трифлузал            | B01AC18 | 1 / 0,7 %                                         | –                                      | –          | 1                 |
| АСК, комбінації:     |         | 32 / 21,2 %                                       | 13                                     | 1          | 18                |
| <i>Кардіомагніл*</i> | B01AC30 | 21 / 13,9 %                                       | 5                                      | 1          | 15                |
| <i>Магнікор</i>      | B01AC57 | 11 / 7,3 %                                        | 8                                      | –          | 3                 |

\* - курсивом вказано ЗПН ЛЗ

Третій КІЯ засвідчує, що у перший – другий день сумарно антитромботичні засоби (АК або АА) було призначено 129 хворим (85,4 %). Четвертий КІЯ вказує на те, що на момент виписки антитромботичні засоби було призначено 51 пацієнту (33,8 %).

П'ятий КІЯ характеризує призначення АК хворим з ФП на момент виписки з лікарні. Він означає частку хворих з ФП, які не мали протипоказань та яким на момент виписки з лікарні були призначені пероральні АК. У 27 пацієнтів з аналізованої сукупності хворих з ІІ було діагностовано ФП. На момент виписки з лікарні дев'ятьом з них (33,3 %) були призначені пероральні АК.

Шостий КІЯ МД при ІІ характеризує призначення ліпідознижуючих засобів (статинів) на момент виписки з лікарні. Зі 151 хворого з ІІ на момент виписки з лікарні статини були призначені 72 пацієнтам (47,7 %). При цьому у вигляді монотерапії – 71 хворому (98,6 %). Одному пацієнту (1,4%) було призначено 2 ЛЗ з групи статинів: на початку лікування розувастатин, на момент виписки – аторвастатин.

Кількість призначень статинів у розрізі окремих МНН ЛЗ представлена в табл. 8.3. Як видно з її даних, у структурі призначень переважали ЛЗ аторвастатину – їх призначали 35,1 % хворих.

Таблиця 8.3

**Результати аналізу призначень статинів**

| <b>МНН ЛЗ</b> | <b>АТХ – код</b> | <b>Кількість призначень на момент виписки, абс. / % від 151 хворого з ІІ</b> |
|---------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Симвастатин   | C10AA01          | 4 / 2,6 %                                                                    |
| Аторвастатин  | C10AA05          | 53 / 35,1 %                                                                  |
| Розувастатин  | C10AA07          | 16 / 10,6 %                                                                  |

Кількісні значення КІЯ процесу МД при ІІ в частині використання ЛЗ наведено в табл. 8.4.

Таблиця 8.4

**Значення КІЯ процесу МД при ІІ в частині використання ЛЗ**

| <b>КІЯ</b>      | <b>Кількісний показник</b> |
|-----------------|----------------------------|
| Перший          | Не визначали               |
| Другий – третій | 65,6 %                     |
| Третій          | 85,4 %                     |
| Четвертий       | 33,8 %                     |
| П'ятий          | 33,3 %                     |
| Шостий          | 47,7 %                     |

Як видно з даних табл. 8.4, значення третього КІЯ свідчить про високу якість процесу МД при ІІ з моменту надходження хворого у стаціонар у частині призначення антитромботичних засобів. Тобто у цьому випадку в аналізованому стаціонарі досить широко орієнтувались на вимоги медико-технологічних документів, які регламентують порядок надання МД цій категорії хворих [43]. Досить висока якість процесу МД у частині призначення АК, про що свідчить значення другого – третього КІЯ. Певні проблеми якості МД спостерігаються на етапі виписки із стаціонару, що засвідчують значення четвертого – шостого КІЯ. Тим більше, що такі КІЯ, як призначення варфарину при ФП та антитромботичних засобів перед випискою із лікарні, мають рівень доказів А [43]. Слід звернути увагу також і на призначення статинів у якості ліпідознижуючих

засобів, адже шостий КІЯ засвідчує, що їх призначають дещо менше половини хворих з ІІ.

## **8.2 Концептуальне моделювання медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу**

Панівною парадигмою в оцінці якості МД є модель (тріада) Аведіса Донабедіана, який вперше висвітлив системне бачення управління якістю МД [551]. За моделлю А. Донабедіана якість МД визначають структура (матеріально-технічні та людські ресурси, які використовуються для надання медичних послуг), процес (використання різних медичних технологій, фактичне лікування, яке надається конкретному хворому) та результати лікування (одужання, летальність, інвалідизація тощо) [217].

Оскільки процес надання МД (другий складник тріади) нерозривно пов'язаний з МЗ – застосування ЛЗ має безпосередній вплив якості такої допомоги.

Процес МЗ хворих з ГПМК базується на функціонуванні відповідної інформаційної системи, яка призначена для збирання, опрацювання, аналізування та оцінювання інформації, необхідної для прийняття управлінських рішень. Вона включає: систему внутрішньої звітності ЗОЗ, систему збирання зовнішньої інформації, систему досліджень та аналітичну систему.

Основою системи внутрішньої звітності є сукупність даних, які збирають з внутрішніх підрозділів ЗОЗ. Джерелом таких даних слугує медична, фармацевтична та фінансова документація ЗОЗ (рис. 8.1).

Система збирання зовнішньої інформації дає можливість отримувати оперативну інформацію про чинники зовнішнього середовища, які впливають на процес МЗ хворих з ГПМК. Джерелами такої інформації є нормативно-правові (Закони України, Постанови КМ України, накази МОЗ України, Державний реєстр ЛЗ України, ДФ ЛЗ) та медико-технологічні документи (стандарти, клінічні протоколи, адаптовані клінічні настанови), які регламентують порядок



надання МД хворим з ГПМК. Крім того, наукова література, бази даних доказової медицини, фармацевтична інформація тощо.

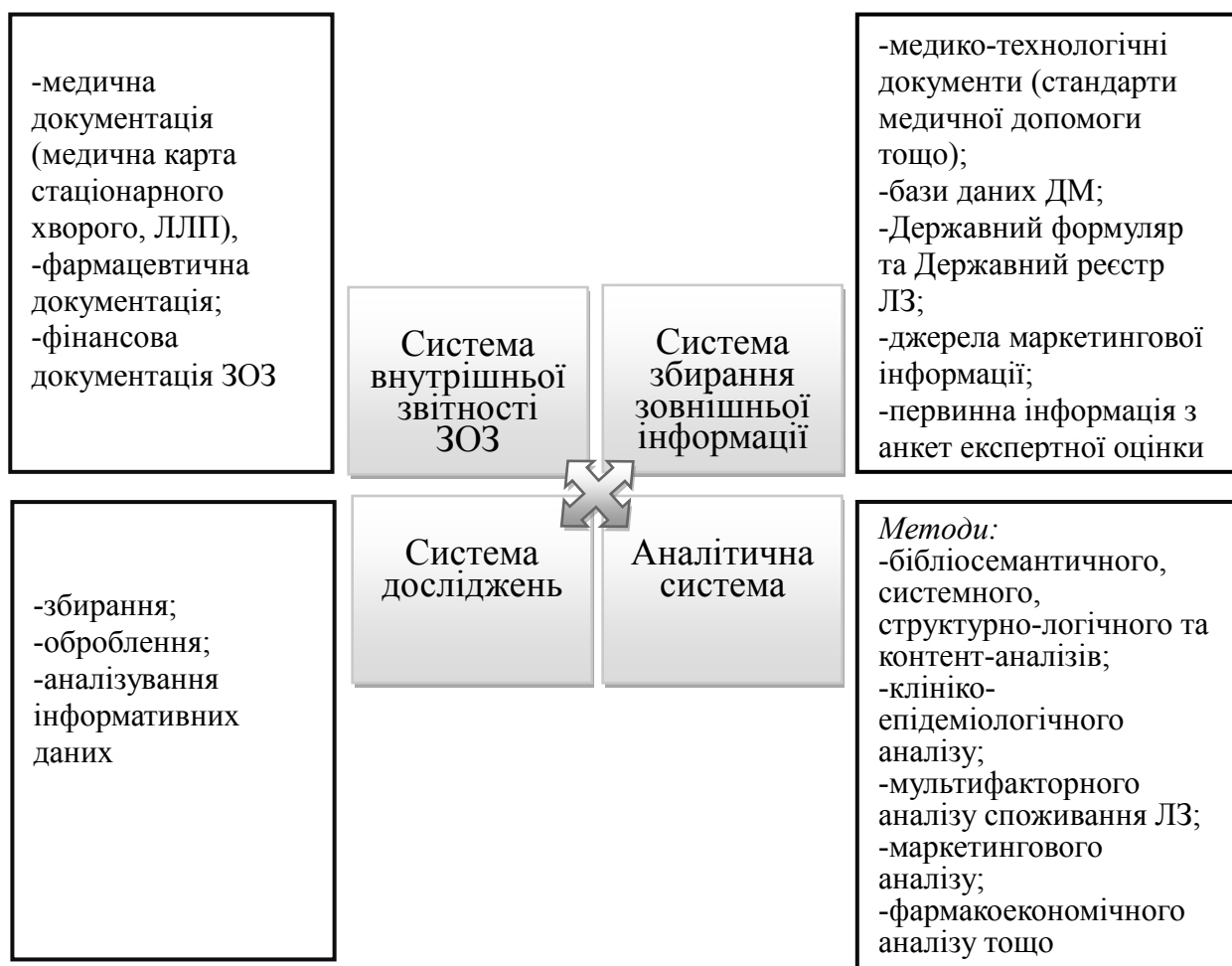


Рис. 8.1 Інформаційна система МЗ хворих з ГПМК

Система досліджень передбачає збирання, опрацювання та аналізування інформативних даних, а аналітична система охоплює різноманітні засоби для аналізування отриманих даних. Сюди відносяться загальнонаукові та спеціальні методи. Зокрема, бібліосемантичного, системного, структурно-логічного, та контент-аналізів; клініко-епідеміологічного аналізу; мультифакторного аналізу споживання ЛЗ (частотний, ABC–, VEN–, ATC/DDD, DU 90 % аналізи); маркетингового, фармакоєкономічного та індикаторного аналізів тощо.

На підставі описаних вище результатів клініко-фармацевтичних досліджень з використанням інформаційної системи МЗ хворих з ГПМК нами створена

модель такого забезпечення (рис. 8.2). Вона складається з 2-х частин та містить взаємопов'язані елементи.

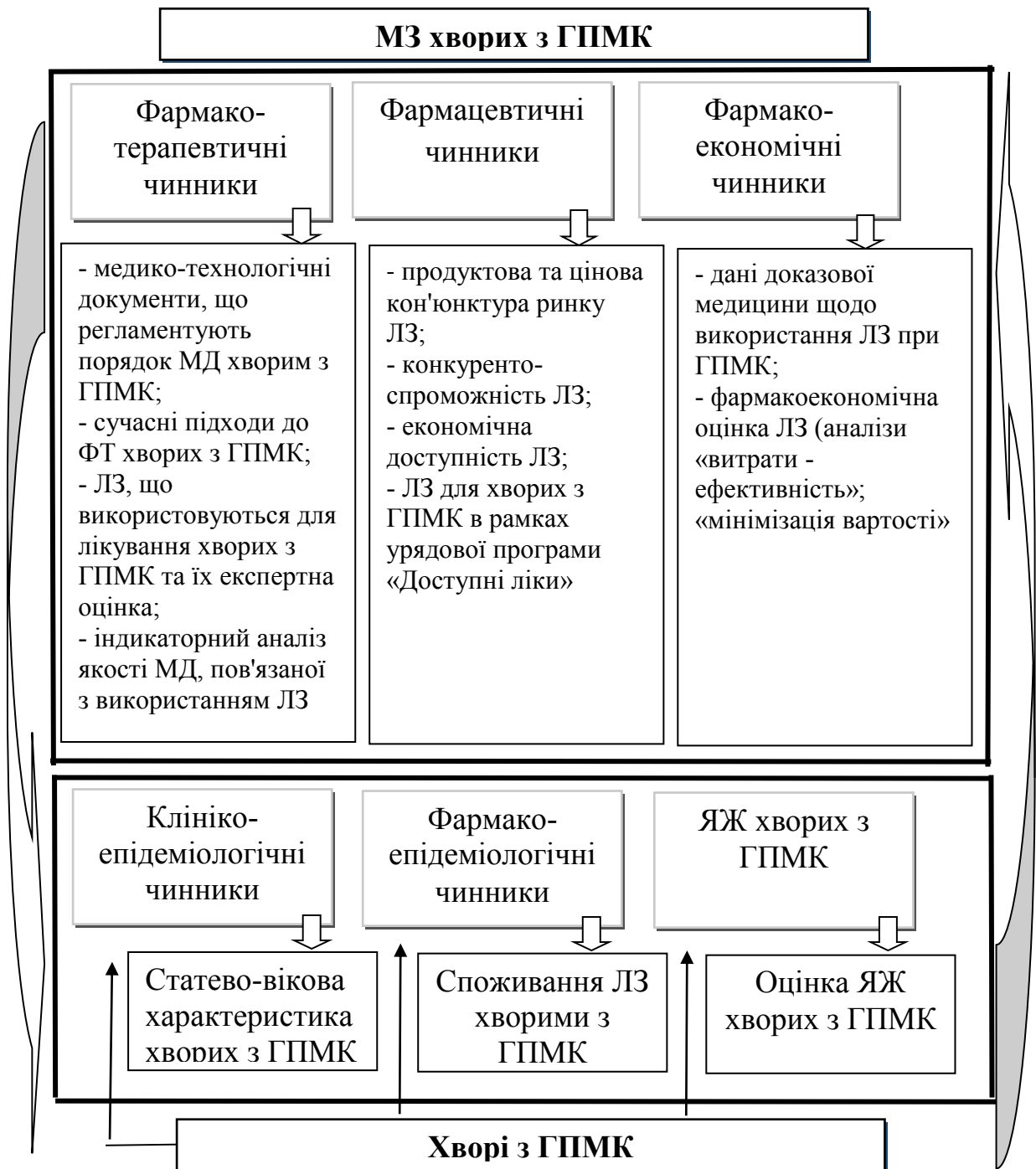


Рис. 8.2 Модель оптимізації МЗ хворих з ГПМК

Перша частина моделі МЗ хворих з ГПМК – це три групи чинників, які пов'язані з хворими з ГПМК. Зокрема, клініко-епідеміологічні (статеві-вікова характеристика хворих з ГПМК), фармакоепідеміологічні (споживання ЛЗ

хворими з ГПМК) та ЯЖ хворих з ГПМК (результати оцінки ЯЖ).

Структурними елементами другої частини моделі, яка власне і представляє МЗ хворих з ГПМК, є також 3 групи чинників, а саме: фармакотерапевтичні, фармацевтичні та фармакоекономічні. Фармакотерапевтичні чинники враховують сучасні підходи до ФТ хворих з ГПМК, які базуються на діючих медико-технологічних документах (стандартах та клінічних протоколах лікування, а також адаптованих клінічних настановах); характеризують ЛЗ, які використовуються для лікування хворих з ГПМК та їх експертну оцінку. Крім того, вони характеризують якість МД хворим з ГПМК, що пов'язана з використанням ЛЗ.

Фармацевтичні чинники: продуктова та цінова кон'юнктура ринку ЛЗ; конкурентоспроможність ЛЗ; економічна доступність ЛЗ; ЛЗ для хворих з ГПМК в рамках урядової програми «Доступні ліки» тощо.

Фармакоекономічні чинники: дані ДМ щодо використання ЛЗ при ГПМК; фармакоекономічна оцінка ЛЗ (аналізи «витрати – ефективність»; «витрати – користь», «витрати – вигода», «мінімізація вартості»); оцінка ЯЖ хворих, які перенесли ГПМК.

На завершальному етапі дослідження відповідно до доктрини Вороненка Ю. В. та співавт., що концептуальні підходи до управління якістю в медичній діяльності запозичуються зі сфери товарного виробництва [551], нами опрацьована п'ятирівнева модель управління якістю МД хворим з ГПМК, пов'язаною з використанням ЛЗ, яка побудована на засадах моделі системи управління якістю Арманда Фейгенбаума (основоположника концепції комплексного управління якістю). В її основі два положення: хворий має отримувати лише раціональну ФТ та основні зусилля потрібно скеровувати на комплексний контроль якості.

Як видно з даних, представлених на рис. 8.3, якість МД хворим з ГПМК, пов'язана з використанням ЛЗ, забезпечується на п'ятих рівнях: [552, 553]

**1-й рівень:** підготовка до проєктування системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ:

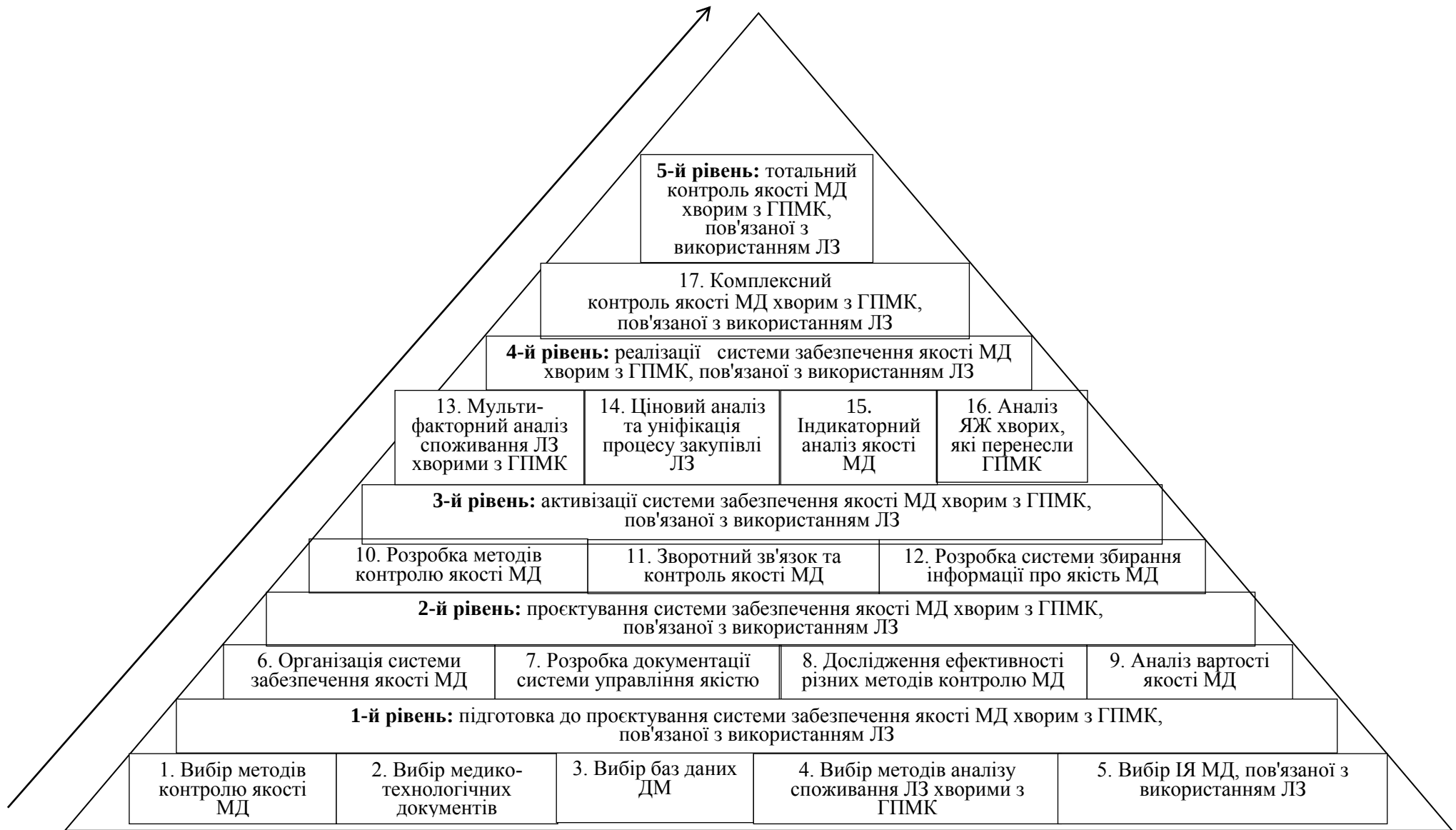


Рис. 8.3 П'ятирівнева модель управління якістю МД хворим з ГПМК, пов'язаною з використанням ЛЗ  
(на підставі концепції комплексного управління якістю А. Фейгенбаума)

- 1) вибір методів контролю якості;
- 2) вибір медико-технологічних документів, які регламентують вимоги до порядку надання МД та медикаментозного лікування хворих з ГПМК;
- 3) вибір баз даних ДМ щодо ефективності та безпеки ЛЗ, призначених для ФТ хворих з ГПМК;
- 4) вибір методів аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК, маркетингового, економічного та фармакоекономічного аналізів;
- 5) вибір ІЯ МД, пов'язаної з використанням ЛЗ.

