УДК 615.07:[364.69:615.37] doi: https://doi.org/10.24959/uekj.19.18

О. В. Ткачова, Г. В. Ногачевська
Національний фармацевтичний університет

Імуносупресивні засоби: дослідження асортименту та обсягів споживання в Україні

Імуносупресивні лікарські засоби (імуносупресори) – це препарати різних фармакологічних і хімічних груп, які пригнічують імунологічні реакції організму. Імуносупресори призначають для лікування тяжких аутоімунних захворювань і пригнічення реакції відторгнення трансплантату.

Метою роботи стало дослідження асортименту та обсягів споживання імуносупресорів на фармацевтичному ринку України за 2014-2016 роки.

Матеріали та методи. Аналіз ринку та розрахунок об'ємів споживання імуносупресорів проводили за показником DDDs/1000 жителів/день або DID.

Результати. Впродовж 2014–2016 років імуносупресори були представлені на ринку від 44 до 51 ТН на основі 14 МНН переважно іноземних виробників (90 %). Переважна частка асортименту лікарських засобів на ринку належала метотрексату (27-24 %) та циклоспорину (23-20 %). Ціни на препарати варіювали в широкому діапазоні, але з кожним роком зростали. Загальне споживання препаратів було дуже низьким та становило відповідно 0,23 DID (2014 р.); 0,33 DID (2015 р.); 0,30 DID (2016 р.). Найбільші показники споживання встановлені для препаратів метотрексату, що пов'язано з його порівняно невисокою вартістю, значною кількістю генеричних засобів, доведеною ефективністю при ревматичних та онкозахворюваннях.

Висновки. На українському фармацевтичному ринку представлений достатній асортимент імуносупресивних засобів. Показники обсягів споживання імуносупресорів в цілому досить низькі, що може бути пов'язано зі значною вартістю лікування препаратами даної групи.

Ключові слова: аналіз ринку та обсяги споживання імуносупресивних засобів

O. V. Tkachova, G. V. Nogachevska
National University of Pharmacy

Immunosupressive means: study of assortment and consumption in Ukraine

Immunosuppressive drugs (immunosuppressants) are drugs of various pharmacological and chemical groups suppressing immunological reactions in the body. Immunosuppressants are prescribed for the treatment of severe autoimmune diseases and inhibition of the graft rejection reaction.

Aim. To study the range and consumption of immunosuppressants on the pharmaceutical market of Ukraine for 2014-2016.

Materials and methods. The calculation of immunosuppressants consumption was carried out according to DDDs/1000 inhabitants/day or DID.

Results. During 2014-2016 immunosuppressants were represented on the market from 44 to 51 TN based on 14 INN predominantly foreign manufacturers (90 %). The vast majority range of immunosuppressants on the market belonged to methotrexate (27-24 %) and cyclosporine (23-20 %). The drugs prices varied in a wide range, but increase every year. The total consumption of drugs was low and amounted to 0.23 DID (2014), 0.33 DID (2015), 0.30 DID (2016), respectively. Methotrexate preparations had the highest consumption volumes, which is associated with their relatively low cost, the availability of generic drugs, proven efficacy in rheumatic and oncological diseases.

Conclusions. A sufficient assortment of immunosuppressive agents is presented on the Ukrainian pharmaceutical market. The volume indicators of immunosuppressants consumption are generally rather low, which may be caused by significant cost of this drugs group treatment.

Key words: market analysis and consumption of immunosuppressive drugs

О. В. Ткачева, Г. В. Ногачевская
Национальный фармацевтический университет

Иммуносупрессивные средства: исследования ассортимента и объемов потребления в Украине

Иммуносупрессивные лекарственные средства (иммуносупрессоры) – это препараты различных фармакологических и химических групп, которые подавляют иммунологические реакции организма. Иммуносупрессоры назначают для лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний и угнетения реакции отторжения трансплантата.

ISSN 2311-1127 (Print)
ISSN 2519-8807 (Online)

Целью работы было исследование ассортимента, социально-экономической доступности и объемов потребления иммуносупрессоров на фармацевтическом рынке Украины за 2014-2016 годы.

