

М. В. Стасевич, В. І. Зварич

Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
maryna.v.stasevych@lpnu.ua

АСОРТИМЕНТ АНТИТРОМБОТИЧНИХ ЗАСОБІВ: АНАЛІЗ РИНКУ, ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ

<https://doi.org/10.23939/ctas2021.02.091>

Проведено маркетингове дослідження ринку антитромботичних засобів групи B01 в Україні в 2021 році, представлено 112 зареєстрованими торговими назвами, в результаті чого дано кількісну оцінку співвідношення на фармацевтичному ринку асортименту торгових назв та лікарських форм, їхніх виробників, визначено лідерів країн-виробників імпортової продукції та субстанцій. Здійснено аналіз групи антитромботичних засобів за хімічною будовою діючих речовин для визначення основних фармакофорних фрагментів. Показано, що перспективи розроблення антитромботичних засобів переважно пов'язані зі створенням препаратів-генериків та нових лікарських форм, для яких досліджують біодоступність та результати комбінованої терапії. Також розробляють нові біоактивні сполуки та прототипи антитромботичних засобів як у світі, так і в Україні.

Ключові слова: антитромботичні засоби; діюча речовина; асортимент лікарських засобів; дослідження ринку; лікарська форма; аналіз хімічної будови; перспективи розробки нових антитромботичних засобів.

Вступ

Тромбоз артерій та вен істотно впливає на загальну захворюваність та смертність. У всьому світі більш ніж 10 мільйонів смертей на рік спричинені артеріальними тромботичними ускладненнями (ішемічний інсульт, хвороби серця та периферична гангрена) [1]. Тромбоцити є ключовим протромботичним елементом при артеріальному тромбозі, які утворюють агрегати, з'єднані між собою фібрином. Щороку в усьому світі трапляється понад кілька мільйонів смертей, пов'язаних з венозною тромбоемболією [2], особливо збільшилася кількість випадків, пов'язаних з наслідками COVID-19 [3].

Для терапії тромботичних станів та запобігання їм у клінічній практиці використовують антитромботичні засоби. Протягом багатьох десятиліть аспірин (кислота ацетилсаліцилова) був першим препаратом вибору для лікування і профілактики тромбозів. Протягом десятиліть

варфарин та гепарин також широко використовувались у лікуванні. Однак з часом арсенал антитромботичних засобів значно розширився і у терапевтичну практику були введені альтернативні антитромбоцитарні препарати [4].

В умовах пандемії COVID-19 використання антитромботичних засобів залишається одним з пріоритетних підходів у терапії гемостатичних змін, спричинених коронавірусом [5]. Також незамінною ця група препаратів залишається у лікуванні захворювань серцево-судинної системи, таких як гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу, миготлива аритмія, тромбози глибоких вен нижніх кінцівок тощо [6].

У зв'язку наявністю побічних ефектів у антитромботичних препаратів з боку шлунково-кишкового тракту та можливістю виникнення неконтрольованих крововиливів, їх використання у терапії часто обмежується для деяких категорій хворих. Тому, це спричиняє необхідність розроб-

ки та пошуку нових субстанцій з антитромботичною дією з новим механізмом дії, які б були безпечніші та ефективніші. З кожным роком все більше нагромаджується науковообґрунтованих даних щодо механізмів дії, ефективності, синергізму та особливостей застосування для різних груп пацієнтів структурно-модифікованих та новітніх субстанцій з антитромботичним ефектом [7].

Тому, з урахуванням викладеного вище, метою цієї роботи було провести аналіз ринку антитромботичних препаратів України у 2021 році, представлених вітчизняними та зарубіжними виробниками, визначити їх асортимент за складом діючої речовини та торгових назв (ТН), різноманітність лікарських форм та які з них найбільше представлені для конкретного препарату на ринку України, визначити кількість вітчизняних виробників антитромботичних субстанцій, дослідити виробників субстанцій для виробництва антитромботичних лікарських засобів (ЛЗ). Також, метою дослідження стало використання підходу аналізу антитромботичних засобів за хімічною будовою діючих речовин для визначення основних фармакофорних фрагментів та аналізу перспектив розроблення нових антитромботичних засобів.

Матеріали та методи досліджень

Для оцінювання ринку вітчизняних та зарубіжних лікарських засобів використано інформаційні ресурси Державного реєстру лікарських засобів України [8] та Компендіум-онлайн [9]. Одержані дані опрацьовані методами маркетингового аналізу, систематизації, порівняння та узагальнення одержаної інформації.

Результати досліджень та їх обговорення

Антитромботичні засоби відповідно до АТХ-класифікації [9] поділяються на 7 основних підгруп (рис. 1), з яких найчисленнішими є підгрупи антиагрегантів та гепарину.

На першому етапі дослідження було проведено порівняльний аналіз асортименту фарма

цевничного ринку антитромботичних засобів в Україні у 2021 році за кількістю торгових назв, лікарською формою та субстанцією, представлений вітчизняними та зарубіжними виробниками (табл. 1).

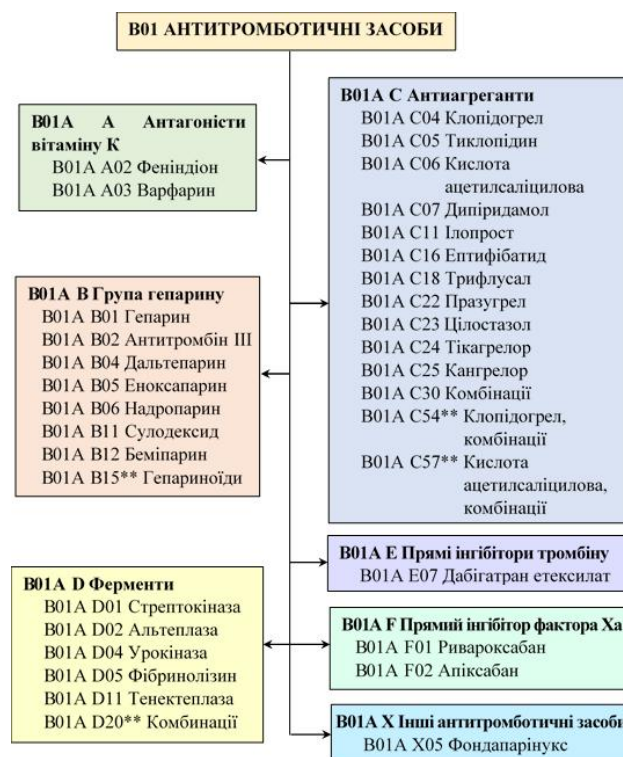


Рис. 1. Класифікація антитромботичних засобів згідно АТХ-класифікації

На основі аналізу отриманих даних з інформаційних ресурсів Державного реєстру лікарських засобів України [8] та Компендіум-онлайн [9] було визначено, що ринок антитромботичних засобів в Україні у 2021 році представлений 112 препаратами, з яких 71 – зарубіжного та 41 – вітчизняного виробництва (табл. 1). Встановлено, що більшість, а саме 55.49 % на фармацевтичному ринку займають торгові назви підгрупи B01A С Антиагреганти, 31.28 % – B01A В Група гепарину, 8.7 % – B01A D Ферменти, 6.5 % – B01A F Прямий інгібітор фактора Ха, по 5.5 % та 5.4 % – B01A Е Прямі інгібітори тромбіну та B01A А Антагоністи вітаміну К, 2.2 % – B01A X Інші антитромботичні засоби (рис. 2).

