

УДК 615:519.076

## РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ ПОБІЧНИХ ЯВИЩ/РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**К.О.Зупанець**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* клінічне випробування; побічні явища/реакції; відхилення від нормальних показників; внесення даних

### DEVELOPMENT OF THE ALGORITHM OF ADVERSE EVENTS/REACTIONS ASSESSMENT WHEN CONDUCTING CLINICAL TRIALS OF DRUGS

**K. Zupanets**

*National University of Pharmacy*

*Key words:* clinical trial; adverse events/reactions; abnormality; data entry

*The most important role of the assessment of undesirable events of drugs takes a special significance in clinical trials when it is important to specify, identify and comprehensively assess the indirect influence of drugs because such information will be the basis for the further stages of clinical trials, as well as future directions of pharmacovigilance. According to the Ukrainian rules of conducting the clinical trial (order #690 from 23 Sept., 2009) adverse reactions (ARs) are considered as those that at least have a causal relationship between medicinal product administrations. At the same time determination of adverse event (AE) is not so definite because sometimes there may be abnormalities, which may appear without drug administration. The analysis of documentation of 17 clinical trials has been performed in order to determine the definitions of AE/AR regarding assessment, registration and control of undesirable manifestations while conducting the clinical trial of new drugs and bioequivalence studies of drugs. As a result of this analysis the discrepancies in the synchronization of information concerning the understanding and assessment of AE/AR among all participants of clinical trials and bioequivalence studies have been found. The corresponding algorithms of the abnormality assessment have been developed by the study investigator with the purpose of the accurate data entry into the case report forms and source documents. These algorithms help to conduct the comprehensive analysis of AE/AR, minimize the number of mistakes during data entry and make the standards of the data entry process, data capture and AE/AR assessment in accordance with international requirements. The implementation of such algorithms in the system of work of the site unit will improve the work of the monitor, as well as the investigator who is responsible for data capture, monitoring and data entry while conducting the clinical trial.*

Проблема виникнення побічних реакцій завжди постає під час застосування того чи іншого лікарського засобу (ЛЗ) [2, 16]. Причому небажані явища або реакції можуть бути пов'язані з основним механізмом дії препарату, а можуть бути взагалі непередбачуваними та випадковими ситуаціями, які можуть виникнути у будь-якої людини незалежно від того чи бере вона участь у клінічному випробуванні (КВ), чи ні. [4]. Особливо важливого значення набуває оцінка небажаних явищ дії ЛЗ клінічних випробувань, коли необхідно максимально чітко обґрунтувати, виявити та всебічно оцінити побічний вплив ЛЗ, тому що така інформація ста-

не основою для подальших етапів КВ, а також для майбутніх напрямків з фармаконадзора [1].

У настанові з належної клінічної практики запропоновано поняття побічної дії та побічного явища, які дозволяють відокремити негативні непередбачувані реакції від несприятливих медичних проявів під час застосування препарату [8, 9]. Згідно з порядком проведення КВ побічні реакції (ПР) розглядаються як такі, що мають принаймні припустиму вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу [5, 15]. При цьому визначення побічного явища (ПЯ) не є таким рівнозначним, адже інколи теж передбачає у деяких

випадках застосування (досліджуваного) лікарського засобу [6, 11]. З неоднозначністю визначення понять ПР/ПЯ безпосередньо пов'язана проблема методичного обґрунтування підходів щодо оцінки, реєстрації та контролю небажаних та несприятливих проявів з боку дослідника під час проведення КВ нових ЛЗ та досліджень біоеквівалентності [10].

У процесі проведення досліджень ЛЗ на здорових добровольцях, зазвичай це I фаза КВ та дослідження біоеквівалентності, досить часто виникають ситуації, коли представник спонсора може невірно інтерпретувати поняття ПР/ПЯ, наведені в GCP, або навіть взагалі не передбачати можливості виникнення ПЯ у добровольців до моменту введення препарату [7,

13, 14]. Крім того, різні учасники КВ (спонсор, дослідники, представники регуляторних органів) можуть вкладати різне змістове наповнення у надане в ICH GCP поняття ПР/ПЯ, що так само не сприяє достовірності оцінки отриманої інформації та цілісності забезпечення якості КВ і дослідження біоеквівалентності. Такі обставини створюють передумови до проведення аналізу документації клінічних випробувань та розробки науково-методичних засад для синхронізації інформації стосовно розуміння та оцінювання ПР/ПЯ між усіма учасниками процесу КВ або вивчення біоеквівалентності.