Материалы и методы. Анализ рынка и расчет объемов потребления иммуносупрессоров проводили по показателю DDDs/1000 жителей/день или DID.

Результаты. В течение 2014-2016 гг. иммуносупрессоры были представлены на рынке от 44 до 51 ТН на основе 14 МНН преимущественно иностранных производителей (90 %). Подавляющая часть ассортимента иммуносупрессоров на рынке принадлежала метотрексату (27-24 %) и циклоспорину (23-20 %). Цены на препараты варьировали в широком диапазоне, но с каждым годом росли. Общее потребление препаратов было низким и составило соответственно 0,23 DID (2014), 0,33 DID (2015), 0,30 DID (2016). Наибольшие объемы потребления имели препараты метотрексата, что связано с их сравнительно невысокой стоимостью, наличием генерических средств, доказанной эффективностью при ревматических и онкозаболеваниях.

Выводы. На украинском фармацевтическом рынке представлен достаточный ассортимент иммуносупрессивных средств. Показатели объемов потребления иммуносупрессоров в целом достаточно низкие, что может быть связано со значительной стоимостью лечения препаратами данной группы.

Ключевые слова: анализ рынка и объемы потребления иммуносупрессивных лекарственных средств

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

На теперішній час більша увага приділяється препаратам, які чинять імуносупресивний вплив, усе більша кількість імуносупресивних засобів пропонується для розгляду і використання в клінічній практиці не тільки при пересадці органів і тканин, але і з метою лікування різних аутоімунних захворювань [1]. Минулого століття асортимент імуносупресивних препаратів був обмеженим, насамперед азатіоприном і кортикостероїдами. У 60-ті роки до них додалися метотрексат, антилімфоцитарна сироватка та антитимоцитарний імуноглобулін. Пізніше у 70-ті роки відбувся справжній прорив, коли був запропонований перший препарат другого покоління імуносупресорів: циклоспорин [2]. Два базисних клінічних дослідження в 1979–1983 рр. забезпечили докази того, що використання циклоспорину зумовлює краще 3-річне виживання ниркового трансплантату у порівнянні з терапією азатіоприном. Але як і всі імуносупресивні засоби, циклоспорин має значні побічні ефекти, що становить значний ризик для трансплантату і пацієнта. Циклоспорин є нефротоксичним у більшості хворих, а його довгострокове використання може бути причиною хронічної нефропатії трансплантату. Він також спричиняє розвиток гіперхолестеринемій, артеріальної гіпертензії, гіпертрофії ясен, гірсутизму і акне [3].

У 90-ті роки було запропоновано широку групу імунодепресивних засобів третього покоління. У 1985 р. було описано імунодепресивні властивості циклічного макроліду, виділеного з мікроорганізмів (Streptomyces tsukubaensis) у Японії, який одержав назву такролімус, або FK-506. Препарат, що випускається в Японії, діючою речовиною якого є FK-506, називають програф. За механізмом дії FK-506 подібний до циклоспорину. В цей період також був синтезований препарат лефлуномід – синтетичний імунодепресивний засіб, що є дериватом ізоксазолу. Механізм дії полягає в здатності пригнічувати фосфорилювання тирозину за рахунок інгібування двох лімфоцитоспецифічних кіназ. Однак, зауважують, що механізм дії цього препарату остаточно ще не встановлений [4].

Препарати з імуносупресивною дією виявляють загальну здатність пригнічувати розмноження клітин шляхом блокади або деструкції ядерної ДНК, в результаті чого переривається її реплікація, необхідна для клітинного поділу. Широке застосування ці препарати отримали в онкологічній практиці, де вони використовуються як цитостатичні та антипроліферативні агенти у великих дозах. Крім того, їх використання необхідне для пригнічення відповідної реакції реципієнта при трансплантації органів. Цим вдається подовжити період приживлення трансплантату, попередити криз відторгнення або купірувати його [2].

На сьогоднішній день в Україні для базової профілактики відторгнення використовують комбінацію циклоспорину і стероїдів [2]. Азатіоприн застосовують як третій компонент для зниження дози циклоспорину. Поліклональні і моноклональні антитіла застосовують для профілактики відторгнення у сенсибілізованих хворих і для купірування гострого стероїд-резистентного відторгнення.