2-й рівень: проектування системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ:

- 6) організація системи забезпечення якості;
- 7) розробка документації системи управління якістю (перелік, зміст і структура);
- 8) дослідження ефективності різних методів контролю;
- 9) аналіз вартості якості.

3-й рівень: етап активізації системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ:

10) розробка технології контролю якості, зокрема узагальнення існуючих та створення нових методів, які дозволять оцінити споживання ЛЗ хворими з ГПМК, а саме:

- мультифакторного аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК, маркетингового та фармакоекономічного аналізів;
- аналізу цін на ЛЗ, які використовуються для лікування хворих з ГПМК, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами;
- індикаторного аналізу якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ.

- 11) зворотний зв'язок та контроль якості;
- 12) розробка системи збирання інформації про якість.

**4-й рівень:** етап реалізації системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК,

пов'язаної з використанням ЛЗ, за стадіями:

13) проведення мультифакторного аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК, маркетингового та фармакоекономічного аналізів;

14) проведення аналізу цін на ЛЗ, які використовуються для лікування хворих з ГПМК, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами; імплементація положень законодавчих актів стосовно механізму закупівлі ЛЗ у процес закупівлі ЛЗ для потреб ЗОЗ;

15) проведення індикаторного аналізу якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ;

16) аналіз ЯЖ хворих, які перенесли ГПМК.

**5-й рівень:** тотальний (або комплексний) контроль якості

17) комплексний контроль якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ.

Виходячи із зазначеного вище, на першому рівні опрацьованої моделі відбувається підготовка до проєктування системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ, зокрема:

*1) вибір методів контролю якості МД, пов'язаної з використанням ЛЗ.*

Наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 752 «Про порядок контролю якості медичної допомоги» контроль якості надання МД здійснюється шляхом застосування методів зовнішнього та внутрішнього контролю якості МД, самооцінки медичних працівників, експертної оцінки, клінічного аудиту, моніторингу системи індикаторів якості, атестації/сертифікації відповідно до вимог чинного законодавства України та законодавства ЄС [554]. З цих методів нами виокремлено ті, які можуть мати відношення до використання ЛЗ при ГПМК. Це: внутрішній контроль якості МД, експертна оцінка результату, клінічний аудит та моніторинг системи індикаторів якості.

Суб'єктами внутрішнього контролю якості МД в ЗОЗ виступають: наглядова рада ЗОЗ, адміністрація ЗОЗ та керівники відповідних підрозділів і відділень, представник економічної служби, фармакотерапевтична комісія (ФТК). До складу

ФТК, згідно з наказом МОЗ України № 529 від 22.07.2009 р., входять: заступники керівника ЗОЗ, відповідальні за надання МД, провізор клінічний (у разі його відсутності – особа з вищою медичною або фармацевтичною освітою, на яку покладено здійснення моніторингу ефективності та безпеки ЛЗ у стаціонарі), завідувачі відділень лікувального профілю ЗОЗ, завідувач організаційно-методичного (статистичного) підрозділу закладу [555]. Окремі напрями внутрішнього контролю якості МД передбачають моніторинг дотримання стандартів у сфері охорони здоров'я, клінічних протоколів; моніторинг системи індикаторів якості МД (індикаторний аналіз); вивчення думки пацієнтів щодо наданої МД. Об'єктами внутрішнього контролю стосовно використання ЛЗ при ГПМК є медична і фармацевтична документація, у т.ч. МК стаціонарних хворих і ЛЛП.

Завданнями ФТК, які впливатимуть на якість МД, є: розробка та відбір ЛЗ до локального формуляра ЛЗ ЗОЗ на основі ДФ ЛЗ та відповідного регіонального формуляра ЛЗ; розгляд пропозицій щодо включення/виключення ЛЗ, внесення змін і доповнень до локального формуляра ЛЗ ЗОЗ; оптимізація використання ЛЗ у ЗОЗ за допомогою оцінки їх застосування, безпеки, удосконалення призначення ЛЗ; забезпечення інформацією з питань раціональної ФТ серед лікарів ЗОЗ; аналіз статистичних даних щодо захворюваності, статистики госпіталізованих до стаціонару, фармакоепідеміологічний, АВС – аналіз використання ЛЗ, визначення раціональності закупівлі ЛЗ та її відповідності пріоритетам лікування тощо [555].

Внутрішній контроль передбачає також вивчення думки пацієнтів стосовно якості отриманої ними МД чи якості свого життя та допомагає виявити очікування, які є стійкими побажаннями або запитами пацієнтів для використання зазначеної інформації з метою планування заходів з поліпшення якості [556]. Тобто використовуються соціологічні методи контролю.

Експертний метод визначення якості може використовуватися для оцінки результатів лікування, відхилення від стандартів тощо. Згідно з наказом МОЗ України від 05.02.2016 р. № 69 «Про організацію клініко-експертної оцінки якості

надання медичної допомоги та медичного обслуговування» [557] експертна оцінка здійснюється, зокрема, у випадку недотримання стандартів МД та медичного обслуговування. Оскільки стандарти МД передбачають використання ЛЗ – їх призначення при ГПМК є об'єктом експертної оцінки. Крім того, під час експертизи перевіряються також правила зберігання ЛЗ та медичних виробів у ЗОЗ.

Сучасними методами контролю якості МД є клінічний аудит та моніторинг системи індикаторів якості, що відображено в Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 р. [175]. Клінічний аудит передбачає оцінку наданої МД відповідно до критеріїв, наведених у стандартах, а якість цієї допомоги вимірюється за допомогою індикаторів якості. Він спрямований на покращання процесів та результатів допомоги пацієнтам через систематичний перегляд складових МД у порівнянні з визначеними критеріями та впровадження змін там, де допомога або її результати не досягають очікуваного рівня. Складові структури, процесу та результату МД відбираються та систематично оцінюються. Необхідні зміни впроваджуються на індивідуальному, командному або інституційному рівні надання МД [175, 219].

2) *вибір медико-технологічних документів, які регламентують вимоги до порядку надання МД та медикаментозного лікування хворих з ГПМК.* Для оцінки якості МД хворим з ГПМК необхідно обрати актуальні на момент дослідження медико-технологічні документи (адаптовані клінічні настанови, стандарти МД, уніфіковані клінічні протоколи тощо). Вони висвітлюють підходи до діагностики, лікування, реабілітації та профілактики ГПМК на основі доказових даних ефективності тих чи інших втручань.

3) *вибір баз даних ДМ щодо ефективності та безпеки ЛЗ, призначених для ФТ хворих з ГПМК.* Як було зазначено в розділі 1, найбільш відомою мета базою даних ДМ є бібліотека Кокранівського співробітництва, однією із складових якої є Кокранівська група інсульту (Cochrane Stroke Group). Остання володіє базою



даних досліджень в області інсульту (Database of Research in Stroke, DORIS) та джерел високих рівнів доказовості – КО, СО, МА тощо. Іншими потужними БД ДМ є Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM), з її електронно-пошуковою системою PubMed, а також комп'ютерний ресурс TRIP (Turning Research Into Practice – перетворення досліджень у практику). За необхідності можна скористатися іншими джерелами ДМ, перелік яких та режими доступу до них приведено на сайті МОЗ України в рубриці «Джерела доказової медицини» [<https://moz.gov.ua/protokoli>].

З метою доповнення інформаційного забезпечення лікувального процесу та оптимізації його МЗ, для реалізації цієї складової етапу нами опрацьовано монографію «Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти» [300] (додатки К.1 – К.18), а також одноосібний розділ «Омнібусне дослідження фармакотерапії хворих з інфарктом мозку» монографії «Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні» [534] (додатки Л.1 – Л.8). Зазначені матеріали упроваджені в практичну діяльність низки медичних і фармацевтичних організацій, а також у науково-освітній процес медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів.

4) *вибір методів дослідження споживання ЛЗ хворими з ГПМК, економічного та фармакоекономічного аналізів.* До сучасних методів аналізу споживання ЛЗ відносять частотний (FMR), VEN/(VED) –, АТС/DDD, DU 90 % аналізи; для визначення ефективності використання коштів застосовують АВС–аналіз витрат. Сутність цих методів та алгоритм проведення детально описано в розділі 2. Фармакоекономічні методи аналізу (витрати – ефективність, витрати – користь, витрати – вигода, мінімізація вартості) дають можливість розрахувати співвідношення між витратами і отриманими результатами та обрати оптимальну медичну технологію на основі показника ефективності витрат.

*Методи аналізу цін та економічної доступності.* Як ми вказували вище (розділ 5), сьогодні не існує універсальної методики для здійснення постійного моніторингу цін та наявності ЛЗ. Чинні методики стосуються аналізу динаміки та

варіювання ОВЦ, закупівельних і РЦ на ЛЗ та ґрунтуються на встановленні індексів цих цін або інших показників (коефіцієнта ліквідності, адекватності платоспроможності, доступності ЛЗ тощо). Вибір тієї чи іншої методики залежить від цілей конкретного дослідження.

5) *вибір ІЯ МД, пов'язаної з використанням ЛЗ.* У сучасних медико-технологічних документах, присвячених ГПМК, ІЯ МД, пов'язані з використанням ЛЗ, наведено для ІІ. Найважливішими з них є: проведення тромболітичної терапії; профілактика тромбозу глибоких вен та його ускладнень; призначення антитромботичних засобів протягом перших двох днів лікування; призначення антитромботичних засобів на час виписки з лікарні; призначення АА хворим з фібриляцією передсердь на час виписки з лікарні та призначення ліпідознижуючих засобів на час виписки з лікарні. Саме їх доцільно визначати з метою оцінки якості МД.

**На 2-му рівні** відбувається проєктування системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ, зокрема:

6) *організація системи забезпечення якості МД.* На інституційному рівні в організаційну структуру забезпечення якості МД, пов'язаної з використанням ЛЗ в ЗОЗ, входить наглядова рада та керівництво ЗОЗ (здійснює управлінський аудит). Управлінський рівень представляють керівники відповідних відділень (які входять у ФТК), представник економічної служби ЗОЗ, завідувач лікарняної аптеки (за наявності такої в ЗОЗ), технічний – провізор клінічний (який входить у ФТК), провізори лікарняних аптек, старша медична сестра відділення. Провізор клінічний, зокрема, забезпечує хворих висококваліфікованою МД шляхом надання рекомендацій лікарям і хворим про найбільш ефективні ЛЗ, фармацевтичну опіку лікарів та хворих при призначенні рецептурних ліків тощо, а також забезпечує необхідний асортимент та формування формуляра ЛЗ, контакти з аптечними закладами для своєчасного придбання їх ЗОЗ. Старша медична сестра відділення несе відповідальність за витрати ЛЗ у відділенні, їх облік,

зберігання і використання [558]. Вхідний контроль якості ЛЗ у ЗОЗ здійснюють уповноважені особи (головні/старші медичні сестри, медичні сестри; провізори або фармацевти ЗОЗ чи лікарняних аптек), призначені наказом керівника ЗОЗ відповідальними за якість ЛЗ [559].

7) *розробка документування системи управління якістю (перелік, зміст і структура)*. Документування системи управління якістю – це детальний опис системи документації, якої необхідно дотримуватися для забезпечення якості МД. Цей пункт пропонованої нами моделі передбачає, що документування системи управління якістю МД, яка пов'язана з використанням ЛЗ, є інтегроване в документацію системи управління якістю МД загалом. Вимоги до документації системи управління якістю МД встановлені в низці державних стандартів серій ISO 9000 та ISO 10000:

- ДСТУ ISO 9000:2007 «Системи управління якістю. Основні положення і словник»;
- ДСТУ ISO 9001:2009 «Системи управління якістю. Вимоги»;
- ДСТУ IWA 1:2007 «Системи управління якістю. Настанови щодо поліпшування процесів в організаціях охорони здоров'я»;
- ДСТУ ISO 9004:2012 «Управління задля досягнення сталого успіху організації. Підхід на основі управління якістю»;
- ДСТУ ISO/TR 10013:2003 «Настанови з розроблення документації системи управління якістю».

Документація системи управління якістю зазвичай містить [560]: політику та цілі у сфері якості, настанову з якості, задокументовані методики, робочі інструкції (стандартні операційні процедури), програми якості, технічні умови, зовнішні документи, протоколи.

8) *дослідження ефективності різних методів контролю*. Методи контролю (внутрішній контроль якості МД, експертна оцінка результату, клінічний аудит, моніторинг системи ІЯ тощо) не конкурують між собою, а взаємно доповнюють один одного.

9) *аналіз вартості якості*. При аналізі вартості якості слід опиратися на дві концепції: оптимальної якості та логічної якості. Концепція оптимальної якості була розроблена експертом ВООЗ Хану В. Вуорі. Вона передбачає, що оптимальною є якість, коли користь від послуг перевищує їх вартість, що відповідає раціональному використанню ресурсів [216]. Концепція логічної якості передбачає визначення релевантності інформації та її використання у випадках, коли найпотрібніша інформація залишається не поміченою або ж її кількість є надмірною [561].

На **3-му рівні** (етапі активізації системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ) відбувається:

10) *розробка технології контролю якості, зокрема узагальнення існуючих та створення нових методів, які дозволять оцінити споживання ЛЗ хворими з ГПМК*. Для реалізації цієї складової етапу нами створено методичні рекомендації «Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами» (додатки М.1 – М.18), науково-методичні рекомендації «Мультифакторний аналіз споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу» (додатки Н.1 – Н.17) та «Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів». Зазначені рекомендації упроваджені в практичну діяльність ряду медичних і фармацевтичних організацій, а також у науково-освітній процес низки закладів вищої фармацевтичної освіти (додатки П.1 – П.7).

11) *зворотний зв'язок та контроль якості*. В основу контролю якості МД покладено принцип зворотного зв'язку. Аналітична інформація, отримана в результаті контролю, використовується для прийняття управлінського рішення стосовно покращення якості МД, тобто реалізується зворотний зв'язок в системі управління якістю [556].

12) *розробка системи збирання інформації про якість*. Для збирання інформації про якість МД оптимальними повинні стати автоматизовані технології

на основі комп'ютерної техніки та спеціального програмного забезпечення – медичні інформаційні системи. Останні представляють собою комплекс методологічних прийомів, технічних засобів і алгоритмів керування, призначених для збирання, зберігання, обробки й передачі інформації з питань контролю якості МД на різні рівні управління [556]. Адже, як зазначено в проєкті Концепції інформатизації охорони здоров'я, оприлюдненому в червні 2019 р., спрямованій на побудову електронної охорони здоров'я, при створенні, обміні та зберіганні даних пріоритет має електронна форма даних, що обробляється із застосуванням інформаційних комп'ютерних технологій [562]. Проте враховуючи обмеженість ресурсів, сьогодні ЗОЗ можуть скористатися наявним оснащенням комп'ютерною технікою та поширеним програмним забезпеченням – продуктами Microsoft Word, Microsoft Excel тощо.

**4-й рівень** моделі характеризує етап реалізації системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ.

На цьому етапі за алгоритмами, наведеними у розроблених методичних рекомендаціях, відбувається проведення:

13) *мультифакторного аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК* (частотний (FMR), VEN (VED) –, ATC/DDD, DU 90 % аналізи; ABC – аналіз витрат), маркетингового та фармакоекономічного аналізів (останній – за одним із методів: витрати – ефективність, витрати – користь, витрати – вигода, мінімізація вартості);

14) *цінового аналізу та уніфікації процесу закупівлі ЛЗ*, які використовуються для лікування хворих з ГПМК, зокрема шляхом порівняння з міжнародними рекомендованими цінами, імплементації положень законодавчих актів стосовно механізму закупівлі ЛЗ у процес закупівлі ЛЗ для потреб ЗОЗ та визначення показника доступності ЛЗ.

15) *індикаторного аналізу якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ*. Крім того, може здійснюватися вивчення думки пацієнтів стосовно якості отриманої ними МД, а також проводитися:

16) *аналіз ЯЖ хворих, які перенесли ГПМК*. Такий аналіз проводиться з використанням спеціальних та загальних питальників. Використання спеціальних питальників потребує відповідної підготовки медичного фахівця, та часто – адаптації на українську мову. Тому оптимальнішим може бути використання загальних питальників, наприклад, SF-36, методологія використання якого описана в додатку Б7.

Висновки, отримані на етапі реалізації системи забезпечення якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ, слугують підґрунтям для оптимізації управлінських рішень стосовно покращення цієї допомоги.

**5-й рівень:** тотальний (або комплексний) контроль якості включає, як зазначалося вище, лише одну складову, а саме:

17) *комплексний контроль якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ*. Концепція загального (комплексного) контролю якості (Total Quality Control –TQC) Арманда Фейгенбаума передбачає, що якість необхідно впроваджувати на ранніх стадіях створення продукту (у нашому випадку – ЛЗ і МД) та контролювати діяльність усіх структурних підрозділів, причетних до цього. У ЗОЗ такий контроль повинен починатися на етапі вибору клінічно та економічно доцільних ЛЗ на підставі чинних медико-технологічних документів, з урахуванням даних доказової медицини та аналізу реальної практики їх використання ЛЗ. Далі такий контроль повинен здійснюватися на етапі процедури закупівлі ЛЗ ЗОЗ, потім – на етапі отримання та зберігання ЛЗ у структурних підрозділах ЗОЗ згідно з чинним законодавством, а також їх використання.

Реалізація ЗОЗ запропонованої моделі оптимізації МЗ хворих з ГПМК та п'ятирівневої моделі управління якістю МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ, гіпотетично забезпечить отримання пацієнтами раціональної ФТ за комплексного контролю якості цього процесу, що в кінцевому результаті уможливить позитивний вплив на ЯЖ хворих з ГПМК.

## Висновки до розділу 8

1. За допомогою паспортів КІЯ, методики вимірювання якості МД при ІІ, пов'язаної з використанням ЛЗ, та за даними 151 ЛЛП пацієнтів неврологічного відділення ЛОКЛ, у яких було діагностовано ІІ, здійснено оцінку якості такої допомоги та встановлено, що значення:

- третього КІЯ показують високу якість процесу МД з моменту надходження хворого у стаціонар у частині призначення антитромботичних засобів;
- другого – третього КІЯ демонструють досить високу якість процесу МД у частині призначення АК;
- четвертого – шостого КІЯ свідчать про певні проблеми якості МД на етапі виписки із стаціонару.

