



Технический Комитет по  
Стандартизации ТК 45  
«Лекарственные Средства»

## **ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**





## Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

*XXI век – время бурного развития научно-технического прогресса, результаты которого используются как в повседневной жизни, так и в инновационном секторе государства. Благодаря исследованиям в области медико-биологических наук международное сообщество вышло на новый уровень технологий создания лекарственных средств, их адресной доставки в клетки-мишени, при относительно быстром периоде выведения из организма и минимизации нежелательных явлений.*

*В настоящее время перед регуляторными органами сферы обращения лекарственных средств стоит острая задача по разработке и внедрению современной системы обеспечения качества, затрагивающий все этапы жизненного цикла лекарственного препарата и отвечающей вызовам времени.*

*Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» выпускается с 2013 года периодичностью 4 номера в год и является печатным органом Технического комитета «Лекарственные средства» Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Ростандарт). Основная цель периодического издания заключается в доведении до научной и профессиональной общественности современных публикаций, посвященных актуальным вопросам нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарств, обеспечения их качества, фармацевтического анализа, фармакологии, технологии лекарственных препаратов, экономической оценки фармакотерапии основных нозологий, подготовки и повышении квалификации кадров для фармацевтической отрасли.*

*Приглашаем всех заинтересованных специалистов к сотрудничеству в наполнении контента журнала и надеемся, что материалы, представленные на страницах нашего издания, будут интересны и полезны для представителей отечественного здравоохранения и фармацевтической отрасли, а также широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств.*

*С уважением,*

*Главный редактор, профессор*

*А.А. Маркарян*

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661

от 10 апреля 2013 года

© **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с письмом Минобрнауки от 01.12.2015 № 13-6518.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного согласия редакции

**Адрес редакции:** 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9. РООИ «Здоровье человека»

**Корректор:**

Дидевич Алексей Владимирович

**Верстка:**

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

Индекс в каталоге Агентства «Роспечать» (Издания органов научно-технической информации) по России: 57958

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

**Полиграфическое сопровождение:**

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №15-187

# ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

Научно-практический журнал  
Центральное рецензируемое издание  
Выходит ежеквартально с августа 2013 года  
A Quarterly Edition. Published since August 2013

## Главный редактор



**А.А. Маркарян,**  
д-р фарм. наук, профессор

## Заместители главного редактора



**И.В. Маев,** д-р мед. наук,  
профессор, чл.-кор. РАН



**Е.И. Саканян,**  
д-р фарм. наук, профессор

**Ответственный секретарь** – К.А. Красильникова, канд. фарм. наук

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арзамасцев Е.В., д.м.н., профессор (Москва)  
Березкин И.М., к.м.н. (Москва)  
Борисов А.А., д.ф.н., (Санкт-Петербург)  
Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)  
Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент (Москва)  
Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор (Москва)  
Дурнев А.Д., д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН (Москва)  
Евдокимова О.В., д.ф.н. (Москва)  
Косова И.В., д.ф.н., профессор (Москва)

Лопатухин Э.Ю., к.ф.н. (Москва)  
Лоскутова Е.Е., д.ф.н., профессор (Москва)  
Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)  
Максимкина Е.А., д.ф.н., профессор (Москва)  
Сокольская Т.А., д.ф.н., профессор (Москва)  
Солонина А.В., д.ф.н., профессор (Пермь)  
Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)  
Щекин Д.А. (Москва)  
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор (Москва)



# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

<b>ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ И АНТИФИБРИЛЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АРИЛАМИДОВ АЗАЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ</b>	<b>4</b>
<b>И.П. Рудакова, Д.В. Калинин, Б.Я. Сыропятов</b>	
<b>ИЗУЧЕНИЕ СТАДИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА НА ОСНОВЕ СБОРА УРОЛИТИЧЕСКОГО</b>	<b>9</b>
<b>О.А. Смыслова, А.А. Маркарян, О.В. Евдокимова, Т.Ю. Глазкова</b>	
<b>МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОРЫ КОРИЧНИКА</b>	<b>14</b>
<b>Е.В. Ненелева, О.В. Евдокимова</b>	
<b>ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА ИЗ ВИДОВ МОНАРДЫ, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В БАШКОРТОСТАНЕ</b>	<b>19</b>
<b>Е.В. Красюк, К.А. Пупыкина</b>	
<b>ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА УРОВНЕ РОЗНИЧНОГО ЗВЕНА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ</b>	<b>24</b>
<b>Е.Е. Лоскутова, И.С. Аносов</b>	
<b>ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (CICHORIUM INTYBUS L.)</b>	<b>30</b>
<b>О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаева, О.Г. Потанина</b>	
<b>РОЛЬ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b>	<b>37</b>
<b>Л.В. Крепкова, Т.Д. Даргаева, О.Н. Толкачев, Н.И. Сидельников</b>	
<b>АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И НОРМИРОВАНИЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЗУБНЫХ ПАСТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА</b>	<b>43</b>
<b>Т.М. Сженова, О.В. Нестерова, О.И. Адмакин, А.А. Матюшин, А.А. Филиппова</b>	
<b>СЕМИНАР «РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЙ»</b>	<b>54</b>