Імуносупресивні засоби також активно використовуються в лікуванні хворих на аутоімунні захворювання, застосовуючи їх у малих дозах тривалий час (місяці, роки). Позитивний результат досягається іноді через кілька тижнів або місяців від початку терапії [2]. Серед сучасних протиревматичних лікарських засобів особливе місце посідає метотрексат (МТ), який сьогодні розглядають як один з найбільш потужних і ефек-

ISSN 2311-1127 (Print)
ISSN 2519-8807 (Online)

тивних протизапальних препаратів для лікування не тільки ревматичних, а й багатьох інших імунозапальних захворювань людини [3].

Ревматоїдний артрит (РА) та інші ревматичні захворювання – найбільш поширені хронічні запальні захворювання людини, які за поширеністю посідають третє місце після хвороб органів кровообігу і травлення та складають близько 10 %, тобто на них страждають більш ніж 4 мільйони осіб. Впровадження в клінічну практику МТ є найважливішим досягненням у лікуванні РА, що підтверджено в контрольованих клінічних дослідженнях [4, 5]. Одним з основних фармакологічних ефектів МТ є інактивація ферменту дегідрофолатредуктази (ДГФ), що розщеплює фолієву кислоту. Метаболіти МТ в організмі людини на відміну від «нативного» МТ чинять інгібуючу дію не тільки на ДГФ, але і на «дистальні» фолатозалежні ферменти, включаючи тимідилатсинтетазу, 5-аміноімідазол-4-карбоксамідорибонуклеотид (АІКАР) трансамілазу та інші. Передбачається, що повне інгібування ДГФ, яке призводить до зниження синтезу ДНК, виникає головним чином при призначенні високих доз МТ (100-1000 мг/м^2) і становить основу антипроліферативної дії препарату, що має важливе значення при лікуванні онкологічних хворих [3].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Маркетингові дослідження асортименту імуносупресивних засобів на фармацевтичному ринку України за 2015 р. були проведені вітчизняними науковцями Черкашиною А. В. та Муравйовою А. Є. [6], а досліджень обсягів споживання імуносупресивних засобів в Україні в доступній нам літературі не було знайдено.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

В доступних джерелах літератури відсутні узагальнені дані про асортимент та споживання на фармацевтичному ринку України імуносупресивних лікарських засобів у динаміці впродовж 2014-2016 років. Тому дана проблема потребує подальшого вивчення.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи стало дослідження асортименту та обсягів споживання імуносупресивних засобів на фармацевтичному ринку України за 2014-2016 рр.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методи дослідження. Аналіз асортименту лікарських засобів проводили впродовж 2014-2016 рр. за даними інформаційно-пошукової системи «Фармстандарт» компанії «Моріон» [7].

Споживання імуносупресорів оцінювали за АТС/DDD-методологією, рекомендованою ВООЗ [8]. Для розрахунку споживання був використаний показник DDDs/1000/доба або DID. Розрахунок DID проводили за формулою:

$$DID = DDDs \times 1000 / (\text{кількість жителів в Україні} \times 365 \text{ днів}),$$

де DDDs – кількість визначених добових доз, прийнятих хворими в Україні за відповідний рік [9]. Статистичні дані про кількість жителів в Україні за досліджувані роки знаходили на сайті державної служби статистики України [10].

Основні результати. Імуносупресори (імунодепресанти) за міжнародною класифікацією АТС належать до групи L04A. На українському фармацевтичному ринку впродовж 2014-2016 років було представлено 14 МНН імуносупресивних препаратів фармацевтичних компаній виробників 10 країн, в основному закордонного виробництва. В найбільшій кількості імуносупресори були представлені фірмами-виробниками з Німеччини, Франції, Італії.

Результати аналізу асортименту імуносупресорів наведені в табл. 1.

Діапазон цін на імуносупресори у 2014 р. варіював від 291,83 до 3495,55 грн, а у 2016 р. – від 611,01 до 5329,51,49 грн, що свідчить про значний ріст цін на препарати, зважаючи на інфляцію та знецінення національної валюти.