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз асортименту фармацевтичного ринку
антитромботичних засобів в Україні у 2021 році**

Діюча речовина антитромботичного засобу	Кількість торгових назв ЛЗ		Загальна кількість ЛЗ	Лікарська форма антитромботичного засобу		Субстанція для виготовлення ЛЗ	
	зарубіжне виробництво	українське виробництво		зарубіжного виробництва (країна)	українського виробництва	зарубіжного виробництва (країна)	українського виробництва
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>B01A A Антагоністи вітаміну К</i>							
Феніндіон	–	1	1	–	таблетки	1 (Латвія)	–
Варфарин	3	1	4	таблетки (Австрія, Фінляндія, Латвія)	таблетки	2 (Індія)	–
Аценокумарол	–	–	–	–	–	–	–
<i>Всього</i>	3	2	5			3	
<i>B01A B Група гепарину</i>							
Гепарин	–	5	5	–	гель, розчин для ін'єкцій, мазь	8 (Італія, Китай, Бразилія)	–
Антиромбін III	2	–	2	порошок для розчину для інфузій (Швеція)	–	–	–
Еноксапарин	2	2	4	–	розчин для ін'єкцій	2 (Китай)	–
Дальтепарин	6	–	6	розчин для ін'єкцій (Бельгія)	–	–	–
Надропарин	2	2	4	розчин для ін'єкцій (Франція)	розчин для ін'єкцій	2 (Китай)	–
Сулодексид	2	–	2	капсули м'які, розчин для ін'єкцій (Італія)	–	–	–
Беміпарин	6	–	6	розчин для ін'єкцій (Іспанія)	–	–	–
Пентосан полісульфат	2	–	2	таблетки, розчин для ін'єкцій (Німеччина)	–	–	–
<i>Всього</i>	22	9	31			14	
<i>B01A C Антиагреганти</i>							
Клопідогрел	11	7	18	таблетки (Індія, Греція, Мальта, Китай, Франція, Ізраїль)	таблетки	9 (Китай)	–

1	2	3	4	5	6	7	8
Тиклопідин	1	–	1	таблетки (Угорщина)	–	–	–
Кислота ацетилсаліцилова	4	13	17	таблетки, таблетки шипучі, таблетки жувальні (Німеччина, Канада, Польща)	таблетки	1 (Індія)	–
Дипіридамо́л	–	5	5	–	таблетки, розчин для ін'єкцій	3 (Італія, Китай)	–
Ілопрост	2	–	2	розчин для інгаляцій, концентрат роз- чину для інфузій (Іспанія)	–	–	–
Ептіфібатид	2	–	2	розчин для ін'єкцій, розчин для інфузій (Британія)	–	–	–
Трифлусал	1	–	1	капсули (Іспанія)	–	–	–
Празугрел	1	–	1	таблетки (Іспанія)	–	–	–
Цілостазол	2	2	4	таблетки (Польща)	таблетки	–	–
Тикагрелор	2	–	2	таблетки (Швеція)	–	–	–
Кангрелор	1	–	1	порошок для концентрату для розчину для ін'єкцій / інфузій (Німеччина)	–	–	–
Клопідогрел (комбінації)	1	–	1	таблетки (Франція)	–	–	–
Кислота ацетилсаліцилова (комбінації)	–	–	–	–	–	–	–
Всього	28	27	55			13	
B01A D Ферменти							
Стрептокіназа	1	2	3	супозиторії ректальні (Польща)	ліофілізат для розчину для ін'єкцій	–	–
Альтеплазе	1	–	1	ліофілізат для розчину для ін'єкцій (Німеччина)	–	–	–
Урокіназа	2	–	2	порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій (Корея)	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8
Фібринолізин	–	–	–	–	–	–	–
Тенектеплаза	1	–	1	ліофілізат для розчину для ін'єкцій (Німеччина)	–	–	–
Комбінації (стрептокіназа і стрептодорназа)	1	–	1	супозиторії ректальні (Польща)	–	–	–
Всього	6	2	8				
B01A E Прямі інгібітори тромбіну							
Дабігатрану етексилат	5	–	5	капсули тверді (Німеччина)	–	–	–
Всього	5	–	5				
B01A F Прямі інгібітори фактора Ха							
Ривароксабан	4	–	4	таблетки (Німеччина)	–	–	–
Апіксабан	2	–	2	таблетки (США)	–	–	–
Всього	6	–	6				
B01A X Інші антитромботичні засоби							
Фондапарінукс	1	1	2	розчин для ін'єкцій (Франція)	розчин для ін'єкцій	–	–
Всього	1	1	2				
Загальна кількість ЛЗ	71	41	112				