2. На підставі отриманих у процесі дослідження результатів клініко-фармацевтичних досліджень та з використанням інформаційної системи МЗ хворих з ГПМК створено модель оптимізації такого забезпечення, яка складається з двох частин, кожна з яких містить про три групи взаємопов'язаних чинників (клініко-епідеміологічні, фармакоепідеміологічні, ЯЖ, фармакотерапевтичні, фармацевтичні та фармакоекономічні).

3. На засадах моделі системи управління якістю Арманда Фейгенбаума опрацьована п'ятирівнева модель управління якістю МД хворим з ГПМК, пов'язаною з використанням ЛЗ, чинниками якої є:

- на першому рівні – вибір: методів контролю якості, медико-технологічних документів, які регламентують вимоги до порядку надання МД та медикаментозного лікування хворих з ГПМК, баз даних ДМ щодо ефективності та безпеки ЛЗ, призначених для ФТ хворих з ГПМК, методів аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК, маркетингового, економічного, фармакоекономічного аналізів та індикаторів якості МД, пов'язаної з використанням ЛЗ;
- на другому – організація системи забезпечення якості, розробка

документації системи управління якістю (перелік, зміст і структура), дослідження ефективності різних методів контролю та аналіз вартості якості;

- на третьому – розробка технології контролю якості (зокрема, за допомогою мультифакторного аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК, маркетингового та фармакоекономічного аналізів, аналізу цін на ЛЗ, які використовуються для лікування хворих з ГПМК у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами та індикаторного аналізу якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ), зворотній зв'язок та контроль якості, розробка системи збирання інформації про якість;

- на четвертому – проведення мультифакторного аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК, маркетингового та фармакоекономічного аналізів, проведення аналізу цін на ЛЗ, які використовуються для лікування хворих з ГПМК у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами та імплементація положень законодавчих актів стосовно механізму закупівлі ЛЗ у процес закупівлі ЛЗ для потреб ЗОЗ, проведення індикаторного аналізу якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ, аналіз ЯЖ хворих, які перенесли ГПМК.

- на п'ятому – комплексний контроль якості МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ.

4. Реалізація ЗОЗ запропонованої моделі оптимізації МЗ хворих з ГПМК та п'ятирівневої моделі управління якістю МД хворим з ГПМК, пов'язаної з використанням ЛЗ, гіпотетично забезпечить отримання пацієнтами раціональної ФТ за комплексного контролю якості цього процесу, що в кінцевому результаті уможливить позитивний вплив на ЯЖ хворих з ГПМК.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Левицька О. Є., Громовик Б. П., Левицька О. Р., Парамош О. В. Фармацевтична допомога в геріатрії: прикладні аспекти: монографія. Львів: РАСТР-7, 2014. 154 с.



2. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження якості життя людей літнього віку, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конфер. з міжнародною участю, 10 – 11 листопада 2016 р. Тернопіль. Тернопіль : “Укрмедкнига”, 2016. С. 229.

3. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Levytska O. E. Sociological measuring of quality of life of aged people who have had acute cerebrovascular accidents. *Pharmacia*. 2016. Vol. 63, №4. P. 15 – 20.

4. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Оцінка якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язаної з використанням лікарських засобів. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 27 квітня 2018 р. Харків. Х. : НФаУ, 2018. С.297.

5. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Яворська Н. П. Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів (науково-методичні рекомендації). Львів : Ліга-Прес, 2019. 35 с.

6.Oksana Levytska, Bohdan Hromovyk, Tetiana Ryvak, Kateryna Kostyana. Evaluation of the medical care quality indicators for the pharmacotherapy of patients with ischemic stroke: a hospital-based study. *Arhiv za farmaciju*. 2020. Vol. 70. P. 157 – 171. URL: <https://aseestant.ceon.rs/index.php/arhfarm/article/view/26191/15639>

7. Левицька О. Р. Моделювання медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу в контексті якості фармацевтичної допомоги. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матер. VIII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 12 листопада 2020 / ред. кол.: О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, А. Г. Лісна. Харків : НФаУ, 2020. С.137.

8. Левицька О. Р. Описове проєктування управління якістю медичної допомоги хворим з гострими порушеннями мозкового кровообігу в частині фармакотерапії. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 4. С. 58 – 65.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано та узагальнено результати власних досліджень, які розв'язують важливу науково-прикладну проблему – підвищення якості МЗ хворих з ГПМК шляхом здійснення клініко-епідеміологічного дослідження цього захворювання, мультифакторного аналізу споживання ЛЗ пацієнтами з ГПМК, маркетингових, фармакоекономічних досліджень, вивчення економічної доступності ЛЗ для пацієнтів з ГПМК та їх експертної оцінки, дослідження ЯЖ та якості МД, пов'язаної з використанням ЛЗ для вказаної категорії хворих, а також моделювання концепції МЗ хворих з ГПМК та управління якістю цього процесу.

1. Аналіз та систематизація даних доступних релевантних інформаційних потоків засвідчили, що ГПМК та найважчі їх прояви – МІ, є важливою медико-соціальною проблемою у світі в цілому та в Україні зокрема. Це захворювання є провідною причиною інвалідності населення працездатного віку внаслідок нервових хвороб і відноситься до дороговартісних. Виявлено, що серед 34-х країн Європи у 2015 р. Україна посідала перше місце за поширеністю, друге – за захворюваністю та п'яте – за смертністю від інсульту.

2. Шляхом узагальнення даних проведених клініко-епідеміологічних досліджень у трьох ЗОЗст. (обласна, міська та центральна районна лікарні) встановлено, що ГПМК частіше виникали у чоловіків. Проте не виявлено статистично значущої відмінності за співвідношенням чоловіків і жінок ( $\chi^2 = 3,444273$ ;  $p = 0,17868$ ) та за тривалістю перебування хворих у стаціонарі ( $H = 3,454592$ ;  $p = 0,1778$ ). У досліджуваних ЗОЗст. існували статистично значущі відмінності за віком хворих ( $H = 6,6529$ ;  $p = 0,0359$ ). Для пацієнтів з ГПМК характерний високий ступінь соматичної обтяженості (індекс поліморбідності від 1,5 до 5,4 залежно від ЗОЗ ст., відмінності статистично значущі ( $H = 125,6427$ ;  $p = 0,000$ )).

3. Фармакоепідеміологічний порівняльний моніторинг реальної практики призначення ЛЗ хворим з ГПМК та СП в ЗОЗст. різних рівнів показав, що

максимальну частку у структурі призначень за АТХ – класифікацією в усіх стаціонарах займали ЛЗ анатомічної групи С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему: 24,1 % у Буській ЦРЛ, 28,1 % у 2007 р. та 29,8 % у 2015 р. у ЛОКЛ і 30,5 % у КЛШМД м. Львова; серед груп третього рівня максимальна частка призначень характерна ЛЗ терапевтичної підгрупи В01А – Антитромботичні засоби: 7,8 % у КЛШМД м. Львова, 7,2 % у 2007 р. та 6,6 % – у 2015 р. у ЛОКЛ, 5,2 % у Буській ЦРЛ; результати АВС – аналізу засвідчили, що 7 ЛЗ (дифенгідрамін, АСК, магнію сульфат, пірацетам, реосорбілакт, тіотриазолін та фуросемід) відносились до групи А за частотою призначення у всіх трьох ЗОЗст.; для фуросеміду та дифенгідраміну характерний однаковий рівень споживання за величиною DDD у досліджуваних ЗОЗст. за відсутності спільних тенденцій для інших ЛЗ.

4. Аналіз споживання ЛЗ з ГІ показав, що лікування цього захворювання характеризується поліпрагмазією, оскільки сумарно хворим було виписано 84 ЛЗ за МНН у вигляді 150 ТН ЛЗ з 8 анатомічних груп за АТХ – класифікацією. Максимальну частку у структурі призначень займали ЛЗ анатомічної групи С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (29,8 %), а за третім рівнем АТХ – класифікації – терапевтичної підгрупи С01Е – Інші кардіологічні препарати (9,5 %). За матричним FMR/ABC – аналізом у матричне поле FA «часто призначалися – витрачено багато коштів» увійшло 6 ЛЗ, а в матричне поле МА «не часто призначалися – витрачено багато коштів» – 7 ЛЗ.

5. Аналітичне вивчення ринку АА і статинів засвідчило продуктову насиченість цих груп ЛЗ, а також високу економічну доступність дещо більше половини ТН АСК (найнижча вартість DDD), значну – для майже усіх ТН клопідогрелю, 11 ТН симвастатину, 29 ТН аторвастатину, 53 ТН розувастатину та комбінованих ЛЗ, що містять розувастатин (нижче середньої вартість DDD), а також низьку економічну доступність трифлузалу та двох ТН клопідогрелю (найвища вартість DDD).

6. На підставі контент-аналізу даних трьох довідникових видань систематизовано інформацію про еквівалентність зареєстрованих в Україні ЛЗ клопідогрелю та АСК, а за співвідношенням витрати/ефективність, яке становить 0,51 грн/одиницю ефективності з'ясовано клініко-економічну перевагу при гострому малому ІІ подвійної АТТ, що включає ЛЗ Тромбонет® (табл. в/о 75 мг № 60, ПАТ "Фармак" (Україна) та Ацекор кардіо (табл. кишковорозч. по 100 мг № 100, ТОВ НВФ "Мікрохім" (Україна). Фармакоекономічний аналіз «витрати – ефективність» для антигіпертензивних ЛЗ телмісартану та раміприлу показав, що генеричні ЛЗ телмісартану здебільшого мають нижчі значення показника «витрати/ефективність», ніж більшість генериків раміприлу, тобто вони економічно доцільніші.

7. Шляхом аналізу ОВЦ та економічної доступності ЛЗ для ФТ хворих з ІІ встановлено, що для дещо більше  $\frac{3}{4}$  з них ціни зросли у 2 – 4 рази (у 2019 р. на противагу 2012 р.), а найвищий Пд (більше ніж 3,01) притаманний трьом ЛЗ: Гепарину-Біолік (р-н д/ін. 5000,0 МО/мл, фл. 5 мл № 5, АТ "Біолік" (Україна), Клексану® 300 (р-н д/ін. 30000,0 анти-Ха МО/3,0 мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1, Санофі-Авентіс С.А. (Іспанія) та Цераксону® (табл., в/о 500 мг № 20, Феррер Інтернаціональ, С.А. (Іспанія). Аналіз ОВЦ на ЛЗ для ФТ хворих з ІІ щодо міжнародних рекомендованих цін, а також порівняльний аналіз ОВЦ в Україні та низці країн Європи засвідчив, що для пацієнтів з ІІ ЛЗ в Україні є менш економічно доступними ніж у світі. При цьому постійний моніторинг цін на ЛЗ дасть можливість підвищити економічну доступність ліків для населення, вдосконалити політику їх закупівель, а також використання бюджетних коштів, тобто підвищити ефективність державної політики щодо розширення доступу до ЛЗ.

8. У результаті аналізу даних 8-ми Реєстрів урядової програми «Доступні ліки» стосовно динаміки асортименту ТН клопідогрелю і симвастатину та відшкодування їх вартості встановлено збільшення асортименту ТН клопідогрелю з 19 до 25 ТН, а симвастатину – учетверо (з 4 до 16 ТН). Кількість ЛЗ

клопідогрелю з повним відшкодуванням незначна (одна ТН у першому – третьому і три ТН в четвертому – восьмому Реєстрах), натомість кількість ТН симвастатину з повним відшкодуванням збільшилась від 25 % у першому до 56,3 % у восьмому Реєстрі, що свідчить про підвищення цінової доступності симвастатину для хворих із ГПМК. Дослідження РЦ на ЛЗ клопідогрелю та симвастатину в аптечних закладах показало низьку флексибільність цін у Реєстрах стосовно ринкових цін.

9. Проаналізовано інформацію з БД ДМ стосовно тромболітичної, антитромботичної (ААТ і АКТ) і терапії статинами при ГПМК, що уможливило систематизацію такої інформації за видом ЛЗ, його дозуванням, способом уведення, віком та статтю пацієнтів тощо. Враховуючи поповнення доказової бази результатами нових РКД, які уже знайшли відображення в зарубіжних рекомендаціях, доцільно переглянути та доповнити вітчизняні медико-технологічні документи, які регламентують порядок надання допомоги при ІІ.

10. Шляхом експертного опитування лікарів-неврологів ЗОЗ Львівської, Рівненської, Хмельницької, Тернопільської областей та міста Львова, а також співробітників кафедри неврології ЛНМУ імені Данила Галицького у два різні часові періоди (до та після впровадження нових медико-технологічних документів, які регламентують порядок МД при ІІ) вивчено доступність для них інформації про нові ЛЗ, призначені для ФТ ІІ, особливості сприйняття ними цих ЛЗ та рівень впливу окремих чинників на їх призначення при ІІ. Здійснено, з урахуванням компетентності експертів, оцінку важливості для ФТ ІІ, ефективності, безпеки та частоти призначення ЛЗ з різних фармакотерапевтичних груп. Встановлено активне впровадження у практику роботи нових медико-технологічних документів, які регламентують порядок надання МД хворим з ІІ.

11. Порівняння результатів формального (VED) та експертного (VD) аналізів показало значну розбіжність між їх результатами. Проте, попри перевагу у відносній простоті проведення VD – аналізу, VED – аналіз є більш

інформативним та доцільним до використання з метою прийняття певних рішень стосовно раціоналізації ФТ, а також оптимізації вибору ЛЗ.

12. У результаті кількісного вимірювання ЯЖ осіб літнього віку, які перенесли ГПМК, встановлено, що фізичний компонент здоров'я (фізичне та рольове функціонування, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування) характеризується вищими, а психічний компонент здоров'я – нижчими показниками і чоловіків і жінок основної групи у порівнянні з контрольною групою. Визначені показники свідчать, що ЯЖ чоловіків і жінок є середньою.

13. На підставі отриманих у процесі дослідження результатів клініко-фармацевтичних досліджень та з використанням інформаційної системи МЗ хворих з ГПМК створено модель оптимізації такого забезпечення, яка складається з двох частин, кожна з яких містить про три групи взаємопов'язаних чинників (клініко-епідеміологічні, фармакоепідеміологічні, ЯЖ, фармакотерапевтичні, фармацевтичні та фармакоекономічні). За допомогою моделі системи управління якістю Арманда Фейгенбаума опрацьована п'ятирівнева модель управління якістю МД хворим з ГПМК, яка пов'язана з використанням ЛЗ. Реалізація опрацьованих моделей покращить якість МЗ хворих з ГПМК та якість МД, котра пов'язана з використанням ЛЗ.

14. Уперше опрацьовані, уточнені та удосконалені в дисертації теоретичні та методичні підходи були впроваджені в практичну діяльність низки медичних і фармацевтичних організацій галузевого, регіонального та місцевого рівня, а також у науково-освітній процес низки кафедр фармацевтичного і медичного спрямування закладів вищої освіти, у результаті чого доведено, що вони створюють умови для підвищення якості МЗ хворих з ГПМК.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016. Vol. 45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
2. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology.* 2017. Vol. 16, Is. 11. P. 877–897. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28931491>.
3. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine / F. Mauvais-Jarvis et al. *The lancet.* 2020. Vol. 396, Is. 10250. P. 565–582. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0).
4. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger et al. *Circulation.* 2011. Vol. 123 :e18–e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
5. Burden of Stroke in Europe. Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years / H. A. Wafa et al. *Stroke.* 2020. Vol. 51, Is. 8. P. 2418–2427. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.029606>.
6. The Burden of Stroke in Europe. Report. King's College London for the Stroke Alliance for Europe. Overview of stroke burden and care in each EU and SAFE member country. URL: [http://www.strokeeurope.eu/downloads/The\\_Burden\\_of\\_Stroke\\_in\\_Europe\\_Report\\_-\\_Appendix.pdf](http://www.strokeeurope.eu/downloads/The_Burden_of_Stroke_in_Europe_Report_-_Appendix.pdf).
7. Ал Нукарі Абдулкарім, Бушуєва І. В., Гладишева С. А. Позиціонування ноотропних лікарських засобів на національному ринку. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2018. Т. 11, № 3. С. 339–345.
8. Гадяк І. В., Громовик Б. П. Моделювання концепції фармацевтичної допомоги хворим на хронічний простатит. *Фармацевтичний часопис.* 2020. № 1. С. 89–96.

9. Полуйчак Н. Ю., Демчук М. Б., Юр'єва О. О., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту антигіпертензивних препаратів, що представлені на фармацевтичних ринках України та Польщі. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С.34–39.
10. Гуз В. С., Заліська О. М. Аналіз динаміки асортименту лікарських засобів у програмі “Доступні ліки” для лікування серцево-судинних захворювань. *Фармац. журн.* 2019. № 3. С. 21–30.
11. Косяченко К. Л., Немченко А. С., Коваленко О. В., Кубарєва І. В. Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закупаються за державними цільовими програмами. *Фармац. журн.* 2011. № 1. С. 13–18.
12. Кривов'яз О. В. Модель оптимізації медикаментозного забезпечення хворих із глаукомою на основі клініко- та фармакоекономічної оцінки лікування : автореф дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01. Київ, 2019. 39 с.
13. Мнушко З. М., Тіманюк І. В. Система забезпечення доступності лікарських засобів. *Вісник фармації*. 2007. № 1. С. 52–58.
14. Левицька О. Є., Громовик Б. П., Парновський Б. Л., Левицька О. Р. Удосконалення медичної та фармацевтичної допомоги геріатричним хворим. *Укр. мед. альманах*. 2012. Т. 15, № 5 (додаток). С. 171–174.
15. Трохимчук В. В., Пономаренко М. С., Убогов С. Г., Вовк К. В. Моделювання процесу розподілу лікарських засобів в аптечній роздрібній мережі. *Вісник фармації*. 2010. № 1(61). С. 43–46.
16. Літвінова О. В., Посилкіна О. В. Актуальність впровадження механізмів державно-приватного партнерства при реалізації інноваційних проектів зі створення лікарських засобів, призначених для лікування соціально загрозливих захворювань. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 1. С. 79–87.
17. Музика Т. Ф., Толочко В. М., Зарічкова М. В. Дослідження організації фармацевтичного забезпечення лікувально–профілактичних закладів. *Вісник фармації*. 2010. № 4. С. 62–65.
18. Адонкіна В. Ю. Науково-практичне обґрунтування оптимізації витрат на



лікарські засоби для профілактики та лікування порушень мозкового кровообігу : автореф дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2014. 21 с.

19. Котвіцька А. А., Лобова І. О. Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих з ішемічним інсультом. *Фармаком.* 2013. № 4. С. 107–112.

20. Лобова І. О. Наукове обґрунтування соціально-економічних підходів до підвищення доступності лікарських засобів для лікування хворих з ішемічним інсультом : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2014. 27 с.

21. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я. Оцінка економічної доступності антитромботичної терапії ішемічного інсульту. *Клінічна фармація.* 2013. № 1. С. 8–11.

22. Парій В. Д., Шуляк В. І. Дослідження відповідності медичної допомоги пацієнтам із гострим інфарктом головного мозку до тверджень клінічних настанов. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* 2012. № 3–4. С. 27–33.

23. Яковлєва Л. В., Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю. Комплексна оцінка витрат на фармакотерапію гострих порушень мозкового кровообігу з позиції ABC–, VEN– та частотного аналізу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2012. № 2 (9). С. 112–115.

24. Neuhaus A. A., Couch Y., Hadley G., Buchan A. M. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain.* 2017. Vol. 140, Is. 8. P. 2079–2092. doi: 10.1093/brain/awx126.

25. Віничук С. М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування. Мистецтво лікування . URL : <https://m-l.com.ua/?aid=257>.

26. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian et al. *Circulation.* 2015. Vol. 131, Is.4. P. 434–441. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000157.