У 2016 р. найдешевшим препаратом був ЛЗ «Метотрексат», виробництва Вінус Ремедіс Лімітед (США) таб. 2.5 мг № 30, а найдорожчим – Етанерцепт. Це препарат, що поєднує в своїй структурі два білки, які зазвичай кодуються окремими генами: рецептор фактора некрозу пухлини (ФНП) людини і Fc-ділянку людського імуноглобуліну G1. За принципом дії етанерцепт є інгібітором ФНП.

Одним із кількісних показників, що характеризує тенденції у лікуванні хворих на імунні розлади, є рівень споживання ЛЗ, аналіз якого проводили за показником DDDs/1000 жителів/доба. Результати дослідження представлені в табл. 2.

Аналіз динаміки споживання імуносупресорів впродовж 2014-2016 років показав, що загальне споживання препаратів було дуже низьким та становило відповідно 0,23 DID (2014 р.); 0,33 DID (2015 р.); 0,30 DID (2016 р.).

За три роки показники споживання даної групи препаратів незначно варіювали, але майже не змінювалися. Споживання засобів метотрексату перевищувало споживання інших імуносупресорів, що пов'язано з їх більшою доступністю для населення та значним асортиментом

ISSN 2311-1127 (Print)
ISSN 2519-8807 (Online)

Таблиця 1

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ІМУНОСУПРЕСОРІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ВПРОДОВЖ 2014-2016 РОКІВ

АТС-код, назва МНН	Кількість ТН			Співвідношення іноз./вітч.			Діапазон цін: min-max, грн		
	2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Селективні імуносупресанти									
L04AA04 Антитимоцитарний імуноглобулін	0	0	1	0	0	1/0	0	0	5150
L04A A06 Мікофенолова кислота	3	2	3	3/0	2/0	3/0	1528,30-2968,89	1558,75-4440,87	965,28-3462,05
L04A A13 Лефлуномід	5	3	4	1/4	1/2	1/3	229,26-2057,38	298,18-2814,70	310,40-1808
L04A A18 Еверолімус	1	1	1	1/0	1/0	1/0	11218,06	12268,70	12494,62
Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-alfa)									
L04A B01 Етанерцепт	4	4	4	4/0	4/0	4/0	9648,26-17873,56	14608,51-30158,6	16825-38858,5
L04A B04 Адалімумаб	1	1	1	1/0	1/0	1/0	19447,98	23090,64	37165,2
L04A B06 Голімумаб	0	0	1	0	0	1/0	*	*	23763,2
Інгібітори інтерлейкіну									
L04A C05 Устекінумаб	1	0	0	1/0	0	0	42940	*	*
L04A C07 Тоцилізумаб	3	3	2	3/0	3/0	2/0	2490,23-12192,39	2550-12383,95	4408,19-7553,18
Інгібітори кальциневрину									
L04A D01 Циклоспорин	6	10	10	6/0	10/0	10/0	534,86-3989,60	198,15-3632,23	102,82-2905,80
L04A D02 Такролімус	5	5	9	5/0	5/0	9/0	2478,82-5492,81	1215,82-3488,52	578,58-5918,45
Інші імуносупресори									
L04A X01 Азатіоприн	1	1	1	1/0	1/0	1/0	291,83	738,11	869,83
L04A X02 Талідомід	2	2	2	2/0	2/0	2/0	2450,88-3495,55	3980,79-5329,51	4550,51-6121,09
L04A X03 Метотрексат	12	12	12	12/0	12/0	12/0	71,82-371,22	130,26-611,01	103,40-690,92
Усього на ринку	44	44	51	40/4	42/2	48/3	71,82-17873,56	130,26-30158,62	576,58-38858,5