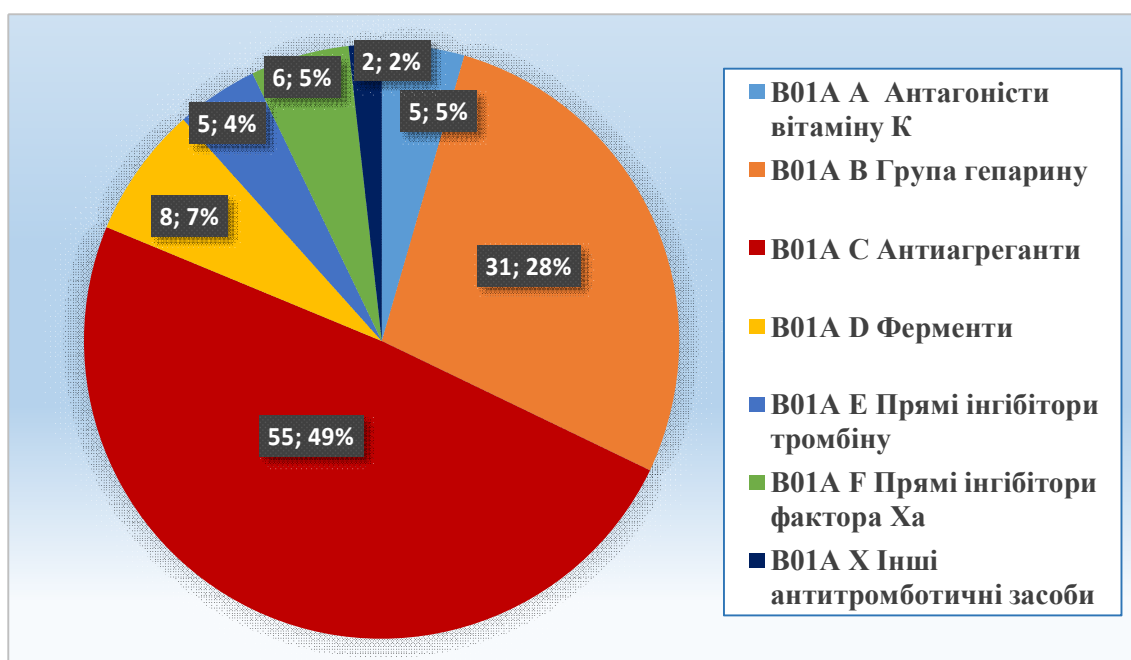


Рис. 2. Відсоткове співвідношення кожної групи у загальній кількості антитромботичних ЛЗ

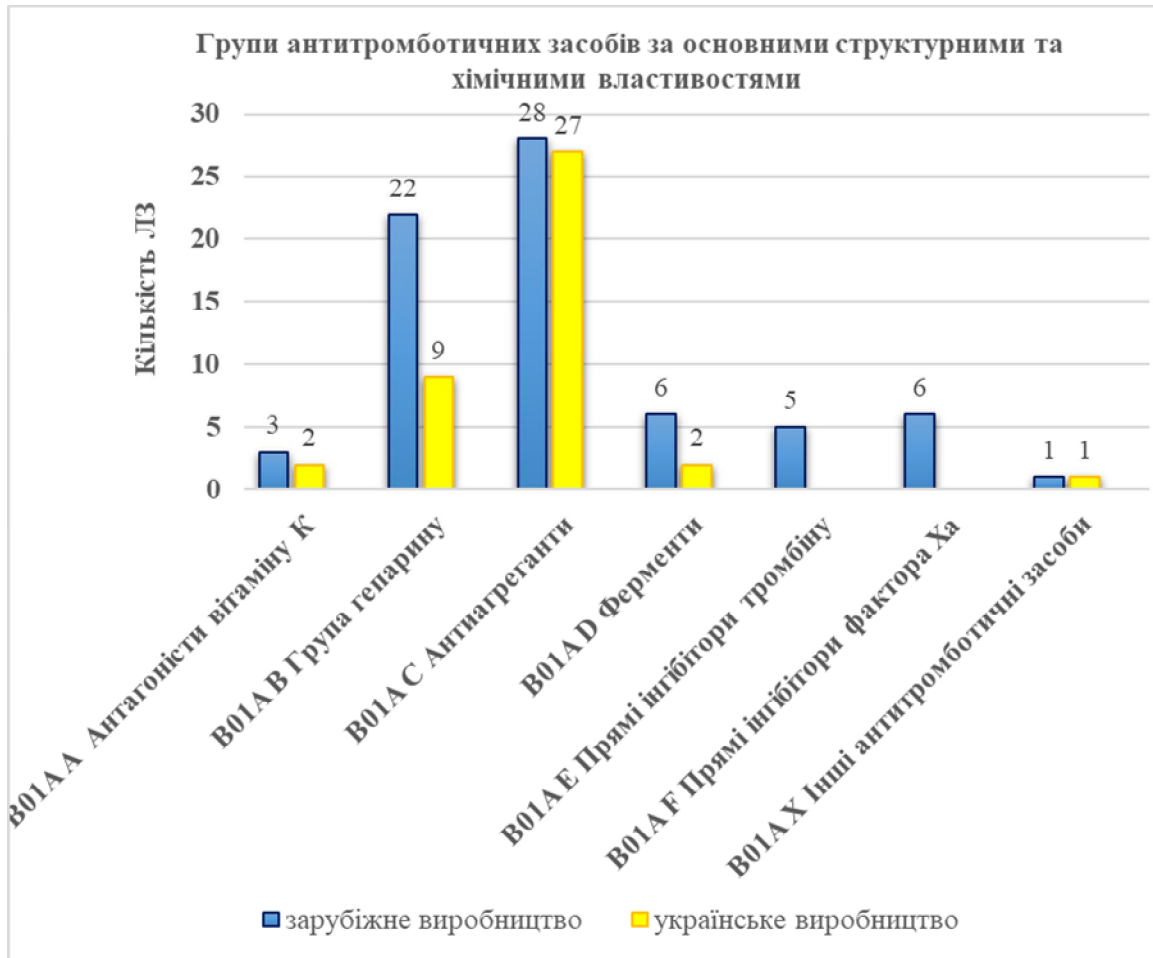


Рис. 3. Співвідношення за кількістю антитромботичних засобів зарубіжного та українського виробництва у групах за основними структурними та хімічними властивостями

Проведений аналіз співвідношення за кількістю антитромботичних засобів закордонного та українського виробництва у групі B01A за основними структурними та хімічними властивостями показав, що у підгрупах B01A C Антиагреганти, B01A A Антагоністи вітаміну К та B01A X Інші антитромботичні засоби анти-тромботичні засоби представлені майже рівнозначно або рівнозначно за кількістю ЛЗ, які виробляються в Україні та імпортуються на її територію. У підгрупах B01A B Група гепарину та B01A D Ферменти значно переважають закордонні виробники. Водночас для підгруп B01A E Прямі інгібітори тромбіну та B01A F Прямий інгібітор фактора Ха ЛЗ цієї групи представлені винятково імпортом асортиментом на фармацевтичному ринку України (рис. 3). Порівняльний аналіз даних табл. 1 дав

змогу встановити відсоткове співвідношення різних ЛФ, у загальній кількості анти-тромботичних ЛЗ, представлених на ринку України. У результаті виявлено, що таблетки та розчини для ін'єкцій є найпоширенішими лікарськими формами, на які припадає 52 % та 22 % всього асортименту ЛФ, відповідно. По 6 % від загальної кількості ЛФ анти-тромботичних засобів припадає на порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій, ліофілізат для розчину для ін'єкцій та капсули. Такі ЛФ, як концентрат для розчину для інфузій (4 %) супозиторії (2 %), гель та мазь (по 1 %) представлені найменше (рис. 4). Дослідження імпорту зарубіжних країн-виробників анти-тромботичних засобів дало можливість кількісно оцінити їх співвідношення на фармацевтичному ринку України (рис. 5). Визначено, що

передові позиції виробників за ТН серед таких країн займають Німеччина (12) та Іспанія (10), далі за ними йдуть Бельгія (6), Франція (6), Польща (5) та Швеція (4). Серед німецьких виробників основними імпортерами продукції є бене-Арцнайміттель ГмбХ, Байер Біттерфельд ГмбХ, Байер АГ, Хальса Фарма

ГмбХ та Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ. В Іспанії головними виробниками-постачальниками на ринок антитромботичних засобів в Україні є Рові Фарма Індастріал Сервісез, С. А., Рові Контракт Менюфекчерінг, С. Л., Берлімед, С. А. та Лабораторіос Лесві, С. Л.