Метою роботи стало створення алгоритму для оцінки дослідником/монітором відхилень від нормальних показників, використання якого дозволить проводити своєчасний моніторинг та оцінку небажаних явищ (ПР/ПЯ), що виникають у пацієнтів/добровольців у будь-який момент клінічного випробування.

### Матеріали та методи

У процесі дослідження нами були вивчені матеріали 12 клінічних досліджень біоеквівалентності з участю здорових добровольців та 5 КВ за участю пацієнтів з різними захворюваннями [12]. Дослідження проходили у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ) в період з 2006 по 2014 р. У ході роботи було проаналізо-

вано 1014 індивідуальних реєстраційних форм. Усі відібрані дослідження мали різні протоколи дослідження, різні схеми прийому препарату, різну тривалість, вивчалися різні форми введення препарату, а також були проведені на різних групах випробовуваних, що визначало різну ймовірність та ступінь тяжкості виникнення ПР/ПЯ (табл.). Превалювання саме здорових добровольців пов'язане зі специфічністю роботи КДЦ НФаУ, який спеціалізується на проведенні досліджень біоеквівалентності та I фази КВ.

### Результати та їх обговорення

У процесі аналізу матеріалів КВ було визначено, що для розробки узагальненого алгоритму визначення ПР/ПЯ та оцінки важкості небажаного клінічного прояву ЛЗ необхідно ввести термін, який може окреслити максимальну кількість можливих відгуків людського організму на дію препарату, а також

тих клінічних відхилень, які існували у добровольця/пацієнта до прийому досліджуваного ЛЗ. Враховуючи це, пропонуємо для визначення таких проявів ввести загальний термін – «відхилення від норми» (ВВН). Такий термін більш часто використовується у закордонних дослідників – «abnormality» [15].

У процесі проведення КВ ЛЗ відхилення від нормальних показників або ВВН може виникати на будь-якому етапі дослідження, більш того, деякі з ВВН можуть реєструватися одноразово, а також виявлятися дослідником/монітором лише в процесі верифікації даних (Source data verification). Тому важливо створити такий алгоритм, який дозволить стандартизувати дії дослідника/монітора у залежності від моменту виникнення ВВН, чітко розподілити процедури оцінки ВВН у відповідності до цього, а також збільшити взаєморозуміння та упорядкувати взаємодію між різними суб'єктами КВ (дослідниками, спон-

Таблиця

### Розподіл контингенту добровольців/пацієнтів у залежності від стану здоров'я

Контингент добровольців, що брали участь у клінічних випробуваннях у період з 2006 по 2014 р.	
1. Здорові добровольці	n=968
2. Пацієнти з порушеннями функції печінки та циррозом печінки	n=16
3. Пацієнти з порушеннями функції печінки та епізодичною енцефалопатією	n=15
4. Пацієнти з ревматоїдним артритом	n=6
5. Пацієнти з хворобою Паркінсона	n=9

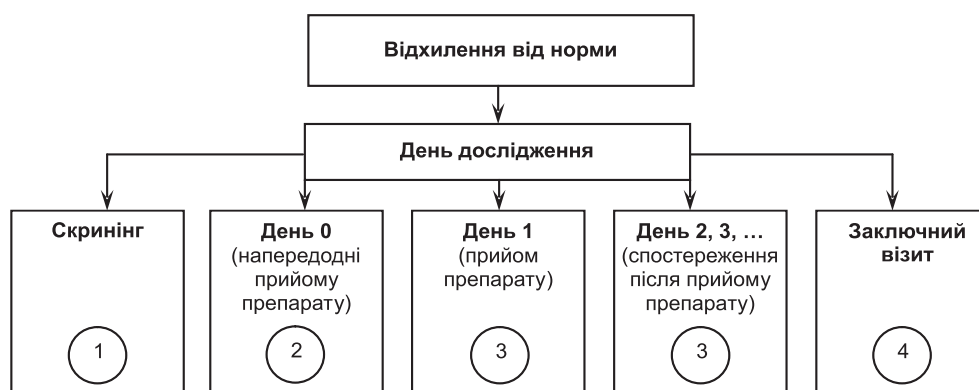


Рис. 1. Структурна схема розподілу процедур визначення та оцінки ВВН в залежності від дня КВ ЛЗ