Примітка: * – ЛЗ, відсутні на фармацевтичному ринку України

Таблиця 2

ПОКАЗНИКИ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ГРУПИ ІМУНОСУПРЕСОРІВ ВПРОДОВЖ 2014-2016 РОКІВ

АТС-код та МНН	DDDs/1000 жителів/доба		
	2014 рік	2015 рік	2016 рік
L04AA04 Антитимоцитарний імуноглобулін	*	*	$1,0^{-8}$
L04A A06 Мікофенолова кислота	0,00092	0,0015	0,0012
L04A A13 Лефлуномід	0,04	0,04	0,04
L04AA18 Еверолімус	0,00000034	0,00057	0,00043
L04AB01 Етанерцепт	0,00027	0,00021	0,00031
L04A B04 Адалімумаб	0,0001	0,09	0,028
L04A B06 Голімумаб	*	*	$1,0^{-8}$
L04A C05 Устекінумаб	0,000052	*	*
L04A C07 Тоцилізумаб	0,000023	0,000022	0,00018
L04AD01 Циклоспорин	0,010	0,0013	0,0019
L04A D02 Такролімус	0,0008	0,0008	0,0014
L04AX01 Азатіоприн	0,0039	0,00087	0,0096
L04AX02 Талідомід	0,0006	0,0002	0,00002
L04A X03 Метотрексат	0,17	0,20	0,22
Усього за МНН	0,23	0,33	0,30

Примітка: * – ЛЗ, відсутні на фармацевтичному ринку України

ISSN 2311-1127 (Print)
ISSN 2519-8807 (Online)

генеричних лікарських засобів на ринку. Також відомо, що метотрексат входить до протоколів лікування ревматоїдного артриту (РА), використовується у фармакотерпії онкозахворювань та для запобігання відторгнення після трансплантації печінки, нирки та інших органів [4-5]. Незважаючи на появу більш сучасних генно-інженерних біологічних препаратів, метотрексат і надалі залишається «золотим» стандартом базисної терапії, препаратом першої лінії в лікуванні хворих на РА. Згідно з рекомендаціями EULAR і Американського коледжу ревматологів він застосовується як стартовий препарат у монотерапії чи в комбінації з іншими базисними протизапальними препаратами [3, 11].

На другому місці за рівнем споживання в Україні є імуносупресивний засіб лефлуномід. Активний метаболіт лефлуноміду терифлуномід (також відомий, як А771726) пригнічує фермент дигідрооротатдегідрогеназу і чинить антипроліферативну дію. Терифлуномід in vitro гальмує викликану мітогенами проліферацію і синтез ДНК Т-лімфоцитів. Антипроліферативна активність терифлуноміду виявляється на рівні біосинтезу піримідину, оскільки додавання в клітинну культуру уридину усуває гальмівну дію терифлуноміду. З використанням радіоізотопних лігандів показано, що терифлуномід вибірково зв'язується з ферментом дигідрооротатдегідрогеназою, чим пояснюється його здатність пригнічувати роботу цього ферменту і проліферацію лімфоцитів на стадії G1. Одночасно терифлуномід гальмує експресію рецепторів до інтерлейкіну-2 і антигенів ядра Ki-67 і PCNA, пов'язаних з клітинним циклом. Терапевтична дія лефлуноміду була показана на декількох експериментальних моделях аутоімунних захворювань, включаючи РА [12].