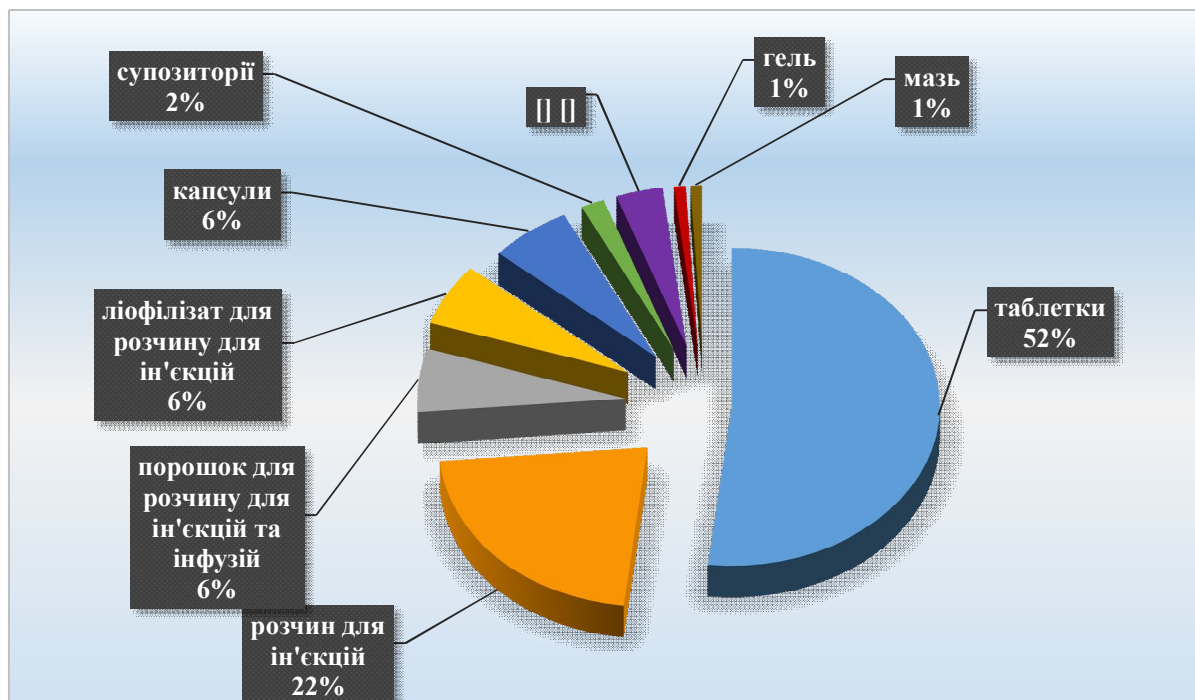


Рис. 4. Відсоткове співвідношення різних ЛФ у загальній кількості антитромботичних ЛЗ

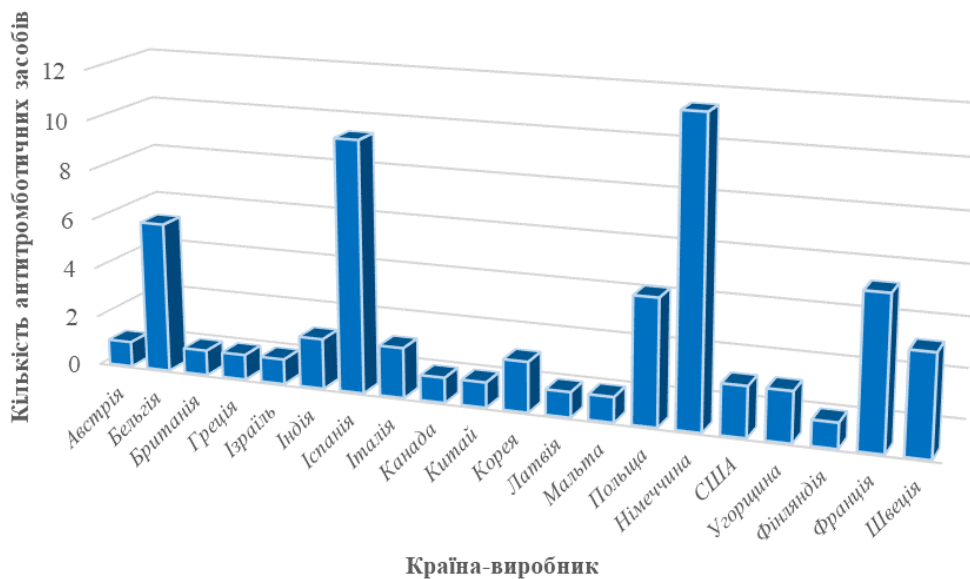


Рис. 5. Кількісне співвідношення виробництва антитромботичних засобів закордонними виробниками, представлених на фармацевтичному ринку України

Під час аналізу виробництва/імпорту субстанцій для одержання антитромботичних засобів на території України встановлено, що, на жаль, на вітчизняних виробництвах згідно з даними Державного реєстру ЛЗ України субстанції не виробляються (табл. 1). Натомість імпорт субстанцій від зарубіжних виробників представлений для деяких субстанцій діючих речовин з підгруп B01A А Антагоністи вітаміну К, B01A В Група гепарину та B01A С Антиагреганти (рис. 6), причому у двох останніх переважає Китай як головний імпортер. Переважними виробниками-постачальниками субстанцій в

Україну є Хебей Чангшан Біокемікал Фармас'ютикал Ко., Лтд., Янтаї Донгченг Біокемікалз Ко., Лтд., Чангзхоу Кіанхонг Біо-фарма Ко., Лтд., Донджінг Тіандонг Фармас'ютикал Ко., Лтд, Хенгжоу Джуюан Джін Енджінерінг Ко., Лтд.