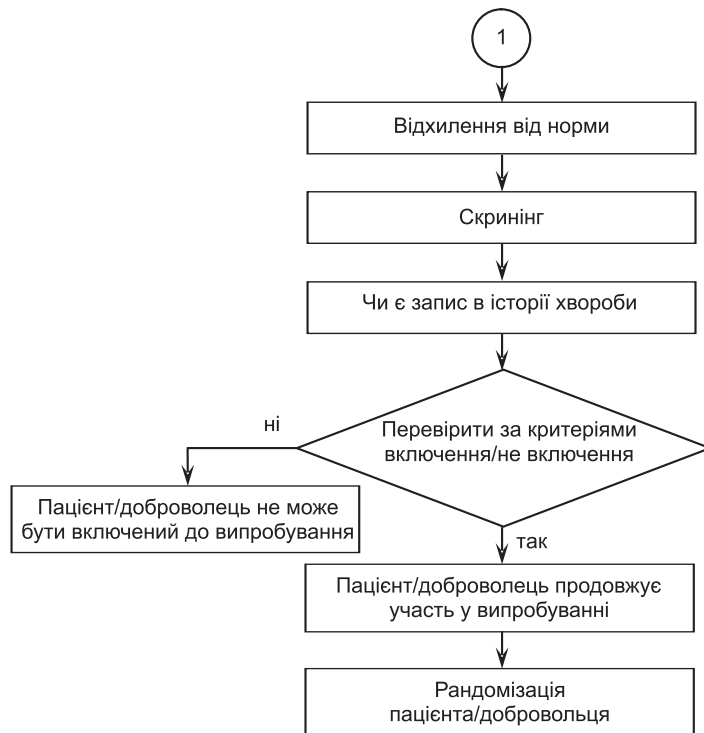


Рис. 2. Алгоритм процесу визначення та оцінки ПР/ПЯ на етапі скринінгу KB

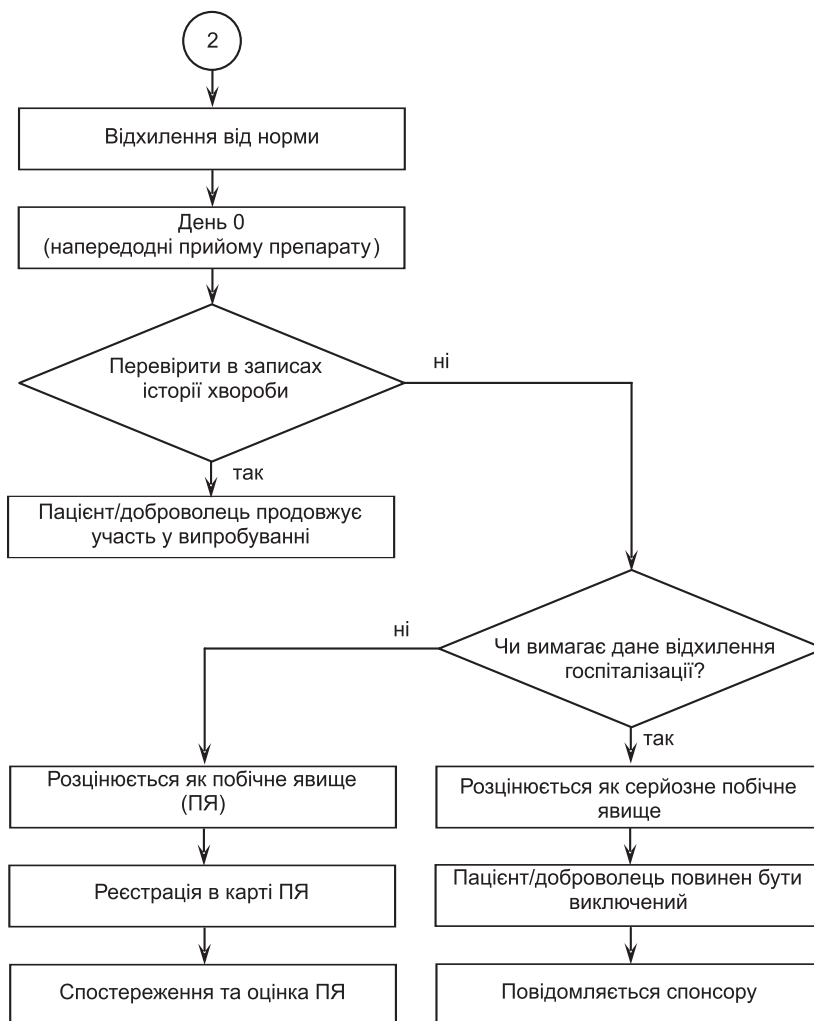


Рис. 3. Алгоритм дії з оцінки ВВН (ПР/ПЯ) у день 0 KB ЛЗ

сорами/моніторами, регуляторними органами тощо). Враховуючи це, нами було запропоновано узагальнений алгоритм визначення та оцінки ВВН при проведенні KB ЛЗ, який включає в себе структурну схему розподілу процедур оцінки ВВН в залежності від дня клінічного дослідження (рис. 1), а також алгоритми виконання процесів визначення та оцінки ВВН в ключові дні проведення KB ЛЗ (рис. 2-5).

Запропонований алгоритм передбачає ситуацію, коли дослідник/монітор у процесі верифікації даних (Source data verification) вперше зустрічається з якимось ВВН, тому він має, по-перше, чітко визначити хронологію виникнення ВВН: чи це початок KB ЛЗ, день перед початком чи після прийому препарату; по-друге, з'ясувати характер і вимоги дослідження: KB проводиться на пацієнтах чи на здорових добровольцях. Залежно від цього дослідник/монітор обирає напрямок своїх дій згідно зі структурною схемою розподілу процедур визначення та оцінки ВВН (рис. 1), а далі виконує відповідні процедури згідно з алгоритмами визначення та оцінки ВВН на етапі скринінгу (рис. 2), в день 0 KB ЛЗ (рис. 3), в дні прийому препарату та дні спостереження після його прийому (рис. 4), а також на заключному візиті (рис. 5).

Наприклад, деформація суглобів спостерігається в день напередодні прийому препарату (день 0), згідно з алгоритмом, наданим на рис. 3, досліднику потрібно перевірити, чи була зафіксована така патологія на скринінгу. Якщо така патологія була дійсно зафіксована на скринінгу, тоді потрібно повернутися до алгоритму дій при визначенні ВВН на скринінгу (рис. 2) та додатково перевірити, чи дійсно цей пацієнт відповідає критеріям включення (можливо у дослідженні даного біологічно активного агента мали брати