27. Міщенко Т. С., Здесенко І. В., Міщенко В. М. Транзиторні ішемічні атаки. Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики. *Міжнар. неврол. журн.* 2017. № 1 (87). С. 25–32.

28. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison / P. M. Rothwell et al. *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 1432–1442. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928046>.
29. Giles M. F., Rothwell P. M. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007. Vol. 6(12). P. 1063–1072. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17993293>.
30. Геморагічний інсульт. Спонтанний внутрішньомозковий крововилив. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ МОЗ України № 275 від 17.04.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті». URL: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_275\\_GI/2014\\_275\\_AKN\\_vnytrkrov\\_GI.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_275_GI/2014_275_AKN_vnytrkrov_GI.pdf)
31. Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults / J. Sundström et al. *Int. J. Epidemiol*. 2019. Vol. 48. P. 2018–2025. doi: 10.1093/ije/dyz163.
32. Геморагічний інсульт. Аневризмальний субарахноїдальний крововилив. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ МОЗ України № 275 від 17.04.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті». URL: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_275\\_GI/2014\\_275\\_AKN\\_anevryzmkrv\\_GI.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_275_GI/2014_275_AKN_anevryzmkrv_GI.pdf).
33. Heart disease and stroke statistics–2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin et al. *Circulation*. 2019. Vol. 139. No 10. e56–e528. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659.
34. Stroke in women – from evidence to inequalities / C. Cordonnier et al. *Nat. Rev. Neurol*. 2017. Vol. 13. P. 521–532. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.95.
35. Appelros P., Nydevik I., Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors

for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 122–126. doi.org/10.1161/01.STR.0000047852.05842.3C.

36. Bots S.H., Peters S.A.E., Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *B.M.J. Glob. Health*. 2017; 2e000298-e. DOI: 10.1136/bmjgh-2017-000298.

37. Towfighi A., Saver J. L., Engelhardt R., Ovbiagele B. A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology*. 2007. Vol. 69. P. 1898–1904. DOI: 10.1212/01.wnl.0000268491.89956.c2.

38. Noncommunicable diseases: Campaign for action – meeting the NCD targets. Know the NCD targets. WHO. URL: <https://www.who.int/beat-ncds/take-action/targets/en/>.

39. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030 / B. Norrving et al. *European Stroke Journal*. 2018. Vol. 3 (4). P. 309–336. URL: <https://actionplan.eso-stroke.org/>.

40. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ, 2017. 516 с.

41. Кириченко А. Г. Динаміка первинної інвалідності працездатного населення України. *Клін. та експерим. патол.* 2012. Т. XI, № 2 (40). С. 52–54.

42. Зозуля І. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 5(85). С. 38–41.

43. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. « Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120803\\_602.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html).

44. Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році : Постанова КМ України № 65 від 5.02.2020 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2020-%D0%BF#Text>.

45. Про внесення змін до Порядку реалізації програми державних гарантій

медичного обслуговування населення у 2020 році : Постанова КМ України № 513 від 19.06.2020 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/513-2020-%D0%BF#n9>.

46. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Медицина невідкладних станів" : наказ МОЗ України від 17.05.2005 р. № 24. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0024282-05#Text>

47. Уніфікований клінічний протокол екстреної допомоги "Мозковий інсульт" : Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги : Наказ МОЗ України № 34 від 15.01.2014 р. URL : [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140115\\_0034.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140115_0034.html).

48. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Неврологія" : Наказ МОЗ України № 487 від 17.08.2007 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0487282-07>.

49. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Нейрохірургія" : Наказ МОЗ України № 317 від 13.06.2008 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0317282-08>.

50. Рекомендації щодо ведення хворих з ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120803\\_602.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html).

51. Реабілітація, профілактика і лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». URL: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012\\_602/2012\\_602dod5AKN.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod5AKN.pdf).

52. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація): Уніфікований клінічний протокол медичної

допомоги : Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120803\\_602.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html).

53. Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога: Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги : Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/vb602282-12#n3>.

54. Геморагічний інсульт (Внутрішньомозкова гематома. Аневризмальний субарахноїдальний крововилив: Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації : Наказ МОЗ України №275 від 17.04.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті». URL : [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_275\\_GI/2014\\_275\\_YKPMMD\\_GI.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_275_GI/2014_275_YKPMMD_GI.pdf).

55. Ovbiagele B., Nguyen-Huynh M. N. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011. Vol. 8(3). P. 319–329. Published online 2011 Jun 21. doi: 10.1007/s13311-011-0053-1.

56. Кудряшов А. А. Анализ эпидемиологических показателей и факторов риска мозговых инсультов в популяции г. Тюмени (по данным регистра мозгового инсульта): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13. Пермь, 2008. 22 с.

57. Epidemiology of stroke / D. Kadoji et al. *Periodicum Biologorum*. 2012. Vol. 114, № 3. P. 253–257. URL: <https://hrcak.srce.hr/file/142425>.

58. Engstad T., Engstad T. T., Viitanen M., Ellekjær H. Epidemiology of stroke in the elderly in the Nordic countries. Incidence, survival, prevalence and risk factors. *Norsk Epidemiologi*. 2012. Vol. 22 (2). P. 121–126. URL: <https://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/1557>.

59. Алиев Р. Р., Ширалиева Р. К. Эпидемиология и факторы риска инсульта в северо-восточном регионе Республики Азербайджан. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2013. № 2. С. 43–49.
60. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта / Е. Н. Карпова и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20768>.
61. Akinyemi O. R. Global Epidemiology of Stroke with Special Reference to Sub-Saharan Africa. 8th Regional Teaching Course in SSA; Maputo, Mozambique. 10–12 Nov 2016. URL: [https://www.ean.org/fileadmin/user\\_upload/Akinyemi\\_R\\_\\_\\_Stroke\\_Epidemiology.pdf](https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/Akinyemi_R___Stroke_Epidemiology.pdf).
62. El-Yajj M., Salameh P., Pachidi S., Hosseini H. The epidemiology of stroke in the Middle East. *European Stroke Journal*. 2016. Vol.1, Is. 3. P. 180–198. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987316654338>.
63. Venkeetasubramanian N., Yoon B. W., Pandian J., Navarro J. C. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J. Stroke*. 2017. Vol. 19(3). P. 286–294. Published online: September 29, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234>.
64. Guzik A., Bushnell Ch. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Cerebrovasc. Dis.* 2017. Vol. 23, No 1. P. 15–39. doi: 10.1212/CON.00000000000000416.
65. Утеулиев Е. С., Конысбаева К. К., Жангалиева Д. Р., Хабиева Т. Х. Эпидмиология и профилактика мозгового инсульта (обзорная статья). *Вестник КазНМУ*. 2017. № 4. С. 122–125.
66. Prevalence of Stroke and Vascular Risk Factors in China: a Nationwide Community-based Study / Q. Li et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Article number: 6402(2017). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-06691-1>.
67. Donkor E. S. Stroke in the Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Research and Treatment*. 2018. Article ID 3238165. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>.

68. Khan M. I., Khan J. I., Ahmed Sh. I., ul Haq U. The Epidemiology of Stroke in a Developing Country (Pakistan). *Neurology & Stroke*. 2018. Vol. 8(1): 00275. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00275.
69. Changing Epidemiology of Stroke in Nepalese Population / A. Thapa et al. *Nepal Journal of Neuroscience*. 2018. Vol. 15, No 1. P. 10–18. URL: <https://www.nepjol.info/index.php/NJN/article/view/20021>.
70. Котвіцька А. А., Лобова І. О. Дослідження соціально-епідеміологічних показників населення України внаслідок хвороб системи кровообігу на державному та регіональному рівнях. *Вісник фармації*. 2012. № 4. С. 62–65.
71. Котвіцька А. А., Лобова І. О. Оцінка епідеміологічного стану судинно-мозкових захворювань серед населення України та шляхи його покращення. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. №2. С. 74–80.
72. Котвіцька А. А., Лобова І. О. Медико-соціальні аспекти епідеміологічної ситуації внаслідок серцево-судинних захворювань серед населення Харківської області. *Науковий журнал МОЗ України*. 2013. № 1(2). С. 97–102.
73. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні / П. В. Волошин та ін. *Новости медицины и фармации в Украине*. 2005. № 60 (166). С. 5–6.
74. Ревенько І. Л. Епідеміологія інсульту в Україні. *Запорожский мед. журн*. 2010. Т. 12, № 3. С. 42–47.
75. Эпидемиология мозгового инсульта в популяции экокризисного региона Украины / В. Г. Назаренко и др. *Арх. клин. эксп. мед*. 2003. Т.12, № 1. С. 28–31.
76. Філіпець О. О., Теленько Г. О. Динаміка поширеності, захворюваності та смертності від порушень мозкового кровообігу в м. Чернівці за результатами роботи кабінету цереброваскулярної патології. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19, № 2 (74). С. 207–211.
77. Пулик О. Р., Гирявець М. В. Аналіз захворюваності, смертності та первинного виходу на інвалідність після перенесеного мозкового інсульту в м. Ужгород. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 1–2 (37–38). С. 161–164.

78. Зозуля І. С., Боброва В. І. Інтенсивна терапія гострого мозкового інсульту в умовах спеціалізованого відділення. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2006. № 2(2). URL: <https://urgent.com.ua/ua-issue-article-24>.
79. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. URL: <http://medic.ua/bolezni/neuroprotektivnaya-terapiya-ishemicheskogo-insulta/>.
80. Исайкин А. И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта. *Трудный пациент*. 2010. № 4. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6542/>.
81. Зозуля Ю. П., Волошин П. В. Алгоритми лікувально-діагностичних заходів при гострих порушеннях мозкового кровообігу на госпітальному етапі (методичні рекомендації). *Здоров'я України*. 2006. № 23 (1). С. 39–42.
82. Суслина З. А., Пирадов М. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М. : МЕДпресс-информ, 2008. 288 с.
83. Левицька О. Р. Сучасні підходи до фармакотерапії ішемічного інсульту та доказова база використання лікарських засобів. *Соціальна фармація в Україні : стан, проблеми та перспективи* : Матеріали міжнар. наук.-практ. Internet-конфер., 17 – 20 березня 2014 р. Харків. Х. : НФаУ, 2014. С. 396.
84. Московко С. П., Желіба Л. М. Вторинна профілактика ішемічного інсульту: передумови та практичні стратегії. *Міжнар. неврол. журн*. 2007. № 5(15). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3534>.
85. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study / M. S. Dhamoon et al. *Neurology*. 2006. Vol. 66. P. 641–646. URL: <https://n.neurology.org/content/66/5/641>.
86. Risk and Cumulative Risk of Stroke Recurrence. A Systematic Review and Meta-Analysis / K. M. Mohan et al. *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 1489–1494. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/strokeaha.110.602615>.
87. Straus Sh. E., Majumdar S. R., McAlister F. A. New Evidence for Stroke Prevention. *JAMA*. 2002. Vol. 288, Is. 11. P. 1388–1395. URL: <http://jama.ama-assn.org/content/288/11/1388>.



88. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan et al. *Stroke*. 2014. Vol. 45 (7). P. 2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
89. Dickerson L. M., Carek P. J., Quattlebaum R. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am. Fam. Physician*. 2007. Vol. 76, Is. 3. P. 382–388. URL: <http://www.aafp.org/afp/2007/0801/p382.html>.
90. Антитромбоцитарні препарати у профілактиці ішемічного інсульту. Причини резистентності до ацетилсаліцилової кислоти / О. Я. Томашевська та ін. *Укр. мед. часопис*. 2010. № 1 (75). URL: <http://www.umj.com.ua/article/2888/>.
91. Drug therapy persistence and stroke recurrence / F. T. Shaya et al. *Am. J. Manag. Care*. 2006. Vol. 12(6). P. 313–319. URL: <https://www.ajmc.com/journals/Is./2006/2006-06-vol12-n6/jun06-2319p313-319>.
92. Яворская В. А. Вторичная профилактика инсульта: что мы о ней знаем, и что от нее ожидаем? *Здоровье Украины*. 2008. № 9. С. 30–31.
93. Яворская В. А., Фломин Ю. В., Дьолог Н. В., Гребенюк А. В. Профилактика инсульта с позиций доказательной медицины: ABC. *Укр. мед. часопис*. 2004. № 4(72). С. 49–59.
94. Zhang H., Thijs L., Staessen J. A. Blood Pressure Lowering for Primary and Secondary Prevention of Stroke. *Hypertension*. 2006. Vol. 48. P. 187–195. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.HYP.0000231939.40959.60>.
95. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events. A Systematic Review. *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2741–2748. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.STR.0000092488.40085.15>.
96. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention. A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials / A. H. Katsanos et al. *Hypertension*. 2017. Vol. 69. P. 171–179. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485>.

97. Lüders S. Drug therapy for the secondary prevention of stroke in hypertensive patients: current Is.s and options. *Drugs*. 2007. Vol. 67(7). P. 955–963. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488141>.
98. Сиволап В. В., Франскявичене Л. В. Оригиналы и генерики – конфликт интересов? Клиническая эффективность оригинального клопидогреля (Плавикса) и его генериков. *Запорожский мед.журн.* 2011. Т. 13, № 6. С. 65–67.
99. Tsivgoulis G., Safouris A., Kim D.-E., Alexandrov A. V. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. *J. Stroke*. 2018. Vol. 20(2). P. 145–146. URL: <https://www.j-stroke.org/journal/view.php?number=225>.
100. Grassi G. Antihypertensive treatment and secondary prevention of stroke. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2003. Vol. 2, No 5. URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-2/Antihypertensive-treatment-and-secondary-prevention-of-stroke-Title-Antihyper>.
101. De Lima L. G., Saconato H., Atallah Á. N., da Silva E. M. K. Beta-blockers for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Iss. 10. Art. No.: CD007890. DOI: 10.1002/14651858.CD007890.pub3.
102. Papadopoulos D. P., Papademetriou V. Aggressive blood pressure control and stroke prevention: role of calcium channel blockers. *J.Hypertens.* 2008. Vol. 26. P. 844–852. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/d71e/5bbd5a2d9c31f749691045c2d3f086331f18.pdf>.
103. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial / T. G. Robinson et al. *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. P. 767–775. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621562>.
104. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial / E. C. Sandset et al. *Lancet*. 2011. Vol. 377. P. 741–750. URL: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2960104-9/abstract>.

105. Амосова К. М., Руденко Ю. В. Ризик розвитку інсульту та причини неефективності антигіпертензивної терапії в хворих старших за 55 років з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією. *Кровообіг та гемостаз*. 2015. № 1 – 2. С. 24–30.
106. Фломін Ю. В., Головінова І. І., Кожина Н. Н. Антигіпертензивна терапія з метою профілактики інсульту: наукові факти та вражаючі можливості раміприлу. *Артеріальна гіпертензія*. 2009. № 5(7). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10685>.
107. Ждан В. М., Кітура Є. М., Бабаніна М. Ю., Кітура О. Є. Артеріальна гіпертензія і цереброваскулярні захворювання у загальнолікарській практиці. *Семейная медицина*. 2017. № 5 (73). С. 61–65.
108. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial / J. He et al. *JAMA*. 2014. Vol. 311. P. 479–489. doi: 10.1001/jama.2013.282543.
109. Shortterm blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke and Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study trials / L. S. Manning et al. *Stroke*. 2015. Vol. 46. P. 1518–1524. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009078.
110. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial / ENOS Trial Investigators et al. *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 617–628. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61121-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61121-1).
111. Valsartan Efficacy on modest blood pressure Reduction in acute ischemic stroke (VENTURE) study group. Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: a prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial / M. S. Oh et al. *Int.J.Stroke*. 2015. Vol. 10. P. 745–751. doi: 10.1111/ijis.12446.
112. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis / M. Lee et al. *Stroke*. 2015. Vol. 46. P. 1883–1889. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009552.

113. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Stroke Association / W. J. Powers et al. *Stroke*. 2019. Vol. 50, No 12. e344–e418. doi.org/10.1161/STR.0000000000000211.
114. Профілактика уражень мозку при артеріальній гіпертензії (Методичні рекомендації) / Ю. М. Сіренко та ін. *Практ. ангіологія*. 2010. № 9–10 (38). URL: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2010/9-10%2838-39%29/article-360/profilaktika-urazhen-mozku-pri-arterialniy-gipertenziyi-metodichni-rekomendaciyi->.
115. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result / PATS Collaborating Group. *Chin. Med. J.* 1995. Vol. 108. P. 710–717. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8575241>.
116. Chalmers J., Neal B., MacMahon S. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): regional characteristics of the study population at baseline. PROGRESS Management Committee. *J. Hypertens. Suppl.* 2000. Vol. 18, Is. 1. P. 13–19. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10939785>.
117. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients / S. Yusuf et al. *N.Engl.J. Med.* 2000. Vol. 342(3) P. 145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
118. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors / Schrader J. et al. *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 1699–1703. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/34/7/1699.full>.
119. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – recent analyses. *J. Hypertens. Suppl.* 2006. Vol. 24, Is. 1. P. 107–114. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601563>.
120. Morbidity and mortality after stroke: Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (moses) / J. Schrader et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 1218–1226. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/2/335.2.full>.

121. Boulanger J.-M., Hill M. D. Morbidity and Mortality After Stroke—Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention: Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES). *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 335–336. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/2/335.2.full>.
122. Карпов Ю. А. Антигипертензивная терапия как основа профилактики после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. *Consilium Medicum*. 2011. Т. 13, № 1. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/20589>.
123. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events / The ONTARGET Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1547–1559. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0801317>.
124. Фломин Ю. В. Результаты ProFESS : подтвердить, что комбинация АСК с дипиридамолом модифицированного высвобождения не уступает клопидогрелю, не удалось. *Здоров'я України*. 2008. № 12/1. С. 26–27.
125. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension / D. B. Matchar et al. *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 16–29. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984484>.
126. Rhoney D.H., Moser L. R. Angiotensin receptor blockers following acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2011. Vol. 9, Is. 6. P. 691–696. URL: <http://www.mendeley.com/research/angiotensin-receptor-blockers-following-acute-stroke/>.
127. Thöne-Reineke Ch., Steckelings U. M., Unger Th. Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke. *J. Hypertens. Suppl.* 2006. Vol. 24, Is. 1. P. S115–S121. URL: <http://www.mendeley.com/research/angiotensin-receptor-blockers-and-cerebral-protection-in-stroke/>.
128. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol /

- B. Dahlöf et al. *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 995–1003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937178>.
129. Angiotensin AT1-receptor blockers and cerebrovascular protection: do they actually have a cutting edge over angiotensin-converting enzyme inhibitors? / R. Oprisiu-Fournier et al. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009. Vol. 9. P. 1289–1305. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ern.09.88>
130. Ahmed N., Steiner T., Caso V., Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm, 13-15 November 2016. *European Stroke Journal*. 2017. Vol. 2(2). P. 95–102. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2396987317699144>.
131. Diener H. C. Primary and secondary stroke prevention with antiplatelet drugs. *Curr. Pharm. Des.* 2006. Vol. 12., Is. 10. P. 1293–1297. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611114>.
132. Ischaemic stroke and transient ischaemic attack (Chapter 9). In: *European Handbook of Neurological Management* / Edited by N. E. Gilhus, M. P. Barnes and M. Brainin. 2011. Vol. 1, 2nd Edition. P. 101–158. URL: [https://www.eaneurology.org/fileadmin/user\\_upload/guidline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Ischaemic\\_stroke\\_and\\_transient\\_ischaemic\\_attack.pdf](https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Ischaemic_stroke_and_transient_ischaemic_attack.pdf).
133. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk / J. Costa et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 20;(3):CD004296. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004296.pub2/full>.
134. Castilla-Guerra L., Del Carmen Fernandez-Moreno M., Colmenero-Camacho M. A. Statins in Stroke Prevention: Present and Future. *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22(30). P. 4638–4644. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160755>.
135. The Many Roles of Statins in Ischemic Stroke / J. Zhao et al. *Curr. Neuropharmacol.* 2014. Vol. 12 (6). P. 564–574. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428028/>.
136. Nassief A., Marsh J. D. Statin Therapy for Stroke Prevention. *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1042–1048. URL:

<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.107.501361>.

137. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis / I. Tramacere et al. *BMC Medicine*. 2019. Vol. 17, Article number: 67. URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1298-5>.

138. Statins and Risk of Intracerebral Haemorrhage in a Stroke-Free Population: A Nationwide Danish Propensity Score Matched Cohort Study / A. R. Ribea et al. *EClinicalMedicine*. 2019. Vol. 8. P. 78–84. URL: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2819%2930033-1>.

139. Hong K.-S., Lee J. S. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J. Stroke*. 2015. Vol. 17(3). P. 282–301. URL: <https://www.j-stroke.org/journal/view.php?number=90>.

140. Squizzato A., Romualdi E., Dentali F., Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Iss. 8. Art. No.: CD007551. DOI: 10.1002/14651858.CD007551.pub2.

141. Wang W., Zhang B. Statins for the Prevention of Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9(3): e92388. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092388>.

142. Statin Therapy and Outcome After Ischemic Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Trials / D. Ní Chróinín et al. *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 448–456. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.112.668277>.

143. AHA/ASA Guideline. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2018/01/23/STR.0000000000000158>.

144. Pharmacoepidemiological analysis: dynamics of availability of statins in Ukraine / N. V. Bezditko et al. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 2. С. 6–11.

145. Євтушенко О. М., Немцова В. Д., Чайковська В. В. Статини :

фармакоекономічні аспекти застосування препаратів групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23, № 1. С. 46-55.

146. Віничук С. М. Нейропротекція в гострий період мозкового інсульту: аналіз причин неефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях. *Укр. мед. часопис*. 2008. № 3/65. С. 4–11.

147. Комплексна нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту / С. М. Віничук, В. О. Мохнач та ін. *Мед. неотложных сост.* 2008. № 4 (17). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6577>.

148. Зозуля І. С., Лисенко Г. І., Латоха І. О., Зозуля А. І. Сучасний стан проблеми діагностики, перебігу, лікування гострих порушень мозкового кровообігу в поліклінічних умовах (огляд літератури). *Укр. мед. часопис*. 2011. № 6 (86). URL: <http://www.umj.com.ua/article/21394/>.

149. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage / U. Dickmann et al. *Klin. Wochenschr.* 1988. Vol. 66. P.1182–1183. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3062268>.

150. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin / H. G. Watson et al. *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 115. P. 145–149. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722425>.

151. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage / J. N. Goldstein et al. *Stroke.* 2006. Vol. 37. P. 151–155. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306465>.

152. Leissinger C. A., Blatt P. M., Hoots W. K., Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2008. Vol. 83. P. 137–143. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729241>.

153. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial / I. Pabinger et al. *J. Thromb.*



- Haemost.* 2008. Vol. 6. P. 622–631. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208533>.
154. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study / L. Sjöblom et al. *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 2567–2574. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hs1101.098523>.
155. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage: part I: spontaneous intracerebral haemorrhage: the European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee / T. Steiner et al. *Cerebrovasc. Dis.* 2006. Vol. 22. P. 294–316. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926557>.
156. Veshchev I., Elran H., Salame K. Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med. Sci. Monit.* 2002. Vol. 8. CS98–CS100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12503044>.
157. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage / S. A. Mayer et al. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 777–785. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728810>.
158. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage / S. A. Mayer et al. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 2127–2137. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480205>.
159. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage / K. Lacut et al. *Neurology*. 2005. Vol. 65. P. 865–869. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186525>.
160. Effectiveness of high-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial / CLOTS Trials Collaboration et al. *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 1958–1965. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477503>.

161. Boeer A., Voth E., Henze T., Prange H. W. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1991. Vol. 54. P. 466–467. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC488553/>.
162. Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath P. M. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004. Vol. 43. P. 18–24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662649>.
163. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China / Y. Zhang et al. *J. Hypertens*. 2008. Vol. 26. P. 1446–452. URL: [https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2008/07000/Blood\\_pressure\\_and\\_clinical\\_outcome\\_among\\_patients.27.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2008/07000/Blood_pressure_and_clinical_outcome_among_patients.27.aspx).
164. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial / C. S. Anderson et al. *Lancet Neurol*. 2008. Vol. 7(5). P. 391–399. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18396107>.
165. Patarroyo S. X., Anderson C. Blood pressure lowering in acute phase of stroke: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2012. Vol. 3(4). P. 163–171. doi: 10.1177/2040622312450183.
166. Anderson C. S., Selim M. H., Molina C. A., Qureshi A. I. Intensive Blood Pressure Lowering in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2017. Vol. 48. P. 2034–2037. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016185.
167. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) / A. I. Qureshi et al. *Crit. Care Med*. 2010. Vol. 38. P. 637–648. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770736>.
168. Qureshi A. I., Palesch Y. Y. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: Design, Methods, and Rationale. *Neurocrit Care*. 2011. Vol. 15(3). P. 559–576. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-011-9538-3>.
169. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage / A. I. Qureshi et al. *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 375. P. 1033–1043. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603460>.
170. Effects of Intensive Blood Pressure Reduction on Acute Intracerebral

Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis / Sh. Gong et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, Article number: 10694. DOI: 10.1038/s41598-017-1092-z.

171. Association of Intensive Blood Pressure Reduction With Risk of Hematoma Expansion in Patients With Deep Intracerebral Hemorrhage / A. C. Leasure et al. *JAMA Neurol*. 2019. Vol. 76(8). P. 949-955. doi:10.1001/jamaneurol.2019.1141.

172. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / E. S. Connolly et al. *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 1711–1737. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0b013e3182587839>.

173. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / J. C. Hemphill et al. *Stroke*. 2015. Vol. 46. P. 2032–2060. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0000000000000069>.

174. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992. Vol. 268. P. 2420–2425. URL:

<https://www.cebma.org/wp-content/uploads/EBM-A-New-Approach-to-Teaching-the-Practice-of-Medicine.pdf>.

175. Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 р. : Наказ МОЗ України №454 від 01.08.2011 р. URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20110801\\_454.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110801_454.html).

176. Про затвердження Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2020 р. : Наказ МОЗ України № 597 від 19.09.2011 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0597282-11>.

177. Пузанова О. Г. Комп'ютерні бази даних доказової медицини як джерело систематичних оглядів. *Медична інформатика та інженерія*. 2012. № 4. С. 36–41.

178. Пузанова О. Г., Грузєва Т. С. Інформаційне забезпечення доказової охорони здоров'я. Частина I. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2014. № 4 (16). С. 23–33.

179. The world health report 2008: primary health care now more than ever. Geneva:

WHO, 2008. 125 p.

180. The Cochrane Library : веб-сайт. URL: <http://www.cochranelibrary.com/>.

181. Cochrane Stroke Group : веб-сайт. URL: <http://stroke.cochrane.org/>.

182. DORIS. Database of Research in Stroke : веб-сайт. URL: <http://www.askdoris.org/>.

183. PubMed : веб-сайт. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

184. TRIP : веб-сайт. URL: <https://www.tripdatabase.com/>.

185. Glasziou P., Del Mar C., Salisbury J. Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best evidence to improve patient care. London : BMJ Books, 2003. 132 p.

186. Макаренко О. В. Доказова медицина як засіб просування лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України. *Рациональная фармакотерапия*. 2011. № 4. С. 38–41.

187. Фармакоекономіка: навч. посібник / Л. В. Яковлева та ін. ; за ред. проф. Л. В. Яковлевої. Вінниця : Нова Книга, 2009. 208 с.

188. Стулин И. Д., Мусин Р. С., Белоусов Ю. Б. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. *Качественная клиническая практика*. 2003. №4. С. 100–118.

189. Доказательная медицина в нейрореабилитации: инновационные технологии (обзор) / И. В. Сидякина и др. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015. № 92(3). С. 53–56.

190. Котвіцька А. А., Лобова І. О. Дослідження споживання лікарських засобів для лікування ішемічного інсульту. *Практичні аспекти впровадження оцінки технологій охорони здоров'я в Україні* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ , 5-6 березня 2013 р. / ред. кол. : А. С. Немченко та ін. Х.: Вид-во НФаУ, 2013. С. 222–224.

191. Котвіцька А. А., Лобова І. О. Аналіз споживання нейропротекторних лікарських засобів для лікування ішемічного інсульту в Україні. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. № 5 (31). С. 49–58.

192. Котвіцька А. А., Лобова І. О. Дослідження відповідності фармакотерапії хворих з ішемічним інсультом сучасним стандартам лікування. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали VI наук.-практ. конф., м. Харків, 22 листопада 2013 р. / ред.кол.: В.П. Черних та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2013. С. 207–209.
193. Заліська О. М. Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2004. 33 с.
194. Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я. Фармакоекономічна оцінка схем нейропротекторної терапії хворих з гострим ішемічним інсультом. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини* . 2012. Т. 7, вип. 3. С. 195–199.
195. Адонкіна В. Ю., Мищенко О. Я. Фармакоэкономические преимущества комплексной нейропротекции у больных с ишемическим инсультом. *Український вісник психоневрології*. 2012. Т. 20, вип. 3 (72). С. 75.
196. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю., Терентьєва Ю. К. Клопідогрель у порівнянні з аспірином для вторинної профілактики ішемічного інсульту і смертності у хворих з серцево-судинними захворюваннями: фармакоекономічний аспект. *Клінічна фармація*. 2014. Т. 18, №1. С. 45–48.
197. Міщенко О. Я., Адонкіна В. Я., Кузнєцов І. Є. Лікарські засоби нейропротекторної дії: аналіз фармацевтичного ринку та економічної доступності. НФаУ, 2013. URL: <http://91.234.42.22/bitstream/123456789/7510/1/79-87.pdf>.
198. Кузнєцов І. Є. Аналіз асортименту та економічної доступності нейропротекторів на фармацевтичному ринку України. *Клінічна фармація*. 2014. Т.18, № 1. С. 39–44.
199. Мищенко О. Я., Ткачева О. В., Адонкіна В. Ю., Терентьєва Ю. К. Анализ ассортимента и экономической доступности антитромботических средств, представленных на фармацевтическом рынке Украины. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014. Т. 2, вып. 1. С. 59.
200. Калущка О. Б., Соколовська А. В., Грошовий Т. А. Дослідження

інфузійних розчинів на українському фармацевтичному ринку. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4. С.46 –51.

201. Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами (методичні рекомендації) / уклад.: Б. П. Громовик, О. Р. Левицька, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Київ, 2012. 18 с.

202. Немченко А. С., Кубарева І. В., Губський С. М. Оцінка ефективності методів державного регулювання цін на лікарські засоби в Україні. *Аптека online.ua*. № 671 (50) від 22.12.2008. URL: <http://www.apteka.ua/article/7606>.

203. Галій Л. В. Наукове обґрунтування та розробка методичних підходів до регулювання цін на лікарські засоби : автореф. дис... канд. фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2004. 19 с.

204. Немченко А. С., Галій Л. В. Моніторинг цін лікарських препаратів, які закупаються бюджетними закладами охорони здоров'я. *Вісник фармації*. 2002. № 3 (31). С. 62–66.

205. Левицька О. Р. Маркетингове дослідження лікарських засобів для оториноларингологічної практики : автореф . ... дис. канд. фармац. наук: 08.06.02. Львів, 1998. 16 с.

206. Немченко А., Галій Л. Фармакоэкономика : методика проведения мониторинга цен и определение уровня доступности медикаментов в Украине. *Ліки України*. 2001. № 5. С. 21–26.

207. Кубарева І. В. Науково-методичні підходи до формування соціально-економічної системи цін на лікарські засоби : автореф. дис... канд. фармац. наук: 15.00.01. Харків, 2009. 19 с.

208. Косяченко К. Л., Немченко А. С., Коваленко О. В. Науково–методичні підходи до оцінки ефективності системи цін на лікарські засоби. *Вісник фармації*. 2010. № 3. С. 51–54.

209. Про запровадження проведення моніторингу цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення, що закупаються за рахунок коштів державного

та місцевих бюджетів : Наказ МОЗ України № 722 від 31.10.2011 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-11>.

210. Котвицкая А. А., Лобова И. А. Анализ ценовых характеристик лекарственных препаратов нейропротекторного действия, представленных на фармацевтическом рынке Украины. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2013. №11 (154). Вып. 22/2. С. 32–38.

211. Котвицкая А. А., Лобова И. А. Сравнительный анализ ценовых характеристик нейропротекторных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Украины и России. *Modern problems and prospects of Clinical Medicine, Healthcare and Pharmacy development*. Opole : Publishing House WSZiA, 2014. С. 170–177.

212. Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладишев В. В., Пухальська І. О. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2(24). С. 207–213.

213. Котвицкая А. А., Лобова И. А. Экспертная оценка нейропротекторных лекарственных препаратов, применяемых для фармакотерапии больных с ишемическим инсультом. *Центрально-Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению*. 2014. № 1. С. 40–46.

214. Пулик О. Р., Чопей І. В., Гирявець М. В. Моніторинг за перебігом клінічного стану хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу. *Rusnauka* : веб-сайт. URL: [http://www.rusnauka.com/10\\_NPE\\_2008/Medecine/29493.doc.htm](http://www.rusnauka.com/10_NPE_2008/Medecine/29493.doc.htm).

215. Ljubljana charter on reforming health care in Europe / The Ljubljana Charter was adopted by the European Member States of WHO in Ljubljana, Slovenia, on 19 June 1996. 8 p.

216. Vuori H. V. Quality assurance of health services: concepts and methodology. Copenhagen: Regional Office for Europe, World Health Organization. 1982. 127 p.

217. Donabedian A. Evaluating the Quality of Medical Care. *The Milbank Quarterly*. 2005. Vol. 83. No. 4. P. 691–729. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x>.

218. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int. J. Qual. Health Care*. 2003. Vol. 15 (6). P. 523–530. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14660535>.
219. Методика розробки системи індикаторів якості медичної допомоги : Наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2002-12>.
220. Основні засади створення вертикально інтегрованої системи індикаторів якості медичної допомоги / В. М. Лехан та ін. *Україна. Здоров'я нації*. 2011. № 1. С. 63–73. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2011\\_1\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2011_1_14).
221. Measuring and improving quality of care: A report from the american heart Association/American college of cardiology first scientific forum on assessment of healthcare quality in cardiovascular disease and stroke. *Stroke*. 2000. Vol. 31(4). P. 1002–1012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736296>.
222. Quality indicators in the treatment of acute ischemic stroke / S. Andonova et al. *Scripta Scientifica Salutis Publicae*. 2015. Vol. 1, No 2. P. 58–63. URL: [https://www.researchgate.net/profile/Silva\\_Andonova/publication/295454910\\_Quality\\_indicators\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_acute\\_ischemic\\_stroke/links/598003e3458515687b4bd80a/Quality-indicators-in-the-treatment-of-acute-ischemic-stroke.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Silva_Andonova/publication/295454910_Quality_indicators_in_the_treatment_of_acute_ischemic_stroke/links/598003e3458515687b4bd80a/Quality-indicators-in-the-treatment-of-acute-ischemic-stroke.pdf).
223. Wiedmann S., Norrving B., Nowe T. Variations in quality indicators of acute stroke care in 6 European countries: the European Implementation Score (EIS) Collaboration. *Stroke*. 2012. Vol. 43(2). P. 458–463. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156695>.
224. Health Care Quality Indicators Project. Initial Indicators Report / S. Mattke et al. OECD Health Working Papers No 22. 2006. URL: <https://www.oecd.org/els/health-systems/36262514.pdf>.
225. Індикатори якості медичної допомоги та їх роль в управлінні охороною здоров'я / В. М. Богомаз та ін. *Укр.мед.часопис*. 2010. № 1 (75). С. 7–13.
226. Development of stroke performance measures: definitions, methods, and current measures / M. J. Reeves et al. *Stroke*. 2010. Vol. 41 (7). P. 1573–1578. doi:



10.1161/STROKEAHA.109.577171.

227. Sharon N. P., Josephson S. A. Quality Measures in Stroke. *Neurohospitalist*. 2011. Vol. 1(2). P. 71–77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726084/>.

228. Про моніторинг клінічних індикаторів якості медичної допомоги : Наказ МОЗ України від 11.09.2013 р. № 795. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1669-13>.

229. Гаврилова Т. В. Принципы и методы исследования качества жизни населения. *Технологии качества жизни*. 2004. Т. 4. № 2. С. 1–11.

230. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva : WHO, 1986. P. 5–26.

231. Петров В. И., Седова Н. Н. Проблема качества жизни в биоэтике. Волгоград, 2001. 96 с.

232. Wergner N. K., Mattson M. E., Furberg C. D Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. *Am. J. Cardiol*. 1984. Vol. 54. P. 908–913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6333175/>.

233. Quality of life. *Medical Encyclopedia*. Chicago, 1995. P.744.

234. Jones P. W. Quality of life measurement the value of standardization. *Eur. Resp. Rev*. 1997. Vol. 7, No 42. P. 46–49.

235. WHOQOL Group. The development of the WHO quality of life assessment instruments (the WHOQOL). *Quality of life assessment: international perspectives / editors J. Orley, W. Kuyken*. Berlin, 1994. P. 41–57.

236. Малыхин Ф. Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы). *Качественная клиническая практика*. 2001. № 1. С.11–18.

237. Пушкова Э. С. Качество жизни пожилых. Опыт Санкт-Петербургской гериатрической службы. *Мир медицины*. 1999. № 9. С. 1–3.

238. Flanagan J. C. Measurement of quality of life: current state of art. *Arch.Phys.Med.Rehabil*. 1990. Vol. 71. P. 291–294.

239. Guyatt G. H., Feeny D., Patrick D. Proceeding of the international conference on

the measurement of quality of Life as an outcome in clinical trials: postscript. *Control.Clin.Trials*. 1991. Vol. 12. P. 266–269.

240. Эпельбом И. Роль психолога в обеспечении качества жизни пожилых людей во Франции. *Клиническая геронтология*. 2005. № 9. С. 103–104.

241. Левицька О. Є., Громовик Б. П., Левицька О. Р., Парамош О. В. Фармацевтична допомога в геріатрії: прикладні аспекти: монографія. Львів: РАСТР-7, 2014. 154 с.

242. Лещенко С. І., Моногарова Н. Є., Поліщук В. В. Показники якості життя у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії. *Укр.пульмонол. журн*. 2008. № 1. С. 17–21.

243. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. Москва, 2007. 320 с.

244. PROQOLID : веб-сайт. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/>

245. Pinotti R. PROQOLID. *J. Med. Libr. Assoc.* 2016. Vol. 104(1). P. 91–92. doi: 10.3163/1536-5050.104.1.022.

246. Buck D., Jacoby A., Massey A., Ford G. Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke. *Stroke*. 2000. Vol. 31. P. 2004 – 2010. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/31/8/2004.full>.

247. Соколова Л. І., Пантелеєнко Л. В. Вплив клініко-демографічних показників на якість життя хворих у гострий період ішемічного інсульту. *Укр. неврол. журн*. 2009. № 2. С. 26–32.

248. Бельская Г. Н., Лукьянчикова Л. В. Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни больных в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2013. Т. 6, № 3. С. 110–115. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-psihoemotsionalnogo-statusa-i-kachestva-zhizni-bolnyh-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta>.