На другому етапі роботи було зібрано інформацію на основі інформаційного ресурсу Держреєстру ЛЗ України про торгові назви антитромботичних засобів, представлених на ринку України, відповідно до кожної діючої речовини з відповідної групи B01A (табл. 2).

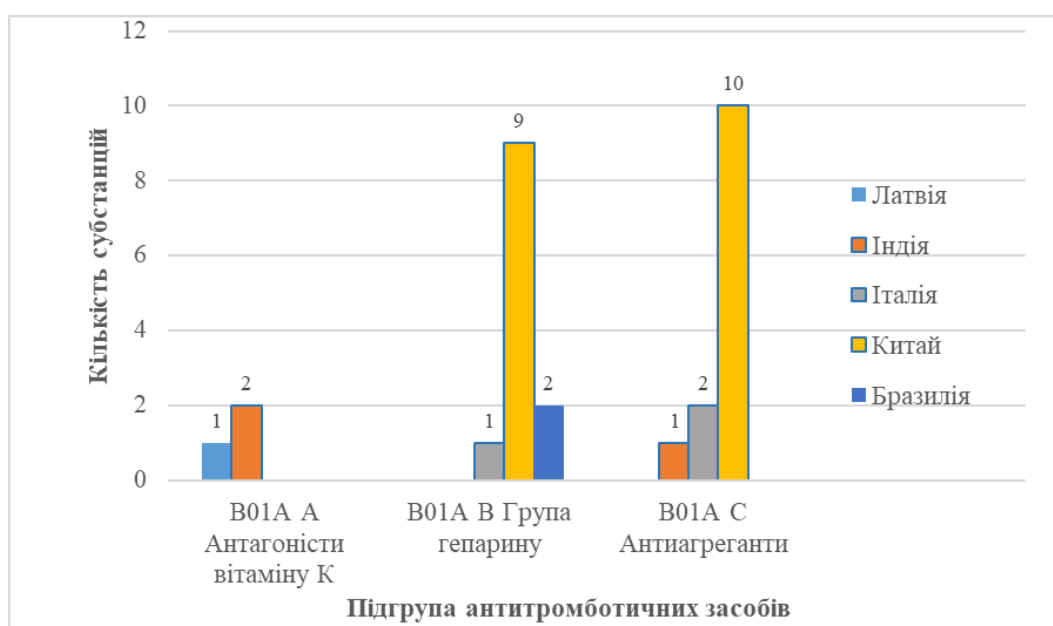


Рис. 6. Кількісне співвідношення закордонних країн-виробників субстанцій для виробництва антитромботичних засобів в Україні у 2021 році

Таблиця 2

Торгові назви антитромботичних засобів за діючою речовиною

Діюча речовина антитромботичного засобу	Торгова назва антитромботичного засобу*	
	зарубіжного виробництва	українського виробництва
1	2	3
B01A А Антагоністи вітаміну К		
Феніндіон	—	Фенілін-Здоров'я
Варфарин	Варфарин Нікомед, Варфарекс, Варфарин Оріон	Варфарин-ФС
B01A В Група гепарину		
Гепарин	—	Гепарин-Індар, Гепарин-Біолік, Гепарин-Дарниця, Гепарин-Новофарм, Гепарин-Фармекс

Продовження табл. 2

1	2	3
Антитромбін III	Атенатив	–
Еноксапарин	Клексан, Клексан 300, Новопарин	Фленокс, Еноксапарин-Фармекс
Дальтепарин	Фрагмін	–
Надропарин	Фраксипарин	Надропарин-Фармекс
Сулодексид	Вессел Дуе Ф	–
Беміпарин	Цибор	–
Пентосан полісульфат	Пентосан полісульфат SP 54	–
<i>B01A C Антиагреганти</i>		
Клопідогрел	Клопідогрель-Санофі, Медогрель, Клодія, Плавікс, Плагил, Фламогрель, Агрель, Нугрел, Зилт, Онеклапз, Плазеп	Платогріл, Атерокард, Клопідогрел-Тева, Тромбонет, Атрогрел, Клопідогрель ДЗ ДНЦЛЗ, Клопідогрель-Фармекс, Тромбонет Фармак
Тиклопідин	Іпатон Egis	–
Кислота ацетилсаліцилова	Акард, Асафен, Аспірин кардіо, Тромбо АСС	Лоспирин, Ацекор кардіо, Кардіомагніл, Кардіомагніл форте, Магнікор, Магнікор форте, Кардісейв фармак, Аск, Аспенорм, Тромболік-Кардіо
Дипіридамо́л	–	Дипіридамо́л
Ілопрост	Вентавіс, Іломедін	–
Елтифібатид	Інтегрілін, Унігрілін	–
Трифлусал	Дісгрел	–
Празугрел	Саграда	–
Цілостазол	Плетол СЕМ	Плестазол
Тикагрелор	Брилінта	–
Кангрелор	Кенгрексал	–
Клопідогрел (комбінації)	Коплавікс	–
<i>B01A D Ферменти</i>		
Стрептокіназа	СК-СД, Стрептокіназа-Стрептодорназа	Стрептокіназа-Біофарма, Фармакіназа
Альтеплазе	Актилізе	–
Урокиназа	Урокиназа Медак	–
Тенектеплаза	Металізе	–
Комбінації (стрептокіназа і стрептодорназа)	Дістрептаза	–
<i>B01A E Прямі інгібітори тромбіну</i>		
Дабігатрану етексилат	Прадакса	–
<i>B01A F Прямі інгібітори фактора Ха</i>		
Ривароксабан	Ксарелто	–
Апіксабан	Еліквіс	–
<i>B01A X Інші антитромботичні засоби</i>		
Фондапарінукс	Арикстра	Фрелсі

- Різні дозування не враховувалися

На третьому етапі досліджень був проведений аналіз діючих речовин антитромботичних засобів за хімічною будовою для визначення основних фармакофорних фрагментів, які виступають маркерами прояву антитромботичної активності (табл. 3).