# CONTENTS

---

---

<b>RESEARCH OF ANTIARRHYTHMIC AND ANTIFIBRILLATORY ACTIVITY OF NEW DERIVATIVE OF ARILAMIDS OF AZACYCLOALCANCARBONIC ACIDS</b>	<b>4</b>
<b>I.P. Rudakova, D.V. Kalinin, B.Ya. Syropyatov</b>	
<b>STUDY OF THE EXTRACTION PROCESS IN THE PREPARATION OF DRY EXTRACT BASED ON THE UROLITHIC COLLECTION</b>	<b>9</b>
<b>O.A. Smyslova, A.A. Markaryan, O.V. Evdokimova, T.Yu. Glazkova</b>	
<b>MACRO- AND MICROELEMENT COMPOSITION OF THE BARK OF THE CINNAMON TREE</b>	<b>14</b>
<b>E.V. Neneleva, O.V. Evdokimova</b>	
<b>THE STUDY PARAMETER SEPARATIONS OF THE ESSENTIAL OLEA AETHERA IN TYPE MONARDAE, INTRODUCTION IN BASHKORTOSTAN</b>	<b>19</b>
<b>E.V. Krasnyuk, K.A. Pupykina</b>	
<b>PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL SAFETY CONCEPTION REALIZATION AT THE RETAIL LEVEL OF PHARMACEUTICAL SERVICE</b>	<b>24</b>
<b>E.E. Loskutova, I.S. Anosov</b>	
<b>PHARMACOGNOSTIC INVESTIGATION OF CICHORIUM INTYBUS L. HERBS</b>	<b>30</b>
<b>O.L. Saybel, T.D. Dargaeva, O.G. Potanina</b>	
<b>THE ROLE OF TOXICOLOGICAL STUDIES IN THE DEVELOPMENT OF HERBAL MEDICINES</b>	<b>37</b>
<b>L.V. Krepkova, T.D. Dargaeva, O.N. Tolkachev, N.I. Sidelnikov</b>	
<b>PERSPECTIVES OF USE AND STANDARDIZATION OF ESSENTIAL OILS AS TOOTHPASTES ANTIBACTERIAL AGENT IN PERIODONTAL DISEASE</b>	<b>43</b>
<b>T.M. Szhenova, O.V. Nesterova, O.I. Admakin, A.A. Matyushin, A.A. Filippova</b>	

УДК 615.22:616.12-092.9

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ И АНТИФИБРИЛЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АРИЛАМИДОВ АЗАЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**И.П. Рудакова**, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь

**Д.В. Калинин**, канд. фарм. наук, ассистент кафедры органической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, [permt@pfa.ru](mailto:permt@pfa.ru)

**Б.Я. Сыропятов**, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь

Проведено изучение аритмий, вызванных внутривенным введением животным раствором хлорида кальция, внутривенным введением строфантина и внутривенным введением адреналина. Для изучения антифибрилляторной активности опыты проводились на модели острой коронарной окклюзии у крыс. Новое соединение К-23 проявило выраженный антиаритмический эффект, который в 2,5 раза превышал активность лидокаина при хлоридкальциевой аритмии, не предупреждая при этом аритмии, вызванной введением строфантина и адреналина. Применение этого соединения позволило исключить вероятность возникновения фибрилляции желудочков сердца при окклюзии коронарной артерии и статистически значимо ( $p = 0,05$ ) по сравнению с контрольными результатами снизить смертность.

**Ключевые слова:** аритмия, фибрилляция, острая коронарная окклюзия, лидокаин

Нарушения сердечного ритма сопровождают многие заболевания сердечно-сосудистой системы. Среди причин аритмии в первую очередь следует назвать стенокардию, инфаркт миокарда. В острой стадии инфаркта миокарда

у 90–100% больных отмечаются разнообразные расстройства ритма, которые нередко заканчиваются тяжелой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. При этом чрезвычайно возрастает риск внезапной смерти больных вне стационара, где эффективность реанимационных мероприятий значительно ниже, чем в условиях клиники [1]. Механизмы развития аритмий различны, поэтому для их лечения необходимы лекарственные средства с широким спектром антиаритмического действия. В связи с этим совершенствование фармакологических методов устранения и предупреждения аритмий является важным направлением в борьбе с расстройствами ритма сердца [2].