249. Гелетюк Ю. Л., Черенько Т. М. Функціональне і неврологічне відновлення неврологічного дефіциту та характеристика якості життя хворих з ішемічним інсультом на тлі артеріальної гіпертензії різних ступенів тяжкості. *Актуальні*

*проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2015. Т. 15, № 3 (51, ч.1). С. 72–76. URL: [http://www.umsa.edu.ua/journal2stat3\\_2015.html](http://www.umsa.edu.ua/journal2stat3_2015.html).

250. Голик В. А., Богуславский Д. Д., Русина А. В. Оценка качества жизни инвалидов трудоспособного возраста, перенесших мозговой инсульт. *Журн. психіатрії та мед. психології.* 2004. № 2(12). С. 150–151.

251. Масютина С. М. Качество жизни и психологический статус больных, перенесших инсульт в молодом возрасте : автореф. дис. ... канд. мед. н. : 14.00.13. Саратов, 2006. 24 с.

252. Пантелеєнко Л. В. Якість життя протягом року після ішемічного інсульту. *Укр. неврол. журн.* 2010. № 3(16). С. 73–79. URL: [http://www.ukrneuroj.com.ua/svizhij\\_nomer.php?nid=16](http://www.ukrneuroj.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=16).

253. Солонец И. Л., Ефремов В. В. Качество жизни как предиктор эффективности реабилитационных мероприятий постинсультных больных. *Фундаментальные исследования.* 2013. № 12 (ч.1). С. 76–80. URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33039>.

254. Шахпаронова Н. В. Постинсультные нарушения высших функций: феноменология, прогноз, реабилитация: автореф. дисс. ... д-ра мед. н. : 14.01.11. Москва, 2011. 44 с.

255. Якість життя пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту / О. Р. Пулик та ін. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2012. Т. XI, № 4 (42). С. 128–133.

256. Салій М. І., Шкробот С. І. Якість життя у пацієнтів з ішемічним лакунарним інсультом. *Український вісник психоневрології.* 2014. Т. 22, вип. 1 (78). С. 50–53.

257. Єремеева Т. В. Медико-соціальне обґрунтування регіональної моделі покращення якості офтальмологічної допомоги хворим на прикладі діабетичної ретинопатії : автореф дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03. Ужгород, 2019. 25 с.

258. Фармацевтичне забезпечення лікувально-профілактичних закладів. URL:

<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/6668/farmaceutichne-zabezpechennya-l-ikuvalno-profilaktichnix-zakladiv-f-z-lpz>.

259. Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року : Постанова КМ України № 1022 від 5.12.2018 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF>.

260. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 роки : Наказ МОЗ України № 769 від 13.09.2010 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10>.

261. Державний реєстр лікарських засобів України. / МОЗ України, 2018. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.07.2018).

262. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, 2020. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 12.08.2020).

263. Orange Book : Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.

264. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/search/search>.

265. Довідник еквівалентності лікарських засобів. Rx index / За ред. проф. І. А. Зупанця та акад. НАН України проф. В. П. Черниха. Київ : Фармацевт Практик, 2016. 848 с.

266. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби. URL: <http://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-h-cin-na-likarski-zasobi>.

267. International Drug Price Indicator Guide. URL: <http://mshpriceguide.org/en/home/>.

268. Common European Drug Database (CEDD). URL: <http://miha.oep.hu/cedd/>.

269. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 03 квітня 2017 року : Наказ МОЗ України від 03.04.2017 р. № 360. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0360282-17/ed20170414>.

270. Про внесення змін до Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню: Наказ МОЗ України від 14.04.2017 р. № 436. URL: <https://www.apteka.ua/article/408393>.
271. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 26 липня 2017 року: Наказ МОЗ України від 26.07.2017р. № 856. URL: <https://www.apteka.ua/article/420532>.
272. Про затвердження реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 22 січня 2018 року : Наказ МОЗ України від 22.01.2018 р. № 111. URL: <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05022018--177-pro-vnesennja-zmin-do-reestru-likarskih-zasobiv-vartist-jakih-pidljagae-vidshkoduvannju-stantom-na-22-sichnja-2018-roku>.
273. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 23 липня 2018 року: Наказ МОЗ України від 23.07.2018 р. № 1367. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/1/6148-dn\\_20180723\\_1367\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/1/6148-dn_20180723_1367_dod.pdf).
274. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 21 січня 2019 року: Наказ МОЗ України від 21.01.2019 р. № 148. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/1/9837-dn\\_20190121\\_148\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/1/9837-dn_20190121_148_dod.pdf).
275. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 29 липня 2019 року: Наказ МОЗ України від 30.07.2019 р. № 1715. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/2/13734-dn\\_20190730\\_1715\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/13734-dn_20190730_1715_dod.pdf).
276. Про внесення змін до Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 29 липня 2019 року: Наказ МОЗ України від 15.08.2019 р. № 1805. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/2/14039-dn\\_20190815\\_1805\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/14039-dn_20190815_1805_dod.pdf).
277. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 07 лютого 2020 року: Наказ МОЗ України від 13.02.2020 р. № 316. URL : [https://moz.gov.ua/uploads/3/18814-dn\\_20200213\\_316\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/3/18814-dn_20200213_316_dod.pdf).
278. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск перший. МОЗ України, 2009. К.: ДП «Державний фармакологічний центр». URL:

<http://pharmacenter.kiev.ua/view/formylar>.

279. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск другий. МОЗ України, 2010. К.: ДП «Державний фармакологічний центр». URL: <http://pharmacenter.kiev.ua/view/formylar>.

280. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск третій. МОЗ України. Центральний формулярний комітет МОЗ України. ДП «Державний експертний центр МОЗ України». К., 2011. 1259 с.

281. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск четвертий. МОЗ України. Центральний формулярний комітет МОЗ України. ДП «Державний експертний центр МОЗ України». К., 2012. 1596 с.

282. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятий. МОЗ України, 2013. К.: ДП «Державний експертний центр МОЗ України» URL: <http://pharmacenter.kiev.ua/view/formylar>.

283. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск шостий. МОЗ України, 2014. К.: ДП «Державний експертний центр МОЗ України». URL: <http://pharmacenter.kiev.ua/view/formylar>.

284. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск сьомий. МОЗ України, 2015. К.: ДП «Державний експертний центр МОЗ України». URL: <http://pharmacenter.kiev.ua/view/formylar>.

285. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск восьмий. МОЗ України, 2016. К.: ДП «Державний експертний центр МОЗ України». URL: <http://pharmacenter.kiev.ua/view/formylar>.

286. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск дев'ятий. МОЗ України, 2017. К.: ДП «Державний експертний центр МОЗ України». URL: <http://pharmacenter.kiev.ua/view/formylar>.

287. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск десятий. МОЗ України, 2018. К.: ДП «Державний експертний центр МОЗ України». URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20170403\\_363.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170403_363.html).

288. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск одинадцятий. МОЗ

України. Центральний формулярний комітет МОЗ України. ДП «Державний експертний центр МОЗ України». К., 2019. 1952 с.

289. Філоненко Н. Ю., Гнатюк І. Ю. Математичне та комп'ютерне моделювання в біофізиці та фармації. *Зб. наук. праць Херсонського держ. ун-ту. Педагогічні науки*. 2016. Вип. 72 (1). С. 172-175.

290. Безродна С. М. Управління якістю: навч. посіб. для студентів економічних спеціальностей. Чернівці : ПВКФ «Технодрук», 2017. 174 с.

291. Филиппов А. А. Сквозное интегрированное управление качеством в концепциях Деминга, Шухарта, Фейгенбаума, Джурана и Кросби. *Международ. журн. прикл. и фундамент. иссл.* 2017. № 9. С. 159–162.

292. Мультифакторний аналіз споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу (науково-методичні рекомендації) / уклад.: О. Р. Левицька, Б. П. Громовик, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Львів, 2017. 41 с.

293. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Яворська Н. П. Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів (науково-методичні рекомендації). Львів : Ліга-Прес, 2019.

294. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Гэотар Медицина, 2000. 160 с.

295. Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. № 2802 - XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>

296. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD методологія): методичні рекомендації / А. М. Морозов та ін. К., 2013. 34 с.

297. Логістичні технології у фармації: методичні рекомендації / укл. Б. П. Громовик; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України. Львів, 2001. 24 с.

298. Зиганшина Л. Е., Ниязов Р. Р., Полубенцева Е. И., Сайткулов К. И.

Методические рекомендации по проведению ABC–, VEN– и частотного анализа потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем. М., 2007. 23 с.

299. Кожанова И. Н., Романова И. С., Хапалюк А. В., Степанова М. Д. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учебно-методическое пособие. Минск, БелМАПО. 2006. 39 с.

300. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Зіменковський А. Б. Ішемічний інсульт: клініко–фармацевтичні аспекти: монографія. Львів : ТзоВ «Ліга-Прес», 2014. 223 с.

301. Drug utilization 90 % – a simple method for assessing the quality of drug prescribing / U. Bergman et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 54, Is. 2. P. 113–118. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626914>.

302. Wettermark B. Drug utilization 90 % : Using aggregate drug statistics for the quality assessment. of prescribing. *Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge*, 2004. URL: <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/43273>

303. Попович В. П., Громовик Б. П. Інтегрований ABC/FMR/VED-аналіз призначення гепатопротекторних лікарських засобів стаціонарним хворим. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. № 2 (27). С. 59–61.

304. Горілик Д. В., Горілик А. В., Попович В. П., Громовик Б. П. Інструмент для проведення автоматизованого інтегрованого ABC/FMR/(XYZ)/VED-аналізу. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3–4. С. 175–178.

305. Громовик Б. П., Гасюк Г. Д., Левицька О. Р. Проектування рішень щодо управління асортиментом лікарських засобів за допомогою ABC- і XYZ-аналізу. *Фармац. журн.* 2005. № 1. С. 10–15.

306. Зіменковський А. Б., Пономаренко В. М., Піняжко О. Р., Калинюк Т. Г. Базовий термінологічний глосарій за програмою з клінічної фармації: наукове видання / за наук. ред. В. М. Пономаренка. Львів; Київ : Ліга-Прес, 2004. 446 с.

307. Немченко А. С., Федяк І. О., Грицик А. Р. Маркетинговий,



нормативно-правовий, експертний, фармакоекономічний аналіз гепатопротекторних препаратів групи A05B. Методичні рекомендації. НФаУ МОЗ України, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. Київ, 2011. 32 с.

308. Gupta R., Gupta K. K., Jain B. R., Garg R. K. ABC and VED analysis in medical stores inventory control. *MJAFI*. 2007. Vol. 63, Is. 4. P. 325–327. URL: [http://www.mjafi.net/article/S0377-1237\(07\)80006-2/abstract](http://www.mjafi.net/article/S0377-1237(07)80006-2/abstract).

309. Введение в исследование потребления лекарственных средств. *Укр. мед. часопис*. 2004. № 2 (40). С. 38–66.

310. Введение в исследование потребления лекарственных средств. *Укр. мед. часопис*. 2004. № 3 (41). С. 49–67.

311. Заліська О. М. Основи фармакоекономіки / за ред. Б. Л. Парновського. Львів : ВФ «Афіша», 2002. 320 с.

312. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження споживання лікарських засобів: методологічні підходи та їх проблемні аспекти. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. № 26. С. 229–236.

313. Герасимова О. О., Кузнецова І. Е., Рабоча А. А., Кривопуск Т. П. Результаты ABC–, VEN– та частотного аналізів фармакотерапії позалікарняної пневмонії у дітей в закладах охорони здоров'я. *Клінічна фармація*. 2014. Т. 18, № 1. С. 54–58.

314. Федяк І. О., Семенів Д. В., Пустовіт А. Ю. Оцінка фармакотерапії хворих на гіпотиреоз методами частотного, ABC–, VEN–аналізів. *Клінічна фармація*. 2014. Т. 18, № 1. С. 49–53.

315. Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів : Наказ МОЗ України № 169 від 14.04.2003 р. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0308-03/page>.

316. Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби

медичного призначення : Постанова КМ України № 333 від 25.03.2009 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>.

317. Про внесення змін до Національного переліку основних лікарських засобів : Постанова КМ України № 1081 від 13.12.2017 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1081-2017-%D0%BF>.

318. Порядок визначення обсягів потреби в закупівлі лікарських засобів закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів : Наказ МОЗ України № 782 від 11.07.2017 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0851-17?lang=uk>.

319. Положення про застосування Національного переліку основних лікарських засобів під час організації процесу забезпечення населення лікарськими засобами в закладах і установах охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів : Наказ МОЗ України № 801 від 17.07.2017 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0952-17>.

320. Про внесення змін у додаток 1 до Положення про застосування Національного переліку основних лікарських засобів під час організації процесу забезпечення населення лікарськими засобами в закладах і установах охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів : Наказ МОЗ України № 1 від 02.01.2018 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0102-18#n12>.

321. Про референтне ціноутворення на деякі ЛЗ, що закуповуються за бюджетні кошти : Постанова КМ України № 426 від 03.04.2019 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/426-2019-%D0%BF>.

322. Перелік лікарських засобів, що включені до Національного переліку основних лікарських засобів та на які встановлюються граничні оптово-відпускні ціни : Наказ МОЗ України № 1713 від 29.07.2019 р. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/2/13915-dn\\_20190729\\_1713\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/13915-dn_20190729_1713_dod.pdf).

323. Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби : Постанова КМ України № 955 від 17.10.2008 р. URL:

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/955-2008-%D0%BF>.

324. Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності : Наказ МОЗ України № 435 від 29.05.2013 р. URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0990-13>.

325. Громовик Б. П. Методи наглядного аналізу в маркетингово-логістичних дослідженнях фармацевтичних підприємств: методичні рекомендації / Б. П. Громовик. Львів, 2003. 22 с.

326. Клинические рекомендации + фармакологический справочник / И. Н. Денисов и др. ; под ред. И. Н. Денисова, Ю. Л. Шевченко. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. 1184 с.

327. Герболка Н. Л., Гром О. Л. Методика комплексної оцінки лікарських засобів на прикладі не стероїдних протизапальних препаратів для лікування ревматоїдного артриту (методичні рекомендації). Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Київ, 2008. 21 с.

328. Герболка Н. Л. Методика аналізу конкурентоспроможності лікарських засобів на основі експертних оцінок на прикладі нестероїдних протизапальних препаратів. *Фармац. журн.* 2009. № 1. С. 16–22.

329. Воробйова О. І., Бучнев Б. П. Розробка методики визначення компетентності експерта для визначення потреби в медикаментах і výroбах медичного призначення. *Фармац. журн.* 1986. № 5. С. 63–65.

330. Гайдышев И. Анализ и обработка данных : спец. справочник / И. Гайдышев. СПб.: Питер, 2001. 752 с.

331. Розробка методичного підходу до моніторингу цін на лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти / Б. П. Громовик та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2010. № 5. С. 38–41.

332. Мельникова Е. В., Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Иванова Г. Е. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки

независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации. *Consilium Medicum*. 2017. № 2.1. С. 8–13.

333. NIH Stroke Scale – NIHSS GLOBAL CERTIFICATION (3.0 CME/CE Credits)  
URL:

<https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=members.trainingcampus.net&>.

334. Rankin Scale – mRS GLOBAL CERTIFICATION (2.5 CME/CE Credits) /  
URL:

<https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=members.trainingcampus.net&>.

335. Simple and reliable determination of the modified Rankin Scale in neurosurgical and neurological patients: The MIP-9Q / N. Patelet al. *Neurosurgery*. 2012. Vol. 71 (5). P. 971–975. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826a8a56.

336. Фещенко Ю. І., Мостовий Ю. М., Бабійчук Ю. В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя в Україні. Досвід застосування у хворих на бронхіальну астму. *Укр. пульмонолог. журн.* 2002. № 3. С. 9–11.

337. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: [bib.convdocs.org/v2155/?download=1](http://bib.convdocs.org/v2155/?download=1).

338. Оганесян Н. М., Геворкян Э. Г., Погосян Э. Г., Мириджанян М. И. Оценка «качества жизни» армянского контингента ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде. *Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА, НИЗ МЗ РА*. URL: <http://www.medlib.am/articles/Hovhannesyan10.pdf>.

339. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Indicator Specification: Acute Stroke Clinical Care Standard. Sydney : ACSQHC, 2015. URL: <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2015/07/Acute-Stroke-IndicatorSpecification.pdf>.

340. Ліщишина О. М., Степаненко А. В., Горох Є. Л. Етапи розробки індикаторів якості медичної допомоги. *Україна. Здоров'я нації*. 2010. № 4(16). С.85 – 91.

341. Методические подходы к формированию актуальных индикаторов качества медицинской помощи / А. С. Юрьев и др. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005. № 8. С. 37–43.
342. Ліщишина О. М., Горох Є. Л. Методологічні питання розробки індикаторів якості медичної допомоги. *Медичні перспективи*. 2010. Т. XV, № 1. С. 66–68.
343. Островерхова М. М., Майданник В. Г., Гук А. П. Методологічні підходи до розробки індикаторів якості в системі моніторингу результативності послуг охорони здоров'я. *Медичні перспективи*. 2010. Т. XV, №1. С. 61–66.
344. Юрченко В. Д., Максименко М. А., Трофімова К. П. Законодавчі аспекти впровадження індикаторів якості надання медичної допомоги. *Екстрена медицина: від науки до практики*. 2014. № 5–6 (11). URL: <http://emergency.in.ua/number5-6-11/513-n11st1>.
345. Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування : наказ МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12#Text>.
346. Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування : наказ МОЗ України від 29.05.2013 р. № 435. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12#Text>.
347. Зозуля І. С., Слабкий Г. О., Зозуля А. І. Тактичні питання ведення хворих на гострий інфаркт мозку. *Укр. мед. часопис*. 2012. № 1 (87). С. 24–25.
348. Критерії класифікації закладів охорони здоров'я за рівнями надання медичної допомоги. Методичні рекомендації / Г. О. Слабкий та ін. // Міністерство охорони здоров'я України. Український інститут стратегічних досліджень. К., 2010. 21 с.
349. Левицька О. Р., Волоско О. Б. Популяційні епідеміологічні дослідження гострої церебральної судинної патології (ситуаційний аналіз захворюваності). *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2009. №1 – 2 (2

– 3). С.165– 69.

350. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я: Десятий перегляд: МКХ-10: [Пер. з англ.] / ВООЗ, Укр. ін-т громад. здоров'я. К. : Здоров'я, 1998. 184 с.

351. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Kostyana K. V. Clinical-epidemiological and pharmacoepidemiological investigation of acute cerebrovascular accidents. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017. Vol. 7(07). P. 168–175.

352. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Yavorska N. P. Trends data for administration of medications in patients with acute cerebrovascular accidents and its sequelae. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2017. Vol. 30, №2. P. 100–104.

353. Левицька О. Р. Стан фармакотерапії пацієнтів з гострою церебральною судинною патологією на рівні міського стаціонару. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2013. № 3 (29). С. 63– 6.

354. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Характеристика гострої церебральної судинної патології на районному рівні з позицій клінічної епідеміології та фармакоепідеміології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3 – 4 (12 – 13). С. 141– 45.

355. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Порівняльний аналіз споживання лікарських засобів пацієнтами з гострими порушеннями мозкового кровообігу у закладах охорони здоров'я стаціонарного типу. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3 (28). С. 70–76.

356. Доступні та ефективні ліки для населення: основні тенденції в стратегії держави. Аптека online.ua. № 926 (5). 2014. URL: <http://www.apteka.ua/article/271514>.

357. Яковлєва Л. В., Передерій А. В. Фармакоепідеміологічне дослідження динаміки споживання антигістамінних лікарських засобів в Україні. *Клінічна фармація*. 2015. Т. 19, № 2. С. 33-37. URL: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/ KIPh>

\_2015\_19\_2\_9.