Отже, споживання метотрексату і лефлуноміду є цілком обґрунтованим їх фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями, а також доведеною ефективністю щодо ревматичних та онкозахворювань.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Отримані результати дослідження показали, що впродовж 2014-2016 рр. імуносупресивні засоби на фармацевтичному ринку України представлені від 44 до 51 торгових назв на основі 14 МНН. В основному імуносупресори були представлені іноземними виробниками (90 %). Значна частка асортименту належала циклоспорину (6-10 ТН) та метотрексату (12 ТН). Ціни на препарати варіювали в широкому діапазоні, але з кожним роком зростали.
2. Аналіз споживання імуносупресорів впродовж 2014-2016 років показав, що найбільш споживаними препаратами з цієї групи є метотрексат та лефлуномід, що, можливо, пов'язано з їх порівняно невисокою вартістю, виразною ефективністю щодо ревматичних та онкозахворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Корсунська, О. І. Імунотропні препарати у роботі лікаря загальної практики / О. І. Корсунська, О. О. Нефьодов. – Дніпро : «Літограф», 2015. – 203 с.
2. Хаитов, Р. М. Імунологія. Фармакотерапія без помилок. керівництво для лікарів. – М., 2010. – С. 356–400.
3. Насонов, Е. Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2000. – № 9. – С. 372–377.
4. Alarcon, G. S. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In. Arthritis and Allied Conditions. A Text book of rheumatology, 13 th Edition. London. – 1997. – № 1. – P. 679–98.
5. Furst, D. E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis / D. E. Furst // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36. – P. 1196–1204.
6. Маркетинговий аналіз препаратів імуносупресивної дії на фармацевтичному ринку України / А. В. Черкашина, А. Є. Муравйова // Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики : зб. наук. ст. IV міжнар. наук.-практ. Internet-конф., (м. Харків, 24-25 берез. 2016 р.). – Х. : НФаУ, 2016. – С. 457–459.
7. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://pharmbase.com.ua/ru/
8. Introduction to Drug Utilization Research. Manual. – World Health Organization, WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. – Norway, Oslo, 2003. – 48 p.
9. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами : метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлєва, А. В. Степаненко та ін. – Х. : Стиль-Іздат, 2013. – 34 с.
10. Державна служба статистики України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.ukrstat.gov.ua

ISSN 2311-1127 (Print)
ISSN 2519-8807 (Online)

11. Medley, S. E. J. How safe is starting high dose methotrexate? / S. E. J. Medley, A. L. Dolan, G. Coakley // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 69 (3). – P. 591–594.
12. Насонов, Е. Л. Перспективы применения лефлуномида в ревматологии / Е. Л. Насонов, Н. В. Чичасова, К. А. Чижова // РМЖ. – 2004. – № 12 (20). – С. 1147–1151.

REFERENCES

1. Korsunska, O. I., Nefodov, O. O. (2015). *Imunotropni preparaty u roboti likaria zahalnoi praktyky.* Dnipro: «Litohraf», 203.
2. Khaytov, P. M. (2010). *Imunolohiia. Farmakoterapiia bez pomylok. Kerivnytstvo dlia likariv.* Moscow, 356–400.
3. Nasonov, E. L. (2000). *RMZh, 9,* 372–377.
4. Alarcon, G. S. (1997). *Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In. Arthritis and Allied Conditions*. A Text book of rheumatology, 13 th Edition. Baltimore, Philadelphia, London, 1, 679–98.
5. Furst, D. E. (1997). The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol, 36,* 1196–1204.
6. Cherkashyna, A. V. & Muraviova, A. Ye. (2016) *Menedzhment ta marketynh u skladi suchasnoi ekonomiky, nauky, osvity, praktyky*: zb. nauk. st. IV mizhn. nauk.-prakt. Internet-konf. (24-25. 03. 2016). Kharkiv: NFaU, 457–459.
7. Prohramnyi kompleks «Apteka» kompanii «Morion». (n.d.). Available at: https://pharmbase.com.ua/ru/
8. *Introduction to Drug Utilization Research. Manual. (*2003). World Health Organization, WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. 48.
9. Morozov, A. M., Yakovlyeva, L. V., Stepanenko, A. V. (2013). *Vyvchennya spozhyvannya likars'kykh zasobiv za anatomo-terapevtychno-khimichnoyu klasyfikatsiyeyu ta vstanovlenymy dobovymy dozamy*. Kharkiv: Styl-Izdat, 34.
10. *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrayiny*. (n.d.). Available at: www.ukrstat.gov.ua
11. Medley, S. E. J., Dolan, A. L., Coakley, G. (2009). How safe is starting high dose methotrexate? *Ann. Rheum. Dis., 69(3),* 591–594.
12. Nasonov, E. L. Chichasova, N. V., Chizhova, K. A. (2004). *RMZh, 12(20),* 1147–1151.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.
Тел.: +38 099-024-72-14. E-mail: tkachevaov@gmail.com.
Ткачова О. В. (ORCID – http://orcid.org/0000-0003-4646-0400)
Ногачевська Г. В. (ORCID – http://orcid.org/)

Надійшла до редакції 25.03.2019 р.

ISSN 2311-1127 (Print)
ISSN 2519-8807 (Online)