**Цель работы:** настоящее исследование проведено с целью изучения антиаритмической активности нового соединения К-23, относящегося к производным ариламинов азациклоалканкарбонных кислот, синтезированного на кафедре органической химии Пермской фармацевтической академии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Острую токсичность соединений определяли на белых мышах массой 18–24 г при внутривенном способе введения. Среднесмертельную

дозу определяли по Прозоровскому [3]. Скрининговую оценку антиаритмической активности проводили на белых мышах массой 18–24 г на модели аритмии, вызванной 3% раствором хлорида кальция, введенным внутривенно в дозе 280 мг/кг [4]. Исследуемые вещества вводили за 2 мин. до воспроизведения аритмии, их активность оценивали по способности предупредить смертельные нарушения сердечного ритма. Эффективную антиаритмическую дозу определяли экспресс-методом [3].

Для изучения антифибрилляторной активности опыты проводили на 30 нелинейных крысах, которые были разделены на три группы. Животным первой группы ( $n = 10$ ) вводили исследуемое соединение, крысам второй группы ( $n = 10$ ) вводили препарат сравнения, третья группа ( $n = 10$ ) включала интактных животных. Исследуемое соединение и препарат сравнения, в качестве которого использовался лидокаин, вводили внутривенно в эффективных противоритмических дозах. Исследование проводилось на модели острой коронарной окклюзии (ОКО) [5]. На первом этапе эксперимента в грудную клетку наркотизированной крысы вживлялось окклюдированное устройство, представляющее собой полиэтиленовую трубку с проведенной через нее лигатурой. Лигатуру проводили через миокард под нисходящей коронарной артерией, что позволяло производить окклюзию коронарных сосудов при натяжении одного из концов нити. Через 5–7 дней после операции производили окклюзию у бодрствующих животных. На протяжении всего опыта, то есть до восстановления синусового ритма или момента гибели крысы, регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. Учитывали частоту развития фибрилляции желудочков (ФЖ) и смертность. Препараты вводили за 3 мин. до окклюзии.

Для оценки спектра активности были выбраны модели с использованием химических веществ (строфантина, адреналина), аритмогенное действие которых связано с влиянием

на мембрану кардиомиоцитов, чтобы иметь возможность сделать предположение о возможном механизме действия нового вещества.

Исследование на моделях строфантиновой и адреналиновой аритмии проводили на 30 нелинейных белых мышах, разделенных на группы: первая группа ( $n = 10$ ) включала животных, которым вводили исследуемое соединение, мышам второй группы ( $n = 10$ ) вводили препарат сравнения (лидокаин), третья группа ( $n = 10$ ) состояла из интактных животных. Строфантин вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг через 2 мин. после внутривенного введения исследуемого вещества в дозе, равной  $ED_{50}$  [6]. Учитывали частоту гибели животных и продолжительность жизни.

Раствор адреналина в дозе 100 мкг/кг вводили мышам в хвостовую вену и регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении [7]. Через 1–2 мин. у животных развивалась фибрилляция желудочков сердца. ЭКГ регистрировали через 1, 2, 3, 5, 10, 20 мин. после введения адреналина. Изучаемое соединение вводили в эффективной дозе внутривенно за 1–2 мин. до введения адреналина. Эффективность изучаемого вещества оценивали по его способности предотвращать нарушения сердечного ритма и гибели животных от фибрилляции.

Кроме того, для исследования активности соединений была использована адреналиновая модель аритмии у бодрствующих кроликов ( $n = 6$ ). В краевую вену уха вводили тестирующую дозу адреналина (15 мкг/кг) для оценки реакции сердца, которую регистрировали с помощью ЭКГ во II стандартном отведении. После восстановления сердечного ритма внутривенно вводили исследуемое соединение в дозе, равной  $ED_{50}$ , а через 3 мин. – вновь тестирующую дозу адреналина [7]. Антиаритмическую эффективность оценивали по продолжительности аритмии.

Во время исследования строго соблюдались этические и правовые требования, касающиеся обращения с лабораторными животными. Исследование было одобрено этическим комитетом (протокол №45 от 20.05.2015 г.).

Результаты экспериментов обрабатывались статистически с использованием критерия Стьюдента с применением программы «STAT – Статистика». Разница сравниваемых средних считалась статистически значимой, если показатель  $P < 0,05$  [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование соединений в ряду ариламидов азациклоалканкарбоновых кислот позволило выявить ряд веществ, обладающих невысокой токсичностью и выраженной антиаритмической активностью на модели хлорид-кальциевой аритмии.