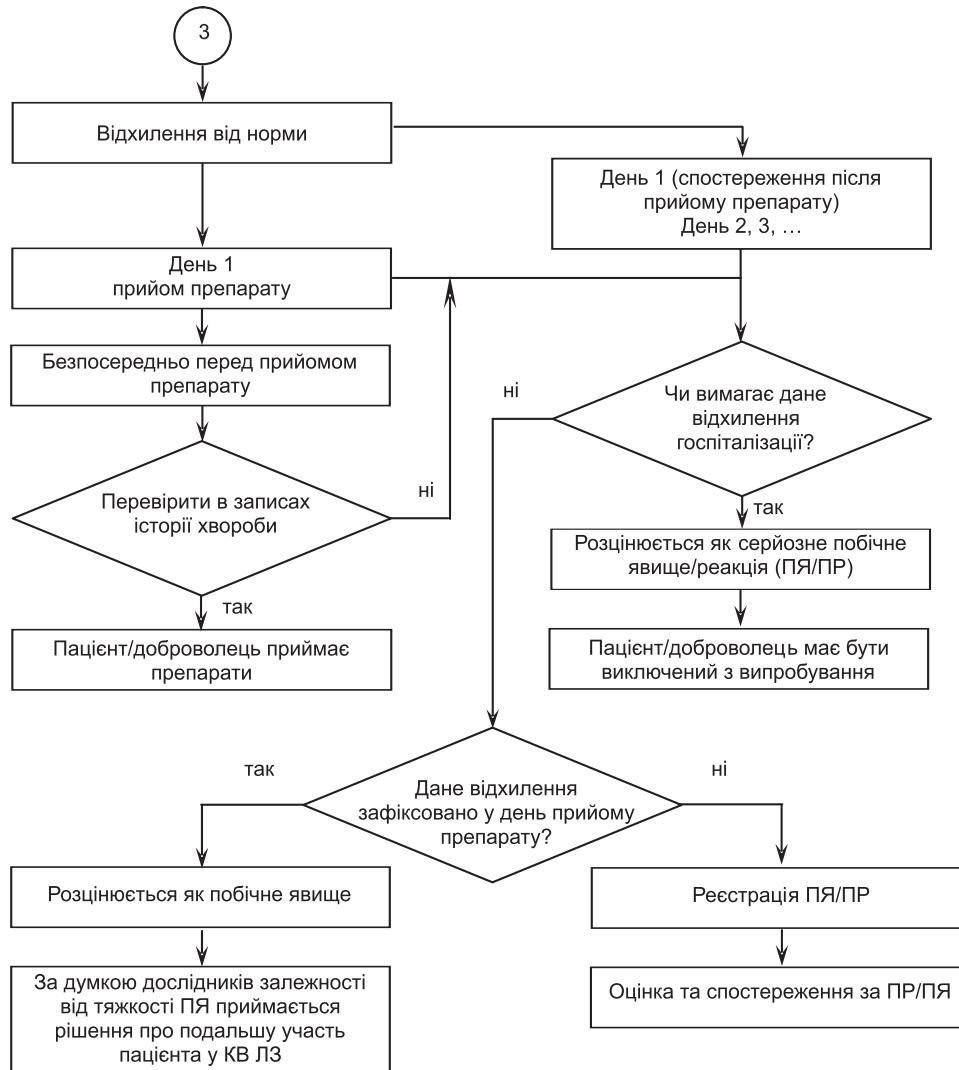


Рис. 4. Алгоритм дії з оцінки ПР/ПЯ у день 1 та подальші дні спостереження після прийому препарату у КВ ЛЗ

участь саме пацієнти з такою патологією).

У випадку, коли така патологія виникає вперше в день 0 і не зафіксована на скринінгу, необхідно встановити, чи вимагає дане відхилення госпіталізації пацієнта (рис. 3). У випадку, коли пацієнт потребує госпіталізації і це розцінюється як серйозне побічне явище, проводиться виключення суб'єкта із дослідження. В іншому разі, коли пацієнт не потребує госпіталізації та може продовжувати участь у КВ ЛЗ, проводиться реєстрація ПЯ у карті та виконується спостереження за цим пацієнтом, а також оцінка розвитку цього ПЯ в наступні дні дослідження.

Найвідповідальніший день у дослідженні – це день прийо-

му препарату, починаючи з цього дня будь-яке ВВН буде однозначно класифікуватися як ПР/ПЯ, тому його визначення і оцінка мають проводитися у відповідності до алгоритму, наданого на рис. 4.

Глобально цей день поділяється на два етапи: період з підготовки до прийому препарату, який обов'язково починається з перевірки тесту на вагітність (коли у дослідженні беруть участь жінки), та оцінки життєво важливих показників усіх потенціальних об'єктів дослідження, а також період після його введення (рис. 4).

Щодо часу безпосередньо перед прийомом препарату, то визначення наявності ПЯ є вирішальним у цей період. У випадку, якщо зареєстровано будь-яке

ВВН, співдослідник повинен звернутися до первинної документації, а саме до історії хвороби. Якщо такі явища були зафіксовані раніше (під час скринінгу), то доброволець/пацієнт продовжує участь у дослідженні і приймає препарат (рис. 4). Якщо ні, то, по-перше, необхідно визначитися, чи потребує доброволець/пацієнт з цим ПЯ госпіталізації, а по-друге, слід зафіксувати це у документації як «побічне явище», адже препарат ще не застосовувався, та оцінити його важкість та прогноз для даного дослідження (рис. 4).

Наприклад, під час участі у клінічному вивченні біоеквівалентності двох препаратів в день 0 або зранку дня 1 (перед дачею препарату) доброволець впау в палаті та вдарився ко-