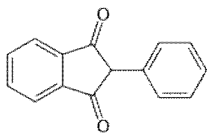
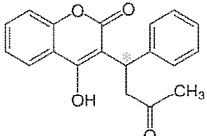
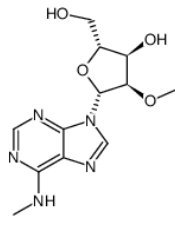
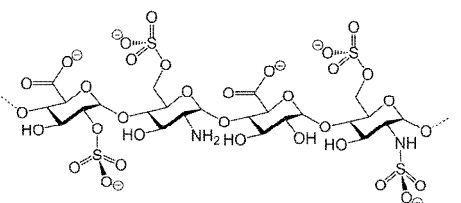
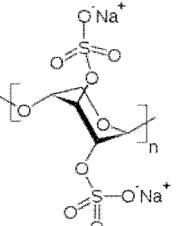
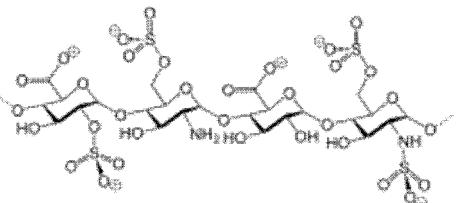
Підгрупа B01A A Антагоністи вітаміну К представлена двома похідними ілідендіонової та хроменової будови, для яких спільним фрагментом у молекулі є фенільний залишок.

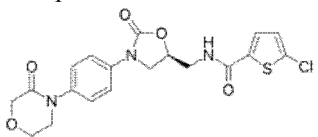
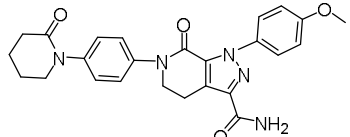
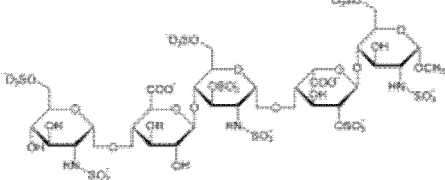
У підгрупі B01A B Група гепарину Гепарин, Еноксапарин, Дальтепарин, Надропарин

та Беміпарин складаються з залишків глікозаміноглікана змішаної полісахаридної природи, заміщеного сульфуровмісним замісником (сульфогрупою або сульфонатною) з різною молекулярною масою. Близьким до гепаринових похідних є Пентосан полісульфат, який за хімічною будовою є сульфатованим пентозилполісахаридом, заміщеним натрій сульфонатними групами. Діюча речовина Сулодексид вирізняється на фоні гепаринових сполук цієї підгрупи і містить у своїй структурі фрагменти пурину та тетрагідрофурану, з'єднані між собою через імідазольний атом азоту.

Таблиця 3

Аналіз за хімічною будовою антитромботичних засобів, представлених на фармацевтичному ринку України у 2021 році**

Підгрупа антитромботичних засобів	Діюча речовина антитромботичного засобу / структура діючої речовини	
1	2	
B01A A Антагоністи вітаміну К	Феніндіон	Варфарин
		
	Гепарин	Еноксапарин
B01A B Група гепарину	Сулодексид	Дальтепарин
		
	Пентосан полісульфат	Надропарин
		

1	2	
B01A F Прямі інгібітори фактора Ха	Ривароксабан 	Апіксабан 
B01A X Інші антитромботичні засоби	Фондапарінуks 	

**** Будова підгрупи B01A D Ферменти та Антитромбіну III не показана внаслідок складної білкової природи**

Серед підгрупи B01A C Антиагреганти наявні представники різних хімічних класів. Зокрема, молекули Клопідогреля, Тиклопідина та Празугреля містять хлоро(фторо)фенільний залишок, який поєднаний з тієно[3,2-с]піридиновим фрагментом через метиленовий місток або його функціоналізований карбонільвмісним замісником аналог. Кислота ацетилсаліцилова та її трифторметиленовмісний аналог Трифлусал є представниками карбоциклічних сполук, у своїх молекулах вони містять феніленове ядро, функціоналізоване карбоксильним та ацетилоксильним залишками. Іпопрост основним структурним елементом у своїй молекулі містить біцикло[3.3.0]октанове ядро, функціоналізоване лінійними алкільними замісниками. Представниками нітрогеновмісних гетероциклічних похідних є: Дипіридамол – піримідо[5,4-*d*]піримідинової будови, Тикагрелор – [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідинової структури та його структурно модифікований аналог Кангрелор. У молекулі Дипіридамолу основний фармакофор симетрично функціоналізований двома залишками піперидину та діетаноламіну. Також до *N*-гетероциклічних сполук можна віднести Цілостазол – тетразольну похідну, в якій положення 5 циклу заміщене бутокси-3,4-дигідро-2(1*H*)-хіноліноновим фрагментом. До представників нітрогено- та сульфуровмісних сполук у підгрупі B01A C зараховують Ептіфібатид, молекула якого за хімічною будовою є циклічним дисульфідом, ланками якого виступають амінокислотні залишки, серед яких наявні піролідиновий та індолий фрагменти.

Дабігатрану етексилат є єдиним представником групи B01A E Прямих інгібіторів тромбіну і за своєю структурою його також можна зарахувати до нітрогеновмісних похідних. Зокрема, у його молекулі поєднані бензімідазольний, карбоксамідопіридиновий та карбамімідоільний залишки.

У підгрупі B01A F Прямих інгібіторів фактора Ха Апіксабан можна розглядати як нітрогеновмісну гетероциклічну похідну 1*H*-піразоло[3,4-*c*]піридин-3-карбоксаміду, заміщену через піперидиновий атом азоту оксопіперидиніл-фенільними замісниками, тоді як біля піразольного атому азоту містить метоксифенільний залишок. Ривароксабан можна зарахувати до *N,S,O*-вмісних гетероциклічних сполук, у молекулі якої поєднані залишки хлоротіофену, оксазолідину та оксоморфоліну, причому між останніми двома присутній феніленовий фрагмент.

Фондапарінуks є єдиним представником субстанцій з підгрупи B01A X Інших антитромботичних засобів. За хімічною будовою він є синтетичним пентасахаридним похідним низькомолекулярних гепаринів, у структурі яких присутні аміносульфонатні та сульфонатні замісники.

Провівши маркетингове дослідження ринку антитромботичних засобів в Україні та аналіз діючих речовин за хімічною будовою, логічним постає питання щодо перспектив пошуку та розробки новітніх та генеричних препаратів з антитромботичними властивостями, як в Україні, так і у світі. На цьому етапі медична спільнота зорієнтована передусім на вирішення проблем

терапії різних патологій серцево-судинної системи хворих, для чого групи науковців та фармацевтичних технологів світу працюють над розширенням асортименту наявних лікарських форм на основі відомих діючих речовин з антитромботичною дією [4], вивчають їх біодоступність [10], взаємодії з іншими лікарськими засобами [11]. Прикладами нових антитромботичних субстанцій, які перебувають на різних стадіях клінічних досліджень, є *Idrabiotaparinux* (рис. 7), розроблений Sanofi-Aventis, котрий структурно подібний до Фондапарінукса і має механізм дії непрямого інгібітора фактора Ха [12], *AZD6482*, *GSK2636771* – інгібітори *PI3K β* (I фаза досліджень), *Revacept*, *ACT017* – інгібітори тромбоцитів GP VI (II фаза досліджень), *Isoquercetin*, *HPW-RX40* – інгібітор протеїндисульфідізомераз (II фаза досліджень), *Caplacizumab* – інгібітор рецепторів тромбоцитів глікопротеїну Іb-IX-V (пройшов клінічні дослідження) [4, 13]. Низка розробок перебуває на доклінічних дослідженнях як прототипи нових антитромботичних засобів [4, 5].