Для дальнейшего исследования было выбрано вещество К-23, проявившее наибольшую активность. Его  $LD_{50}$  составила 43,5 мг/кг, а эффективная антиаритмическая доза ( $ЭД_{50}$ ) – 3,2 мг/кг, т.е., антиаритмический индекс ( $LD_{50}/ЭД_{50}$ ) оказался равен 13,6, в то время как у препарата сравнения лидокаина он находится на уровне 5,1.

Данные, полученные в результате опытов по изучению течения острой коронарной окклюзии у бодрствующих крыс, отражены в табл. 1.

При сравнении контрольных опытов и опытов с применением изучавшихся веществ об-

наружено, что возникавшая на фоне окклюзии аритмия не всегда переходила в фибрилляцию.

В контроле нарушение ритма наблюдалось в 87% опытов, фибрилляция развивалась у 66% животных и у большинства крыс заканчивалась летально (53%). На ЭКГ отмечалось резкое смещение сегмента ST, чаще вверх от изоэлектрической линии уже в первые секунды окклюзии, затем следовало некоторое уменьшение этого смещения и вновь подъем, после чего развивалось нарушение ритма вплоть до фибрилляции.

При внутривенном введении лидокаина аритмии регистрировались в 50% случаев, то есть статистически значимого снижения частоты их возникновения по сравнению с контролем не отмечалось. При этом только у 30% животных наблюдались вспышки фибрилляции желудочков, что оказалось значительно меньше, чем в контрольных опытах.

Более выраженный эффект был обнаружен при введении соединения К-23. Аритмии развивались в 62,5% опытов, что практически мало отличалось от результатов в контроле, кроме того, частота их возникновения несколько превышала результат, полученный в опытах с использованием лидокаина. Однако фибрилляция желудочков в опытах с исследуемым веществом вообще не развивалась, что отличало данное соединение не только

Таблица 1

### ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ К-34 НА ТЕЧЕНИЕ ОКО У БОДРСТВУЮЩИХ КРЫС

Соединение	Кол-во животных в группе	Доза, мг/кг ( $ЭД_{50}$ )	Частота аритмии, %	Частота ФЖ, %	Гибель, %
Контроль	10	–	87,0	66,0	53,0
К-23	10	3,2	62,5 $p > 0,05$ $p' > 0,05$	0 $p < 0,01$ $p' < 0,05$	12,5 $p = 0,05$ $p' > 0,05$
Лидокаин	10	7,7	50,0 $p > 0,05$	30,0 $p = 0,05$	0 $p < 0,01$

Примечания:  $p$  – статистическая значимость различий по сравнению с контролем,  $p'$  – статистическая значимость различий по сравнению с лидокаином



Таблица 2

**АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЯ К-23 В УСЛОВИЯХ АРИТМИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВВЕДЕНИЕМ АРИТМОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ БЕЛЫМ МЫШАМ**

Соединение	Хлоридкальциевая аритмия			Строфантиновая аритмия		Адреналиновая аритмия
	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг	АИ (ЛД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub> )	Продолжительность жизни, мин.	Гибель, %	Гибель, %
Контроль (n = 10)	–	–	–	19,0 ± 1,0	62	70
К-23 (n = 10)	43,5 (32,0 ± 60,0)	3,2 (2,8 ± 3,8)	13,6	17,2 ± 3,5	50	50
Лидокаин (n = 10)	39,3 (34,2 ± 44,5)	7,7 (5,9 ± 9,4)	5,1	17,5 ± 1,5	20	50

Примечание: n – число животных в группе

от контрольных результатов, но и от экспериментального действия лидокаина.

В опытах с введением животным и соединения К-23, и лидокаина смертность на фоне окклюзии коронарной артерии у бодрствующих крыс была меньше, чем в контроле.

Результаты исследования антиаритмической активности соединения на моделях аритмии, вызванной введением химических веществ, представлены в табл. 2.

Установлено, что после внутривенного введения белым мышам строфантина у всех животных возникало нарушение ритма сердца. В контрольной серии опытов гибель на фоне развившейся аритмии наступала в 62% случаев. Введение соединения К-23 не обеспечивало уменьшения смертности животных в условиях экспериментальной аритмии, тогда как использование лидокаина снижало смертность до 20%, что было меньше по сравнению с контролем.