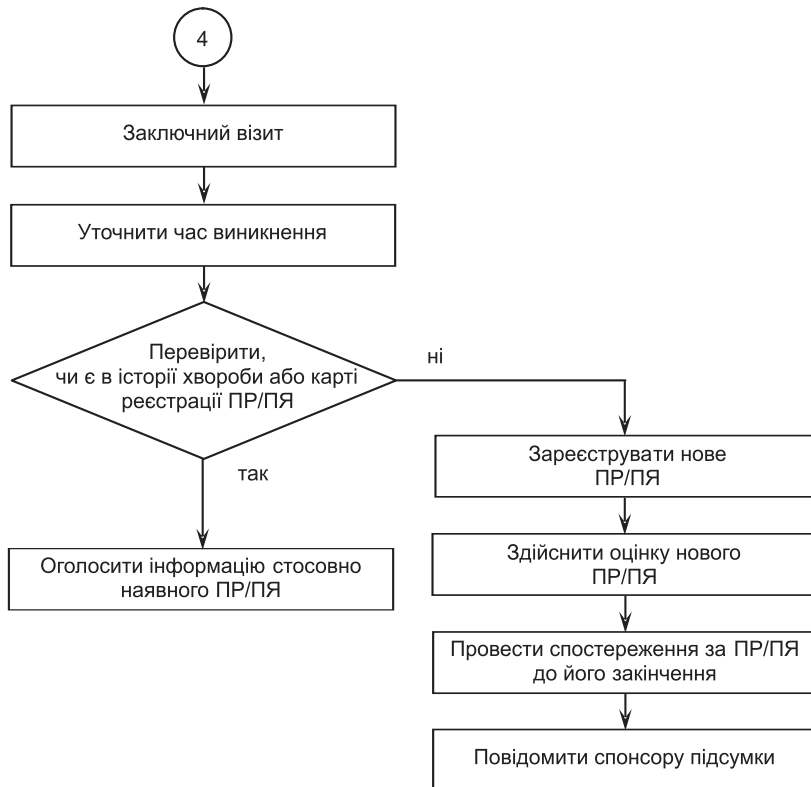


Рис. 5. Алгоритм дії з оцінки ПР/ПЯ на заключному візиті у КВ ЛЗ

ліном. Дослідник/співдослідник повинен визначитися, чи потребує ця травма госпіталізації у спеціалізовану медичну установу: якщо так, то цей випадок фіксується як серйозне побічне явище, яке вимагає виключення добровольця із дослідження. Якщо травма коліна виявляється незначною, швидко минає, не викликає дискомфорту у добровольця, не потребує жодних діагностичних маніпуляцій та медичних втручань, тоді цей факт фіксується як ПЯ, за ним ведеться спостереження та на думку відповідального дослідника робиться висновок щодо подальшої участі добровольця у дослідженні.

Для відхилень, що спостерігаються після прийому препарату (як в день 1, так і в інші дні спостереження), актуально використовувати термін ПР/ПЯ (рис. 4). Адже цей період клінічного дослідження вже стосується відповіді на введення лікарського засобу будь-якої дози. І хоча цей небажаний та негативний прояв (у тому числі зміни ла-

бораторних показників) захворювання чи симптом може навіть збігатися за часом із застосуванням дослідженого лікарського засобу, але при цьому може бути не пов'язаним із ним. Наприклад, у пацієнта з усієї групи хворих, які досліджувались ( $n=12$ ), виникло почервоління, гематома та локальне запалення судин у місці введення препарату. Цей факт може розцінюватися як ПР/ПЯ, що збігається за часом використання препарату, але не буде пов'язане з реакцією на нього. Адже з урахуванням усіх клінічних проявів це буде проявом індивідуальної реакції на встановлення периферичного венозного катетера, що мине після того, як він буде видалений.

Особливої уваги потребує оцінка ПР/ПЯ для препарату порівняння або так званого референтного препарату, який вже зареєстрований на фармацевтичному ринку, продається та використовується споживачами, але він, як будь-який ЛЗ, також має свій профіль ПР/ПЯ, що

зафіксовано в інструкції до препарату, а також може мати додаткові ПР/ПЯ, які також можна виявити під час дослідження його у КВ ЛЗ навіть у якості референтного засобу.

У нашій практиці спостерігалась наступна ситуація, що стосується дослідження перорального препарату, який знижує рівень глюкози у крові: доброволець після одноразового прийому препарату почав скаржитися на нудоту, головний біль та діарею, через деякий час у нього почалось блювання, що потребувало застосування відповідної терапії. Подібна реакція є прогнозованою, адже ці саме реакції були заявлені в інструкції до препарату як ті, що виникають під час першого застосування та минають при подальшому прийомі [3]. Ці небажані ефекти були оцінені як несерйозні, адже вони не потребували госпіталізації, передбачували, пов'язані з використанням досліджуваного об'єкту, були зареєстровані та потребували спостереження.