358. Власенко О. М., Румянцев Ю. В., Нарожнов В. В., Белозьорова О. В. Оцінка споживання лікарських засобів при наданні кваліфікованої хірургічної допомоги військовослужбовцям в умовах військового мобільного госпіталю. *Військова медицина України*. 2017. Т. 17, № 3–4. С. 139–148.

359. Яковлева Л. В., Рибка А. В. Практика споживання ноотропних лікарських засобів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2013. № 2. С. 159–166.

360. Шаповалова Ю. С. Оптимизация использования антимикробных препаратов в отделениях многопрофильного стационара на основе данных клинико-экономического анализа и фармакоэпидемиологического мониторинга : автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.25. Челябинск, 2008. 22 с.

361. Levytska O., Yavorska N. Trends in administration of medications in patients with stroke in Ukraine (2007, 2015). Abstracts of the 3rd Congress of the European Academy of Neurology. *European Journal of Neurology*. 2017. Vol. 24, Supplement 1. P. 724.

362. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоепідеміологічні аспекти гострої церебральної судинної патології. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2012. № 4. С. 175–179.

363. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоепідеміологія гострої церебральної судинної патології. *Медичні науки : проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень* : зб. тез наукових робіт учасників міжнар. наук.-практ. конфер., 02 – 03 листопада 2012 р. Київ. К. : «Київський медичний науковий центр», 2012 р. С. 82 – 84.

364. Левицька О. Р. Оцінка споживання та якості призначень лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика / Training Specialists Of Pharmacy In Concept «Life Long Learning»: Science, Education, Practice* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конфер.

з міжнар. участю, 16 – 17 травня 2017 р., м. Харків / ред. кол. : В. М. Толочко та ін. Х. : НФаУ, 2017. (Серія «Наука»). С. 234 – 236.

365. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова. 2017. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf).

366. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis / Suchard M. A. et al. *Lancet*. 2019. Vol. 394, Is. 10211. P. 1816–1826. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32317-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32317-7).

367. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Is. 33. P. 3021–3104. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>.

368. ATC/DDD methodology : веб-сайт. URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/).

369. Левицька О. Р. Моніторинг призначень лікарських засобів пацієнтам з гострою церебральною судинною патологією. *Вітчизняна та світова медицина : вимоги сьогодення* : матеріали міжнар. наук.-практ. конфер., 14 – 15 вересня 2012 р. Дніпропетровськ. Дніпропетровськ : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2012. С.103–104.

370. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Basarab M. O. Monitoring of prescribed drugs to the patients with acute cerebrovascular pathology. *Streszczenia. Farmacja polska na tle Unii europejskiej* : XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, 12 – 15 września 2010 Gdańsk. S.415.

371. Жигунова А. К. Борьба с инсультом : состояние медицинской помощи в Украине и опыт зарубежных коллег. *Укр. мед. часопис*. 2013. № 6 (98). С. 13–16.

372. Терещенко О. Надання медичної допомоги хворим з геморагічним інсультом: погляд нейрохірурга. *Практична ангіологія*. 2011. № 7/8. С. 12–13.

373. Левицкая О. Р., Громовик Б. П. Исследование потребления лекарственных средств при геморрагическом инсульте. *Рецепт*. 2015. № 3 (101). С. 34–40.

374. Программный комплекс "Аптека". URL:



<https://pharmbase.com.ua/ru/optovye-predlozheniya/>.

375. Левицька О. Р., Микитчин О. І. Фармакотерапія геморагічного інсульту з погляду витрат на лікування. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою* : зб. матеріалів наук.-практ.конфер. з міжнар. участю, присвяченої 50-літтю створення кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 25 – 26 вересня 2014 р. Львів. Львів: Растр-7, 2014. С. 88.

376. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Антиагреганти при ішемічному інсульті з погляду соціальної фармації. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3 (47). С. 85–93.

377. Defined daily dose, DDD. URL : [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B01AC](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AC).

378. Левицька О. Р. Маркетинговий та фармакоекономічний аналіз статинів як засобів профілактики гострих порушень мозкового кровообігу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали V II наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 23 – 24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 214–215.

379. European Medicines Agency : веб-сайт. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/search/search>

380. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke. European Stroke Organisation (ESO). 2008. URL: <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php>.

381. Віничук С. М., Прокопів М. М. Гострий ішемічний інсульт. К. : Наукова думка. 2006. 286 с.

382. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. M. Geeganage et al. *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 1058–1066. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.637686.

383. Zhou X., Tian J., Zhu M. Zh., He C. K. A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials of combination of clopidogrel and aspirin in transient ischemic attack or minor stroke. *Exp. Ther. Med*. 2017. Vol. 14(1). P.

- 324–332. URL: <https://www.spandidos-publications.com/etm/14/1/324/abstract>.
384. Palacio S., Hart R. G., Pearce L. A., Benavente O. R. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: systematic review of randomized trials. *Stroke*. 2012. Vol. 43 (8). P. 2157–2162. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.656173.
385. Явелов И. С. Препараты клопидогрела: где проходит граница известного и неизученного? *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. №21(1). С. 48–53.
386. Гризодуб А., Леонтьев Д., Дмитриева М., Баула О. Сравнительное исследование качества образцов оригинального и воспроизведенных препаратов таблеток клопидогреля. *Вісник фармакол. та фармації*. 2006. №2. С. 18–24.
387. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоєкономічна оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії при гострому малому ішемічному інсульті. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. №1(57). С. 52–59. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.19.3>.
388. Сіренко Ю. М. Блокатори рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії: міфи та реальність. *Артеріальна гіпертензія*. 2012. № 4(24). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/33325>.
389. Левицька О. Р. Антигіпертензивні лікарські засоби у профілактиці гострих порушень мозкового кровообігу: фармакоєкономічний аспект / О. Р. Левицька. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матер. V міжнарод. наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 20 – 21 квітня 2017 р. Харків / ред. кол. : О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, Я. Г. Онищенко. Х. : Вид-во НФаУ, 2017. С. 404– 07.
390. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9(9). P. 855–865. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3. Epub 2010 Aug 3.
391. Meng L., Hong K.-S., Chang Sh.-Ch., Saver J. L. Efficacy of Homocysteine-Lowering Therapy With Folic Acid in Stroke Prevention: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2010. Vol. 41. P. 1205–1212. URL:

<http://stroke.ahajournals.org/content/41/6/1205.full>.

392. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis / Y. Ji et al. *Neurology*. 2013. Vol. 81(15). P. 1298–1307. URL: <http://www.neurology.org/content/81/15/1298>.

393. Левицька О. Р. Вітаміни групи В при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали III міжнародної наук.-практ. інтернет-конфер., 25 – 28 квітня 2017 р. Харків. Х. : НФаУ, 2017. С. 109–111.

394. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз цін та економічної доступності лікарських засобів для хворих з ішемічним інсультом. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 3 (137). С. 18–22.

395. Левицька О., Захарко А. Дослідження економічної доступності лікарських засобів для хворих з інфарктом мозку. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування : питання освіти, теорії та практики* : матеріали II Всеукраїнської наук.-освітньої internet конфер., 14 березня 2012 р. Харків. Х. : НФаУ, 2012. С. 255.

396. Левицька О. Р. Результати порівняльного аналізу оптово-відпускних цін на ЛЗ, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку. *Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах* : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конфер., 23 – 24 листопада 2012 р. Одеса. Одеса : громадська організація «Південна фундація медицини», 2012. С. 15 – 16.

397. Середня зарплата в Україні: офіційна статистика та результати міжнародних досліджень. URL: <http://mojazarplata.com.ua/ua/main/zarobitok/news>.

398. Середня зарплата в Україні. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/>

399. Moving towards universal health coverage: lessons from 11 country studies / M. R. Reich et al. *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 811–816. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60002-2.

400. WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. Geneva: World

- Health Organization. 2015. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153920/1/9789241549035\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153920/1/9789241549035_eng.pdf?ua=1)].
401. Цели тысячелетия в области развития, связанные со здоровьем: Доклад Секретариата, EB128/7, декабрь 2010 г. URL: [http://www.who.int/topics/millennium\\_development\\_goals/ru/index.html](http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/ru/index.html).
402. Дальнейшие шаги в проекте ВОЗ/НАИ по ценам и наличию лекарственных средств. URL: <http://www.haiweb.org/medicineprices/manual/documents.html>.
403. Мониторинг цен и наличия лекарств. URL : <http://www.haiweb.org/medicineprices/manual/documents.html>.
404. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз економічної доступності лікарських засобів для хворих з інфарктом мозку в Україні та Європі. *Фармакоекономіка в Україні : стан та перспективи розвитку* : матер. V наук.-практ. конфер., 13 – 14 грудня 2012 р. Харків. Х. : НФаУ, 2012. С. 181–183.
405. Austria – Agency wages to rise by +4,15% in January 2012. URL : <http://www.staffingindustry.com/eng/Research-Publications/Daily-News/Austria-Agency-wages-to-rise-by-4.15-in-January-2012>.
406. Minimum wages in Europe (2012). URL : <http://unitedexplanations.org/english/2012/01/10/minimum-wages-ineurope-2012>.
407. Офіційні курси іноземних валют, що встановлюються НБУ. URL : <http://tables.finance.ua/ua/currency/official/>.
408. Про запровадження відшкодування вартості лікарських засобів : Постанова КМ України від 09.11.2016 р. № 863. URL: <https://www.apteka.ua/article/393210>.
409. Про забезпечення доступності лікарських засобів : Постанова КМ України від 17.03.2017 р. № 152. URL: <https://www.apteka.ua/article/404701>.
410. Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України : Постанова КМ України № 1080 від 27.12.2017 р. URL: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1080-2017-%D0%BF>.
411. Левицька О. Р. Динаміка номенклатури торгових назв клопідогрелю як засобу профілактики гострих порушень мозкового кровообігу у рамках урядової

програми “Доступні ліки”. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика / Training Specialists Of Pharmacy In Concept «Life Long Learning»: Science, Education, Practice* : матеріали II наук.-практ. інтернет-конфер. з міжнар. участю (21 – 22 жовтня 2020 р., м. Харків / ред. кол. : В. М. Толочко та ін. Х. : НФаУ, 2020. (Серія «Наука»). С. 74–77.

412. Левицька О. Р. Асортиментно-відшкодувальна характеристика симвастатину як засобу профілактики гострих порушень мозкового кровообігу в реєстрах урядової програми “Доступні ліки”. *Фармацевтичний часопис*. 2020. №1. С. 97 – 105. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10970>.

413. Левицька О. Р., Свирида А. Г. Статини у рамках урядової програми “Доступні ліки”. *Соціальна фармація : стан, проблеми та перспективи* : матер. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конфер., 25 – 26 квітня 2019 р. Харків / ред. кол.: А.А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2019. С. 160–162.

414. Левицкая О. Р., Громовик Б. П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: доказательная база использования. *Наука и инновация*. 2018. № 2. С. 188 – 194.

415. Wardlaw J. M., Sandercock P. A., Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 1437–1442. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK69970/>.

416. Wardlaw J. M., Koumellis P., Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2013, May 31;(5):CD000514. doi: 10.1002/14651858.CD000514.pub3.

417. Wardlaw J. M., Murray V., Berge E., del Zoppo G. J. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2014, Is. 7. Art. No.: CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.

418. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of

- cohort studies and randomized controlled trials / X. Pan et al. *International Journal of Stroke*. 2015. Vol. 10. P. 317–323. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545076>.
419. Mielke O., Wardlaw J. M., Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2004, Is. 4. Art. No.: CD000514. DOI: 10.1002/14651858.CD000514.pub2.
420. Safety and efficacy of lower dose versus standard dose r-tPA: a meta-analysis [Abstract]. / Y. Dong et al. *Stroke*. 2017. Vol. 48 (Suppl 1), (Abst.ATMP13). URL: [http://stroke.ahajournals.org/content/48/Suppl\\_1/ATMP13](http://stroke.ahajournals.org/content/48/Suppl_1/ATMP13).
421. Low-versus standard-dose alteplase for acute ischemic strokes within 4.5 hours: an updated meta analysis / H. Zheng et al. *Stroke*. 2017. Vol. 48(Suppl 1) (Abst.AWP65). URL: [http://stroke.ahajournals.org/content/48/Suppl\\_1/AWP65](http://stroke.ahajournals.org/content/48/Suppl_1/AWP65).
422. Lansberg M. G., Bluhmki E., Thijs V. N. Efficacy and Safety of Tissue Plasminogen Activator 3 to 4.5 Hours After Acute Ischemic Stroke: A Metaanalysis. *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 2438–2441. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478213>.
423. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials / K. R. Lees et al. *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 1695–1703. URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60491-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60491-6/fulltext).
424. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator administered after 3 h following onset of ischaemic stroke: a metaanalysis / S. J. Mainer et al. *International Journal of Stroke*. 2011. Vol. 6. P. 25–32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205237>.
425. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis / J. M. Wardlaw et al. *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 2364–2372. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3386494/>.
426. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual

patient data from randomised trials / J. Emberson et al. *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 1929–1935. URL:

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60584-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60584-5/fulltext).

427. Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke beyond the therapeutic window: a Meta-analysis / L. N. Zhu et al. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*. 2016. Vol. 16(2). P. 64 – 70. DOI: 10.3969 / j.issn.1672-6731.2016.02.002.

428. Зозуля І. С., Мартинчук Ю. М. Ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному церебральному інсульті. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013. № 22 (2). С. 85–98.

429. Зозуля І. С., Федорова О. Ф., Латоха І. О. Надання сучасної спеціалізованої допомоги при ішемічному інсульті з огляду на можливості вторинної ланки. *Укр. мед. часопис*. 2016. URL:

<http://www.umj.com.ua/article/102301/okazanie-sovremennoj-spetsializirovannoj-pomoshhi-pri-ishemicheskom-insulte-s-uchetom-vozmozhnostej-vtorichnogo-zvena>.

430. Организационные аспекты проведения внутриаптериального тромболизиса при ишемическом инсульте / В. И. Скворцова и др. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 328. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12841>.

431. Lisboa R. C., Jovanovic B. D., Alberts M. J. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 2866–2871. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/33/12/2866.full.pdf>.

432. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age / P. Bhatnagar et al. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2011. Vol. 82(7). P. 712–717. DOI: 10.1136/jnnp.2010.223149.

433. Hacke W. Off label use of alteplase for acute ischemic stroke (AIS) in patients over 80 years of age: individual-patient-data meta-analysis of eight trials [Abstract]. *European Stroke Journal*. 2017. Vol. 2(Suppl 1). P. 8–9 (Abst.AS06-002). URL: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987317705236>.

434. Safety and outcome of thrombolysis in mild stroke: a meta-analysis / L. Shi et al. *Medical Science Monitor*. 2014. Vol. 20. P. 2117–2124. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228861/>.
435. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. A pooled analysis of randomized clinical trials / D. M. Kent et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 62–65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569865>.
436. Endovascular treatment versus intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a quantitative review and meta-analysis of 21 randomized trials / C. C. Tan et al. *Molecular Neurobiology*. 2017. Vol. 54(2). P. 1369–1378. DOI: 10.1007/s12035-016-9738-0.
437. Safety and Efficacy of Ultrasound-Enhanced Thrombolysis. A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies / G. Tsivgoulis et al. *Stroke*. 2010. Vol. 41. P. 280–287. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044531>.
438. Lin M. P., Colby G. P., Llinas R. H. Thrombectomy-only versus combined intravenous alteplase and thrombectomy: meta-analysis [Abstract]. *Stroke*. 2017. Vol. 48(Suppl 1) (Abst.AWMP4). URL: [http://stroke.ahajournals.org/content/48/Suppl\\_1/AWMP4](http://stroke.ahajournals.org/content/48/Suppl_1/AWMP4).
439. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis / G. Tsivgoulis et al. *J. Neurol*. 2017. Vol. 264(6). P. 1227–1235. DOI:10.1007/s00415-017-8520-1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28550481>.
440. Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Does Not Impact Mortality in Acute Ischemic Stroke at Any Time Point up to 6 Months: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials / Kumar G. et al. *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29(8). P. 659–667. doi: 10.1007/s40263-015-0265-8.
441. The Burden of Stroke in Europe. Report. King's College London for the Stroke Alliance for Europe. 4.2 Thrombolysis. URL:



<http://strokeeurope.eu/index/acute-stroke-care/4-2thrombolysis/>.

442. McDermott M., Skolarus L. E., Burke J. F. A systematic review of interventions to increase tPA administration. *Stroke*. 2016. Vol. 47(Suppl 1) (Abst.181). URL: [http://stroke.ahajournals.org/content/47/Suppl\\_1/A181](http://stroke.ahajournals.org/content/47/Suppl_1/A181).

443. Гиляров М. Ю., Константинова Е. В. Новые возможности и перспективы применения тенектоплазы в реперфузионной терапии больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом. *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2014. № 31. URL: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/novye\\_vozmoghnosti\\_i\\_perspektivy\\_primeneniya\\_tenekteplazy\\_v\\_reperfuzionnoy\\_terapii\\_bolnyh\\_s\\_infarktom\\_miokarda\\_i\\_bolnyh\\_s\\_ishemicheskim\\_insulytom/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/novye_vozmoghnosti_i_perspektivy_primeneniya_tenekteplazy_v_reperfuzionnoy_terapii_bolnyh_s_infarktom_miokarda_i_bolnyh_s_ishemicheskim_insulytom/).

444. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. URL : [http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod455\\_ukp\\_2014.pdf](http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod455_ukp_2014.pdf).

445. Davydov L., Cheng J. W. Tenecteplase: a review. *Clin. Ther.* 2001. Vol. 23 (7). P. 982–997. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11519775>.

446. A Randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke / M. Parsons et al. *New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 366 (12). P. 1099–1107. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109842>.

447. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial / Lo gallo N. et al. *Lancet Neurol.* 2017. Vol. 16(10). P. 781–788. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780236>.

448. Haley E. C., Lyden P. D., Johnston K. C., Hemmen T. M. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005. Vol. 36 (3). P. 607–612. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692126>.

449. Thrombolysis for acute ischemic stroke by tenecteplase in the emergency

department of a Moroccan hospital / A. Belkouch et al. *Pan Afr. Med. J.* 2015. Vol. 21. P. 37. doi: 10.11604/pamj.2015.21.37.6491.

450. Behrouz R. Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: An updated review. *J. Neurol.* 2014. Vol. 261(6). P. 1069–1072. doi: 10.1007/s00415-013-7102-0. Epub 2013 Sep 15.

451. Clinical Trials.gov : веб-сайт. URL: <https://clinicaltrials.gov/>.

452. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion / S. B. Coutts et al. *Stroke.* 2015. Vol. 46(3). P. 769–774. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008504.

453. Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive meta-analysis of clinical trials [Abstract] / G. Tsivgoulis, J. Alleman et al. *Stroke.* 2014. Vol. 5, Suppl 1 (Abst.A77). URL : [http://stroke.ahajournals.org/content/45/Suppl\\_1/A77](http://stroke.ahajournals.org/content/45/Suppl_1/A77).

454. Mandava P., Sarma A. K., Shah S. D., Kent T. A. A severity-adjusted systematic analysis demonstrates a 3 hour ceiling to improve upon iv rt-PA. [Abstract]. *Cerebrovascular Diseases.* 2014. Vol. 37(Suppl 1). P. 27 (Abst.3). URL : [websites/CED\\_2014\\_037\\_S1/index.html](http://websites/CED_2014_037_S1/index.html).

455. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials / X. Huang et al. *International Journal of Stroke.* 2016. Vol. 11(5). P. 534–543. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048693>.

456. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials / A. Bivard et al. *Neurology.* 2017. Vol. 89 (1). P. 62–67. doi: 10.1212/WNL.0000000000004062. Epub 2017 Jun 2.

457. Penumbra Based Novel Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke (TIAS). URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02101606>.

458. Penumbra Imaging-Based Thrombolysis with Tenecteplase Is Feasible up to 24 Hours after Symptom Onset / M. Kate et al. *J. Stroke.* 2018. Vol. 20(1). P. 122–130. URL : <http://j-stroke.org/journal/view.php?number=216>.

459. Alteplase-tenecteplase trial evaluation for stroke thrombolysis (ATTEST2). URL : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814409>.
460. A Randomized Controlled Trial of TNK-tPA Versus Standard of Care for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion (TEMPO-2). URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398656>.
461. Tenecteplase in Wake-up Ischaemic Stroke Trial (TWIST). URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03181360>.
462. Tenecteplase Versus Alteplase Before Endovascular Therapy for Ischaemic Stroke (EXTEND-IA TNK). URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02388061>.
463. Determining the Optimal Dose of Tenecteplase Before Endovascular Therapy for Ischaemic Stroke (EXTEND-IA TNK Part 2). URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340493>.
464. Дослідження конкурентоспроможності тенектеплази як потенційного засобу для тромболітичної терапії при ішемічному інсульті. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : матер. IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції (24–25 квітня 2018 р., м. Харків)/ ред. кол.: А.А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2018. С. 189–191.
465. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Пришляк Г. М. Перспективи використання тенектеплази при ішемічному інсульті з погляду доказовості. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2(27). С. 245–250.
466. Karthikeyan G., Eikelboom J. W., Hirsh J. New oral anticoagulants: not quite there yet. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2009. Vol. 119 (1–2). P. 53–57.
467. Інструкція для медичного застосування препарату Варфарин Нікомед. URL: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[5754\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[5754]).
468. Бугерук В. В., Волошина О. Б., Лисий І. С., Дукова О. Р. Антитромботична терапія в лікуванні хворих із фібриляцією передсердь у практиці сімейного лікаря (огляд сучасних клінічних рекомендацій). *Семейная медицина*. 2013. №4 (48). С.

39–41.

469. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel et al. *Europace*. 2013. Vol. 15. P. 625–651. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625942>.

470. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Місце антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту (огляд доказової бази використання). *Фармацевтичний часопис*. 2019. №2(50). С. 94–102. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10196>.

471. Bath P. M., Iddenden R., Bath F. J. Low molecular weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a systematic review [Abstract]. *Stroke*. 2000. Vol. 31(1). P. 311 (Abst.P73). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884486>.

472. Berge E., Sandercock P. A. G. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2002. Is. 4. Art. No.: CD003242. DOI:10.1002/14651858.CD003242.

473. Counsell C., Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review). *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1925–1926. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/33/7/1925>.

474. Bath P., Leonardi-Bee J., Bath F. Low molecular weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke: a systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 11(2). P. 55–62. URL: [http://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(02\)00014-9/fulltext](http://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(02)00014-9/fulltext).

475. Sandercock P., Gubitz G., Counsell C. Anticoagulants for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 2916–2917. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/35/12/2916>.

476. Hankey G. J., Sandercock P., Counsell C., Stobbs S. L. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 2045–2046. URL:

<http://stroke.ahajournals.org/content/36/9/2045>.

477. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 423–430. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204681>.

478. Guedes L. C., Ferro J. M. A systematic review of immediate anticoagulation for ischemic stroke of presumed cardioembolic origin. *Stroke*. 2008. Vol. 39: e81-e82. URL: [https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.107.513200?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.107.513200?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed).

479. Shorr A. F., Jackson W. L., Sherner J. H., Moores L. K. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke. A metaanalysis. *Chest*. 2008. Vol. 133 (1). P. 149–155. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925410>.

480. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials / W. N. Whiteley et al. *Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12. P. 539–545. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/Is./vol12no6/PIIS1474-4422\(13\)X7031-0](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/Is./vol12no6/PIIS1474-4422(13)X7031-0).

481. Intra-procedural heparin increases mortality and reduces rates of favorable outcome in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment. [Abstract]. / V. B. Jani et al. *Neurology*. 2014. Vol. 82 (10 Supplement). P.4.218. URL: [http://www.neurology.org/content/82/10\\_Supplement/P4.218](http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/P4.218).

482. Sandercock P. A. G., Counsell C., Kane E. J. Anticoagulants for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2015. Is. 3. Art. No.: CD000024. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub4.

483. Sandercock P.A.G., Leong T. S. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2017. Is. 4. Art. No.: CD000119. DOI: 10.1002/14651858.CD000119.pub4.

484. Gubitz G. J., Sandercock P. A. G., Counsell C. E. Immediate anticoagulant

therapy for acute ischemic stroke: a systematic review of seven randomized controlled trials directly comparing different doses of the same anticoagulant [Abstract of the 25th International Stroke Conference]. *Stroke*. 2000. Vol. 31(1). P. 308 (Abst.P61). URL: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.STR.31.1.275>.

485. Geeganage C. M., Sprigg N., Bath M. W., Bath P. M. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013. Vol. 22(7). P. 1018–1027. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516428>.

486. Sandercock P. A. G., Gibson L. M., Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2009. Is. 2. Art. No.: CD000248. DOI: 10.1002/14651858.CD000248.pub2.

487. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of presumed arterial origin / A. Algra et al. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2006, Is. 3. Art. No.: CD001342. DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub2.

488. Фібриляція передсердь. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : Наказ МОЗ України від 15.06.2016 р. № 597. URL: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_597\\_fibrilPreds/2016\\_597\\_YKPMD\\_fibrPreds.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_597_fibrilPreds/2016_597_YKPMD_fibrPreds.pdf).

489. Hart R. G., Palacio S., Pearce L. A. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy, analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 2722–2727. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/33/11/2722>.

490. Saxena R., Koudstaal P.J. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2004. Is. 2. Art. No.: CD000185. DOI: 10.1002/14651858.CD000185.pub2.

491. Aguilar M. I., Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2005. Is. 3. Art. No.: CD001927. DOI: 10.1002/14651858.CD001927.pub2.
492. Aguilar M. I., Hart R., Pearce L. A. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2007. Is. 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.
493. Bruins Slot K. M. H., Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2013. Is. 8. Art. No.: CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.
494. Salazar C. A., del Aguila D., Cordova E. G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2014. Is. 3. Art. No.: CD009893. DOI: 10.1002/14651858.CD009893.pub2.
495. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis / A. H. Katsanos et al. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016. Vol. 9(5). P. 359–368, DOI:10.1177/1756285616659411.
496. Comparison of approaches for stroke prophylaxis in patients with non-valvular atrial fibrillation: network meta-analyses of randomized controlled trials / N. S. Bajaj et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11(10). Article ID e0163608. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706224>.
497. Dabigatran Treatment of Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke / K. S. Butcher et al. *Stroke*. 2020. Originally published 26 Feb 2020. 0:STROKEAHA.119.027569. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.119.027569>.
498. Левицька О. Р. Антитромбоцитарна терапія ішемічного інсульту з позицій доказової медицини. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 4 (48). С. 69–76.

499. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002. Vol. 324. P. 71. URL: <http://www.bmj.com/content/324/7329/71.full>.
500. Bath P. M. W. Prostacyclin and analogues for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2004. Is. 3. Art. No.: CD000177. DOI: 10.1002/14651858.CD000177.pub2.
501. Serebruany V. L., Malinin A. I., Eisert R. M., Sane D. C. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am. J. Hematol.* 2004. Vol. 75 (1). P. 40–47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695631>.
502. Sandercock P. A. G., Counsell C., Tseng M. C., Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2014. Is. 3. Art. No.: CD000029. DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub3. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000029.pub3/pdf>.
503. Ciccone A., Abraha I., Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007. Vol. 38, Is. 3. P. 1113–1114. URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/38/3/1113>.
504. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke / A. Ciccone et al. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2014. Is. 3. Art. No.: CD005208. DOI: 10.1002/14651858.CD005208.pub3.
505. Efficacy and safety of cilostazol therapy in ischemic stroke: a meta-analysis / L. Tan et al. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. Vol. 24(5). P. 930–938. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25804574>.
506. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack / S. C. Johnston et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375(1). P. 35–43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160892>.
507. Antiplatelet treatment in primary and secondary stroke prevention in women / V. Caso et al. *Eur. J. Intern. Med.* 2012. Vol. 23: 580–585. DOI:



10.1016/j.ejim.2012.04.010.

508. Combination therapy of intravenous glycoprotein IIb-IIIa inhibitors and low dose tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke / D. Dubey et al. *Stroke*. 2014. Vol. 45, No. suppl 1 (Abst.ATMP81). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591675>.

509. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis / P. P. Niu et al. *B.M.J.Open*. 2016. Vol. 6(3): e009013. URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/3/e009013>.

510. Antiplatelet agents for the secondary prevention of ischemic stroke or transient ischemic attack: a network meta-analysis / W. Wang et al. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2016. Vol. 25(5). P. 1081–1089. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856461>.

511. Efficacy and safety of short-term dual- versus mono-antiplatelet therapy in patients with ischemic stroke or TIA: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials / Y. Liu et al. *Neurol*. 2016. Vol. 263(11). P. 2247–2259. DOI:10.1007/s00415-016-8260-7.

512. Predicting major bleeding in patients with noncardioembolic stroke on antiplatelets: S2TOP-BLEED / N. A. Hilkens et al. *Neurology*. 2017. Vol. 89(9). P. 936–943. DOI:10.1212/WNL.0000000000004289.

513. Левицька О. Р. Аналіз доказової бази використання статинів при гострих порушеннях мозкового кровообігу. *Соціальна фармація : стан, проблеми та перспективи* : матер. VI Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конфер., 23-24 квіт. 2020 р. Харків / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Х.: НФаУ, 2020. С. 125–128.

514. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P-J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 2902–2909. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.0000147965.52712.fa>.

515. Henyan N. N., Riche D. M., East H. E., Gann P. N. Impact of statins on risk of

- stroke: a meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 41. P. 1937–1945. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986516>.
516. Roberts C. G. P., Guallar E., Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Vol. 62(8). P. 879–887. URL: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/62/8/879/595729>.
517. Amarenco P., Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurology*. 2009. Vol. 8. P. 453–463. URL: <https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474442209700584/fulltext>.
518. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 1670–1681. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>.
519. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis. Systematic review and meta-regression analysis / Labreuche J. et al. *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 212, Is. 1, P. 9–15. URL: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(10\)00151-6/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(10)00151-6/abstract).
520. McKinney J. S., Kostis W. J., Kostis J. B. Statin therapy may increase the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 26 randomized controlled trials. [Abstract]. *Stroke*. 2012. Vol. 43(2) (Abst.2211). URL: [https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.43.suppl\\_1.A2211](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.43.suppl_1.A2211).
521. McKinney J. S., Kostis W. J. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage. A meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 2149–2156. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588266>.
522. Naci H., Bruggs J. J., Fleurence R., Ades A. E. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Quarterly Journal of Medicine*. 2013. Vol. 106. P. 299–306. URL: <https://academic.oup.com/qjmed/article/106/4/299/1519374>.

523. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials / Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 1397–1405. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61368-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61368-4/fulltext).
524. Comparison of the efficacy and safety of intensive-dose and standard-dose statin treatment for stroke prevention: a meta-analysis / Wang J. et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95(39):e4950, DOI:10.1097/MD.0000000000004950.
525. Jung J. M., Choi J. Y., Kim H. J., Seo W. K. Statin use in spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015. Vol. 10 (Suppl A100). P. 10–17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26306674>.
526. Sengodan P., Jadaun P., Kistangari G. Do statins decrease mortality and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? – results from a meta-analysis. [Abstract]. *Stroke*. 2016. Vol. 47(Suppl 1) (Abst.TMP102). URL: [https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.47.suppl\\_1.tmp102](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.47.suppl_1.tmp102).
527. Effect of statin treatment on vasospasm-related morbidity and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis / J. Shen et al. *Journal of Neurosurgery*. 2017. Vol. 127(2). P. 291–301. DOI:10.3171/2016.5.JNS152900. <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/127/2/article-p291.xml>.
528. Akhigbe T., Zolnourian A., Bulters D. Cholesterol-reducing agents for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurgery*. 2017. Vol. 101. P. 476–485. DOI:10.1016/j.wneu.2017.01.125.
529. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women / P. M. Rist et al. *Neurology*. 2019. Vol. 92 (19). DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007454>.
530. Holmqvist G. N. Statins: indications and uses, safety and modes of action. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2009. P. 73-84.
531. Зеленюк В. Г. Нейропротекторні властивості статинів при гострій нирковій

недостатності (експериментальне дослідження) : дис. ... канд. фармац. наук : 14.03.05. Чернівці, 2015. 192 с.

<https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/06/%D0%94%D0%B8%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F-%D0%97%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D1%8E%D0%BA.pdf>.

532. Endres M. Statins: Potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler.* 2006. Vol. 7(1). P. 31–35. URL: [https://www.atherosclerosis-supplements.com/article/S1567-5688\(06\)00006-7/fulltext](https://www.atherosclerosis-supplements.com/article/S1567-5688(06)00006-7/fulltext).

533. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Яворська Н. П., Пришляк Г. М. Експертна оцінка лікарських засобів, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2011. № 6 (20). С. 52–58.

534. Левицька О. Р. Омнібусне дослідження фармакотерапії хворих з інфарктом мозку. *Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні* : колективна монографія; за наук. ред. Б. П. Громовика. Львів: Ліга-Прес, 2014. С. 213 – 228.

535. Левицька О. Р., Байло І. В. Результати експертизи лікарських засобів, призначених для фармакотерапії інфаркту мозку. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 5-ї науково-практ. конфер. з міжнар. участю, 27 – 28 вересня 2013 р. Тернопіль. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2013. С. 267.

536. Левицька О. Р., Громовик Б. П., Шух М. С. Експертне оцінювання лікарських засобів, призначених для лікування ішемічного інсульту. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, 15 – 17 вересня 2010 р. Харків. У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред.кол. : В. П.Черних (голова) та ін., уклад. : Н. А.Третьякова та ін. Х. : НФаУ, 2010. Т. 2. С. 261.

537. Бочанова Е. Н., Терещенко Ю. А., Гусев С. Д. Оценка лечения внебольничной пневмонии с позиции ABC/VEN–анализа. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ. конф. м.

Харків, 25–26 лютого 2010 р. Харків, 2010. С. 32–41.

538. Міщенко О. Я., Жолубак С. В. Аспекти реальної практики споживання антибактеріальних препаратів за результатами інтегрованого аналізу їх продажу в аптеці. *Рациональная фармакотерапия*. 2010. № 4. С. 40–44.

539. Немченко А. С., Стрельникова Ю. С. Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на розсіяний склероз. *Запорожский мед. журн.* 2008. № 3 (48). С. 145–148.

540. Немятих О. Д. Інтегрований ABC/VEN/частотний аналіз споживання педіатричних препаратів в рамках регіонального ринку. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ. конф. м. Харків, 25–26 лютого 2010 р. Харків, 2010. С. 86–99.

541. Немченко А. С., Панфілова Г. Л. Методологія формування формулярів і страхових переліків лікарських засобів за умов реалізації принципів національної лікарської (фармацевтичної) політики. *Фармац. журн.* 2008. № 3. С. 16–21.

542. Яковлева Л. В., Ткачова О. В., Щукіна Т. Ю. Фармакоекономічний аналіз застосування лікарських препаратів для лікування депресії. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ. конф. м. Харків, 25–26 лютого 2010 р. Харків, 2010. С. 147–159.

543. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Особливості формального та експертного VED – аналізів використання лікарських засобів (на прикладі фармакотерапії інфаркту мозку). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 1 (21). С. 69–73.

544. Левицька О. Р. Оцінка лікарських засобів, що використовуються для фармакотерапії інфаркту мозку за допомогою формального та експертного VEN-аналізів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 4-ї наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 29 – 30 вересня 2011 р. Тернопіль. Тернопіль : «Укрмедкнига». С. 159.

545. Opala G. Choroby układu nerwowego w swietle prognoz demograficznych. *Wiadomosci lekarskie*. 2010. Vol. 2. P. 417–423.

546. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Дослідження якості життя людей літнього

віку, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали V І наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 10 – 11 листопада 2016 р. Тернопіль. Тернопіль : “Укрмедкнига”, 2016. С. 229.

547. Levytska O. R., Hromovyk B. P., Unhurian L. M., Levytska O. E. Sociological measuring of quality of life of aged people who have had acute cerebrovascular accidents. *Pharmacia*. 2016. Vol. 63, №4. P. 15–20.

548. Zahid Z., Thompson R., Mistri A. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: an update. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2011. Vol. 2 (2). P. 119–131. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2040622310394032>.

549. Oksana Levytska, Bohdan Hromovyk, Tetiana Ryvak, Kateryna Kostyana. Evaluation of the medical care quality indicators for the pharmacotherapy of patients with ischemic stroke: a hospital-based study. *Arh. farm.* 2020. Vol. 70. P. 157–171. URL: <https://aseestant.ceon.rs/index.php/arhfarm/article/view/26191/15639>

550. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Оцінка якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язаної з використанням лікарських засобів. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 27 квітня 2018 р. Харків. Х. : НФаУ, 2018. С.297.

551. Вороненко Ю. В., Горачук В. В., Криштопа Б. П. Історичні етапи менеджменту якості: досвід для сучасної системи охорони здоров'я. *Україна. Здоров'я нації*. 2012 . № 2 (22). С. 70–73.

552. Левицька О. Р. Моделювання медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу в контексті якості фармацевтичної допомоги. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матер. VIII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 12 листопада 2020 / ред. кол.: О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, А. Г. Лісна. Харків : НФаУ, 2020. С.137.

553. Левицька О. Р. Описове проєктування управління якістю медичної

допомоги хворим з гострими порушеннями мозкового кровообігу в частині фармакотерапії. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 4. С. 58–65.

554. Про порядок контролю якості медичної допомоги : Наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. №752. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1996-12#Text>.

555. Положення про фармакотерапевтичну комісію закладу охорони здоров'я: Наказ МОЗ України № 529 від 22.07.2009 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/z1009-09> (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 429 від 26.06.2014 р.). URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/z0824-14#n132>.

556. Організація контролю якості медичної допомоги в закладах охорони здоров'я (методичні рекомендації) / укл. : Ю. В. Вороненко та ін. К., 2014. 31 с.

557. Про організацію клініко-експертної оцінки якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування : Наказ МОЗ України № 69 від 05.02.2016 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/z0286-16>.

558. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78. Охорона здоров'я: Наказ МОЗ України № 117 від 29.03.2002 р. (зі змінами). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va117282-02>.

559. Про внесення змін до Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах : Наказ МОЗ України № 610 від 03.04.2018 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/z0522-18>.

560. Настанови з розробляння документації системи управління якістю: ДСТУ ISO/TR 10013:2003 . К. : Держспоживстандарт України, 2004. 15 с.

561. Степаненко А. Контроль якості медичної допомоги в Україні – голий король? *Ваше здоров'я*, 2017. URL: <http://www.vz.kiev.ua/kontrol-yakosti-medychnoyi-dopomogy-v-ukrayini-golyj-korol/>.

562. Концепція інформатизації охорони здоров'я України. URL: <http://vikisoft.kiev.ua/%d0%bd%d0%be%d0%b2%d0%b8%d0%bd%d0%b8/%d0%ba%d0%be%d0%bd%d1%86%d0%b5%d0%bf%d1%86%d1%96%d1%8f->.