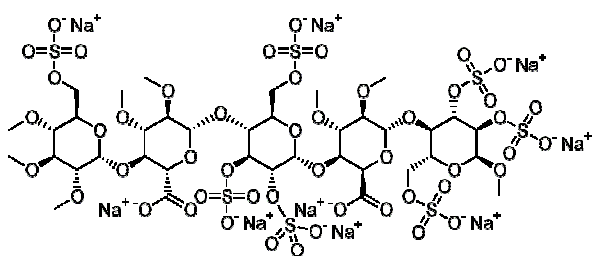


Рис. 7. Структура антитромботичної субстанції *Idrabiotaparinux*

Крім того, у світі групи науковців постійно працюють над пошуком нових антитромботичних сполук як синтетичного, так і природного походження [5, 14].

Ведуться розробки по створенню комбінованих антитромботичних засобів замість використання сукупності окремих препаратів. Таким прикладом є зареєстрований в Україні препарат *КОПЛАВІКС* виробника Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) у формі таблеток, активними речовинами в якому є Клопідогрель (75 мг) та Кислота ацетилсаліцилова (75 мг), котрі мають різні механізми дії [8].

В Україні також ведуться розробки нових лікарських форм для відомих діючих речовин, також проводяться дослідження з пошуку нових

біоактивних сполук з антитромботичною дією. Зокрема, у 2020 році на основі діючої речовини Клопідогрель розроблено склад та технологію одержання ректальних супозиторіїв антиагрегатної дії [15]. В Інституті молекулярної біології та генетики НАН України у 2021 році проводяться науково-дослідні роботи зі створення прототипу лікарського препарату «Антитромботичний засіб калікс[4]арен С-145» та його доклінічні дослідження, який за хімічною будовою є натрієвою сіллю калікс[4]арен-тетраметилебсифосфонової кислоти [16]. У Національному університеті «Львівська політехніка» група науковців також працюють над розробкою нових сполук з антитромботичним ефектом, серед яких вже є визначені перспективні об'єкти тіосульфонатної та дитіокарбаматної будови для поглиблених фармакологічних досліджень [17–19].

Висновки

У результаті комплексного дослідження ринку антитромботичних засобів в Україні в 2021 році встановлено, що загальна кількість торгових назв становить 112, з яких 63 % припадає на лікарські засоби закордонного виробництва і лише 37 % – вітчизняного. Встановлено, що передові позиції за асортиментом торгових назв серед закордонних виробників займають такі країни, як Німеччина, Іспанія, Бельгія, Франція, Польща та Швеція. Серед німецьких виробників основними імпортерами продукції є бене-Арцнайміттель ГмбХ, Байер Біттерфельд ГмбХ, Байер АГ, Хальса Фарма ГмбХ та Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ. В Іспанії головними виробниками-постачальниками на ринок антитромботичних засобів в Україні є Рові Фарма Індастріал Сервісез, С.А., Рові Контракт Менюфекчерінг, С.Л., Берлімед, С.А. та Лабораторіос Лесві, С.Л.

Показано, що найбільше на фармацевтичному ринку представлено торгових назв підгрупи B01A C Антиагреганти (55.49 %) та B01A B Група гепарину (31.28 %). Причому у першій підгрупі антитромботичні засоби представлені на фармацевтичному ринку українськими виробниками майже рівноцінно з зарубіжними постачальниками. Головними вітчизняними виробниками антиагрегантів є Кусум, Київський вітамінний завод, Тева Україна, Фармак, Борща-

гівський хіміко-фармацевтичний завод та Фармекс Груп. Найменш численними є представники підгруп B01A A Антагоністи вітаміну К (5.5 %), B01A E Прямі інгібітори тромбіну (5.4 %), B01A F Прямі інгібітори фактора Ха (6.5 %), B01A X Інші антитромботичні засоби (2.2 %). Для підгруп B01A E Прямі інгібітори тромбіну та B01A F Прямий інгібітор фактора Ха ЛЗ антитромботичні засоби представлені виключно імпортом асортиментом.

Аналіз ринку виробництва субстанцій для одержання антитромботичних засобів показав, що, на жаль, в Україні не виробляється жодна з них. У той час для трьох підгруп B01A A Антагоністи вітаміну К, B01A B Група гепарину та B01A C Антиагреганти в Україну ввозяться порошки (субстанції) з таких країн, як Латвія, Індія, Італія, Бразилія та Китай, причому остання країна імпортує найбільше і на неї припадає 68 % (19 субстанцій).

Дослідження асортименту лікарських форм у групі B01 показало, що таблетки (52 %) та розчини для ін'єкцій (22 %) є найпоширенішими лікарськими формами. Аналіз торгових назв за виробниками показав, що для українських виробників існує ніша для імпортозаміщення та розробки генеричних препаратів у підгрупі B01A B Група гепарину на основі діючих речовин Антитромбін III, Дальтепарин, Сулодексид, Беміпарин, Пентосан полісульфат, у підгрупі B01A C Антиагрегантів – Тиклопідин, Ілопрост, Ептифібатид, Трифлусал, Празугрел, Тикагрелор, Кангрелор, Клопідогрел (комбінації), для підгрупи B01A D Ферменти – Альтеплаза, Урокіназа, Тенектеплаза, Комбінації (стрептокіназа і стрептодорназа), для підгруп B01A E Прямі інгібітори тромбіну та B01A F Прямі інгібітори фактора Ха – Дабігатрану етексилат, Ривароксабан та Апіксабан.

Аналіз за хімічною будовою антитромботичних засобів виявив, що основними фармакоформними фрагментами є нітрогеновмісні гетероциклічні структури – тієно[3,2-с]піридин, піримідо[5,4-*d*]піримідин, тетразол, бензімідазол, піразоло[3,4-*c*]піридин, функціоналізовані карбо- та гетероциклічними залишками (феніл, карбоксамідопіридин, карбамімідоїл), а також полісахаридні структури, заміщені сульфогрупою. Ці дані дають змогу науково оцінити напрямки для

майбутніх структурних модифікацій з метою створення нових сполук з антитромботичною дією.