При поверненні учасників дослідження на період спостереження дуже важливо перед початком останніх процедур встановити, чи спостерігались будь-які негативні прояви протягом періоду «відмивки». Якщо так, потрібно встановити хронологію цих відхилень, поточнити ті, що були зафіксовані раніше. Дуже важливо навести нові дані щодо раніше зареєстрованих ПР/ПЯ та зафіксувати нові, якщо такі були. Моніторинг тих ПР/ПЯ, що ще не завершилися на момент заключного візиту, потребує контролю з боку клінічної бази аж до повного «вирішення» цього відхилення. Дослідники/співдослідники повинні обов'язково інформувати спонсора дослідження щодо існування подібних реакцій та робити відповідні записи у первинній документації та індивідуальних реєстраційних формах (рис. 5).

Таким чином, запропоновані нами структурні алгоритми

оцінки можливих ПР/ПЯ при проведенні КВ та досліджень біоеквівалентності, а також система процедур до управління діями дослідників на різних етапах КВ ЛЗ дозволяють створити методичні підходи з метою забезпечення організаційних аспектів дослідження та упорядкування взаємодії дослідників, спонсорів/моніторів і регуляторних органів у випадку виникнення ПР/ПЯ на всіх етапах проведення дослідження.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз документації до клінічних досліджень. У результаті аналізу встановлено порушення в синхронізації інформації стосовно розуміння

та оцінювання ПР/ПЯ між усіма учасниками процесу клінічних випробувань або вивчення біоеквівалентності.

2. Проаналізовано первинну документацію та ІРФ різних за дизайном досліджень, що проводилися на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету. В результаті цього аналізу визначені проблемні етапи реєстрації та оцінювання ПР/ПЯ на місці проведення дослідження.

3. Розроблено алгоритм оцінки дослідником (або монітором) відхилень від нормальних показників з метою коректного внесення даних співдослідником до

ІРФ та первинної документації, що дозволяє провести всебічний аналіз ПР/ПЯ, мінімізувати виникнення помилок при внесенні даних та стандартизувати процес внесення даних стосовно відхилень від нормальних показників, стандартизувати процес фіксації та оцінки ПР/ПЯ згідно з міжнародними вимогами.

4. Впровадження такого алгоритму в систему роботи місця проведення дослідження дозволить значно полегшити роботу монітора, а також співдослідників, що займаються процесом збору, моніторингу та внесення даних під час проведення клінічного випробування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Клінічна фармація*. – 2010. – Т. 14, №3. – С. 11-14.
2. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А. *Побочное действие лекарств: Учебник-справочник*. – Х.: «СИМ», 2011. – 480 с.
3. *Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко*. – К.: МОРИОН, 2013. – 2360 с.
4. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева*. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
5. *Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 у редакції наказу №523 від 12.07.2012*.
6. Bates D.W., Culle D.J., Larid N. et al. // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274 (1). – P. 29-34.
7. Bhatt A. // *Perspectives in Clinical Res.* – 2011. – Vol. 2. – P. 124-128.
8. *GCP ICH E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting/ III/3375/93*.
9. *International Conference on Harmonisation. ICH Q9: ICH harmonised tripartite guideline: quality risk management. November 9, 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf> (accessed February 1, 2009)*.
10. Khosla R., Verma D.D., Kapur A., Khosla S. // *Ind. J. Pharm.* – 2000. – Vol. 32. – P. 180-186.
11. Lesar T.S., Briceland L., Stein D.S. // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277 (4). – P. 312-317.
12. McGuire B., Zupanets I., Lowe M. et al. // *Hepatology*. – 2010. – №6. – Vol. 51. – P. 2077-2085.
13. *Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research / Graham D. Ogg – Taylor&Francis Group, 2006. – 205 p.*
14. *Robinson M., Cook S. Clinical Trial Risk Management*. – Boca Raton: Francis and Taylor, 2006. – 211 p.
15. *Simon D. Dictionary for Clinical Trials*. – John Wiley & Sons Ltd, 1999. – 227 p.
16. Van Mil J.W., Westerlund L.O., Hesberger K.E., Schaefer M.A. // *Ann. Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 38 (5). – P. 859-867.

## РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ ПОБІЧНИХ ЯВИЩ/РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**К.О.Зупанець**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* клінічне випробування; побічні явища/реакції; відхилення від нормальних показників; внесення даних

Особливо важливого значення набуває оцінка небажаних явищ дії лікарських засобів (ЛЗ) у клінічних випробуваннях (КВ), коли необхідно максимально чітко обґрунтувати, виявити та всебічно оцінити побічний вплив ЛЗ, тому що така інформація стане основою для подальших етапів КВ, а також для майбутніх напрямків з фармаконадзору. Згідно з порядком проведення КВ в Україні (наказ №690 від 23.09.2009) побічні реакції (ПР) розглядаються як такі, що мають принаймні припустиму вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу. При цьому визначення побічного явища (ПЯ) не є таким рівнозначним, адже інколи теж передбачає виникнення «відхилення від норми» (англ. *abnormality*) поза застосуванням досліджуваного препарату. Було проведено аналіз документації 17 КВ з метою визначення понять ПР/ПЯ щодо оцінки, реєстрації та контролю небажаних та несприятливих проявів під час проведення КВ нових ЛЗ та досліджень біоеквівалентності. В результаті аналізу встановлено порушення в синхронізації інформації стосовно розуміння та оцінювання ПР/ПЯ між усіма учасниками процесу клінічних випробувань або вивчення біоеквівалентності. Для упорядкування інформації стосовно розуміння та оцінювання ПР/ПЯ були розроблені відповідні алгоритми оцінки дослідником (або монітором) відхилень від нормальних показників з метою коректного внесення даних співдослідником до ІРФ та первинної документації, що дозволяє провести всебічний аналіз ПР/ПЯ, мінімізувати виникнення помилок при внесенні даних та стандартизувати процес внесення даних стосовно відхилень від нормальних показників, стандартизувати процес фіксації та оцінки ПР/ПЯ згідно з міжнародними вимогами. Впровадження такого алгоритму в систему роботи місця проведення дослідження дозволить значно полегшити роботу монітора, а також співдослідників, що займаються процесом збору, моніторингу та внесення даних під час проведення клінічного випробування.

## РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ/РЕАКЦИЙ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Е.А.Зупанець**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключевые слова:* клиническое испытание; побочные явления/реакции; отклонения от нормальных показателей; внесение данных

Особенно важное значение приобретает оценка нежелательных явлений действия лекарственных средств (ЛС) в клинических испытаниях (КИ), когда необходимо максимально четко обосновать, выявить и всесторонне оценить косвенное влияние ЛС, потому что такая информация станет основой для дальнейших этапов КИ, а также для будущих направлений по фармаконадзору. Согласно порядка проведения КИ в Украине (приказ №690 от 23.09.2009) побочные реакции (ПР) рассматриваются как такие, что имеют по крайней мере допустимую вероятность причинно-следственной связи между применением лекарственного средства. При этом определение побочного явления (ПЯ) не является равнозначным, ведь иногда оно тоже предполагает возникновение «отклонения от нормы» (англ. *abnormality*) вне применения исследуемого препарата. Был проведен анализ документации 17 КИ с целью определения понятий ПР/ПЯ относительно оценки, регистрации и контроля нежелательных и неблагоприятных проявлений со стороны исследователя во время проведения КИ новых ЛС и исследований биоэквивалентности. В результате анализа установлены нарушения в синхронизации информации относительно понимания и оценивания ПР/ПЯ между всеми участниками процесса клинических испытаний или изучения биоэквивалентности. Для упорядочивания информации относительно понимания и оценивания ПР/ПЯ были разработаны соответствующие алгоритмы оценки исследователем (или монитором) отклонений от нормальных показателей с целью корректного внесения данных соисследователем в индивидуальную регистрационную форму и первичную документацию, что позволяет провести всесторонний анализ ПР/ПЯ, минимизировать возникновение ошибок при внесении данных и стандартизировать процесс внесения данных в отношении отклонений от нормальных показателей, стандартизировать процесс фиксации и оценки ПР/ПЯ согласно международных требований. Внедрение такого алгоритма в систему работы места проведения исследования позволит значительно облегчить работу монитора, а также соисследователя, который занимается процессом сбора, мониторинга и внесения данных во время проведения КИ.

Адреса для листування:

61027, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: [katyaz@list.ru](mailto:katyaz@list.ru).

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.01.2015 р.