Показано, що перспективи розробки антитромботичних засобів переважно пов'язані зі створенням препаратів-генериків та нових лікарських форм, для яких досліджуються біодоступність та результати комбінованої терапії. Також проводяться розробки нових біоактивних сполук та прототипів антитромботичних засобів як у світі, так і в Україні.

References

1. Cheruiyot I., Kipkorir V., Ngure B., Misiani M., Munguti J., Ogeng'o J. (2021). Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Annals of Vascular Surgery*. 70, 273–281. doi:10.1016/j.avsg.2020.08.087
2. Giannis D., Barish M. A., Goldin M., Cohen S. L., Kohn N., Gianos E., ... Spyropoulos A. C. (2021) COVID-19 Consortium Group. Incidence of Venous Thromboembolism and Mortality in Patients with Initial Presentation of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 51(4), 897–901. doi:10.1007/s11239-021-02413-7
3. Kollias A., Kyriakoulis K. G., Lagou S., Kontopantelis E., Stergiou G. S., & Syrigos K. (2021, April) Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine*. Retrieved from https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X21995566?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed. doi:10.1177/1358863X21995566
4. Zwart B., Parker W., Storey R. F. (2020). New Antithrombotic Drugs in Acute Coronary Syndrome. *Journal of clinical medicine*, 9(7), 2059. doi:10.3390/jcm9072059
5. Vaughn V. M., Yost M., Abshire C., Flanders S. A., Paje D., Grant P., ... Barnes G. D. (2021). Trends in Venous Thromboembolism Anticoagulation in Patients Hospitalized With COVID-19. *JAMA Network Open*, 4(6), e2111788. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11788
6. Schrör K. (2003). Antithrombotic drugs in vascular medicine: a historical perspective. *Seminars in Vascular Medicine*, 3(2), 97–105. doi:10.1055/s-2003-40667
7. Mackman N., Bergmeier W., Stouffer G. A., & Weitz J. I. (2020). Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19, 333–352. doi:10.1038/s41573-020-0061-0
8. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy, (2020). Retrieved from <http://www.drlz.com.ua> [in Ukrainian]

9. Spetsializovane medychne internet-vydannia dlia likariv, provizoriv, farmatsevtiv, studentiv medychnykh i farmatsevtychnykh vuziv «*Kompendium Online*», (2021). Retrieved from <https://compendium.com.ua>. [in Ukrainian]
10. Zhang L, Li, Z., Ye, X., Chen, Z., Chen Z. S. (2021). Mechanisms of thrombosis and research progress on targeted antithrombotic drugs. *Drug Discovery Today*, 22, S1359-6446(21)00210-5. doi: 10.1016/j.drudis.2021.04.023
11. Cavallari I., Patti G. (2018). Clinical effects with inhibition of multiple coagulative pathways in patients admitted for acute coronary syndrome. *Internal and Emergency Medicine*. 13(7), 1019–1028. doi: 10.1007/s11739-018-1834-x
12. Song Y., Li X., Pavithra S., Li D. (2013). Idraparinux or idrabiotaparinux for long-term venous thromboembolism treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 8(11), e78972. doi: 10.1371/journal.pone.0078972
13. Knowles R. B., Warner T. D. (2019). Antiplatelet drugs and their necessary interaction with endothelial mediators and platelet cyclic nucleotides for therapeutic efficacy. *Pharmacology & therapeutics*, 193, 83–90. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.08.004
14. Mira A., Alkhiary W., Shimizu K. (2017). Antiplatelet and Anticoagulant Activities of Angelica shikokiana Extract and Its Isolated Compounds. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 91-99. doi:10.1177/1076029615595879
15. Redukina YE. A. (2020). *Rozrobka skladu, tekhnolohiyi i doslidzhennya rektalnykh supozytoriyiv antyahrehantnoyi diyi z klopidohelem* (kandydatska dysertatsiya). Retrieved from URL <http://zsmu.edu.ua/upload/updisert/d1760003/15845191981.pdf>
16. Rozporyadzhennya Prezydiyi Natsionalnoyi akademiyi nauk Ukrayiny vid 20.01.2021 № 31 «Pro zatverdzhennya pereliku naukovo-tekhnichnykh proyektiv ustanov NAN Ukrayiny, shcho realizovuvatymutsya u 2021 rotsi»
17. Halenova T. I., Nikolaeva I. V., Stasevych M. V., Zvarych V. I., Lunin V. V., Novikov V. P., Savchuk O. M. (2017) Platelet aggregation under the influence of some dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8, 1626–1632. Retrieved from [https://www.rjpbcs.com/pdf/2017_8\(1\)/\[203\].pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2017_8(1)/[203].pdf)
18. Bolibrukh K., Polovkovych S., Khoumeri O., Halenova T., Nikolaeva I., Savchuk O., ..., Novikov V. (2015). Synthesis and Anti-Platelet Activity of Thiosulfonate Derivatives Containing a Quinone Moiety. *Scientia Pharmaceutica*, 83(2), 221-31. doi:10.3797/scipharm.1411-14
19. Halenova T. I., Nikolaeva I. V., Nakonechna A. V., Bolibrukh K. B., Monka N. Y., Lubenets V. I., ..., Ostapchenko L. I. (2015). The search of compounds with antiaggregation activity among s-esters of thiosulfonic acids. *Ukrainian Biochemical Journal*, 87(5), 83-92. Retrieved from <http://ukrbiochemjournal.org/2015/10/the-search-of-compounds-with-antiaggregation-activity-among-s-esters-of-thiosulfonic-acids.html>

M. V. Stasevych, V. I. Zvarych

Lviv Polytechnic National University,

Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

RANGE OF ANTITHROMBOTIC AGENTS: ANALYSIS OF THE MARKET, CHEMICAL STRUCTURE AND PROSPECTS FOR THE CREATION OF NEW DRUGS

Marketing research of the market of antithrombotic agents of the B01 group in Ukraine in 2021, represented by 112 registered trade names, was carried out. A quantitative assessment of the ratio on the pharmaceutical market to the assortment of pharmaceutical products and dosage forms, and their manufacturers are given. The leaders of the countries-producers of imported products and substances are determined. The analysis of a group of antithrombotic agents using the chemical structure of active substances is carried out to determine the main pharmacophore fragments and the prospects for developing new antithrombotic agents. It has been shown that the prospects for the development of antithrombotic agents are mainly associated with the creation of generic drugs and new dosage forms for which the bioavailability and results of combination therapy are being studied. In addition, new bioactive compounds and prototypes of antithrombotic agents are being developed, both in the world and in Ukraine.

Key words: antithrombotic agents; active substance; range of medicines; market research; dosage form; analysis of chemical structure; prospects for the development of new antithrombotic drugs.