Кроме того, изучаемое соединение, так же как лидокаин, не предупреждало расстройства ритма, вызванного внутривенным введением адреналина. Из результатов эксперимента следует, что при создании аритмии, вызванной вве-

дением адреналина мелким животным, в контрольной серии гибель мышей наблюдалась в 70% случаев. Внутривенное введение исследуемого соединения в дозе, равной ЭД<sub>50</sub>, также не предупреждало гибель животных, которая регистрировалась в 50% случаев, что не отличалось от эффекта препарата сравнения. Вещество К-23 не предупреждало также и расстройства ритма сердца, вызванного внутривенным введением адреналина бодрствующим кроликам.

**ВЫВОДЫ**

1. Исследуемое соединение К-23 проявило выраженный антиаритмический эффект, выявленный на модели хлоридкальциевой аритмии.
2. Соединение не показало активности на моделях строфантиновой и адреналиновой аритмии, что дает возможность предполагать у него наличие способности подавлять повышенный автоматизм эктопических участков миокарда за счет блокады медленного тока ионов натрия в кардиомиоцитах, и исключить способность блокировать адренорецепторы или медленные кальциевые каналы.

3. Применение соединения К-23 позволило исключить риск возникновения фибрилляции желудочков при окклюзии коронарной артерии и значительно снизить вероятность внезапной смерти животных.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ключев В.М., Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г. Ишемическая болезнь сердца. – М.: Медицина, 2004. – 360 с.
2. Патопфизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилли – Пер. с англ. – 3-е изд., испр. и перераб. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 672 с.
3. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 497–502.
4. Горбунова В.В., Горбунов Н.П. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоридкальциевой аритмии у мышей // Фармакология и токсикология. – 1983. – № 3. – С. 48–50.
5. Lepran J., Koltai M., Szeceres L. Effect of non-steroid antiinflammatory drugs in experimental myocardial infarction in rats // European J. Pharmacol. – 1981. – V. 69. – P. 235–238.
6. Каверина Н.В., Сенова З.П. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве средств для профилактики и лечения нарушений ритма сердца // Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. – М.: ФК МЗ СССР, 1982. – Ч. 4. – С. 95–106.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
8. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Ленинград, 1963. – 152 с.

---



---

## RESEARCH OF ANTIARRHYTHMIC AND ANTIFIBRILLATORY ACTIVITY OF NEW DERIVATIVE OF ARILAMIDS OF AZACYCLOALCANCARBONIC ACIDS

**I.P. Rudakova, D.V. Kalinin, B.Ya. Syropyatov**

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm

*Research objective was studying of antiarrhythmic and antifibrillatory activity of the new products of organic synthesis. Studying was carried out on models of the arrhythmias caused by intravenous administration to animals of solution of chloride of calcium, intravenous administration of strophanthin and intravenous administration of adrenaline. For the study of antifibrillatory activity tests carried out on the model of sharp coronal occlusion for rats. New connection of K-23 showed the expressed antiarrhythmic effect which at 2,5 times exceeded activity of lidocaine at arrhythmia, caused by introduction chloride of calcium, without warning thus the arrhythmia caused by introduction of strophanthin and adrenaline. Application of this connection allowed to eliminate probability of emergence of fibrillation of ventricles of heart at occlusion of a coronary artery and is reliable ( $p = 0,05$ ) in comparison with control results to reduce mortality.*

**Keywords:** arrhythmia, fibrillation, sharp coronal occlusion, lidocaine

УДК 615.322:582.893.6:582.374.2:582.998.2:582.912.46

## ИЗУЧЕНИЕ СТАДИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА НА ОСНОВЕ СБОРА УРОЛИТИЧЕСКОГО

**О.А. Смыслова**, аспирант кафедры фармации Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва, [smysolga@rambler.ru](mailto:smysolga@rambler.ru)

**А.А. Маркарян**, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармации Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

**О.В. Евдокимова**, доктор фарм. наук, доцент кафедры фармации Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

**Т.Ю. Глазкова**, канд. техн. наук, доцент кафедры фармации Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

Изучены различные факторы, влияющие на стадию экстрагирования при получении сухого экстракта на основе сбора уролитического: состав и характер экстрагента, соотношение сырья и экстрагента, измельченность сбора, температурный режим, длительность и кратность числа экстракций. Установлены оптимальные технологические параметры процесса экстрагирования уролитического сбора на основе листьев *Vaccinium vitis-idaea* (L.), травы *Equisetum arvense* (L.), корней *Arctium lappa* (L.), плодов *Anethum graveolens* (L.), травы *Artemisia vulgaris* (L.): экстрагент – 50% спирт этиловый, его соотношение к количеству сырья – 1 : 5, температурный режим – 60°C, измельченность сбора – 2 мм, трехкратная экстракция сырья в течение 2 часов.

**Ключевые слова:** сухой экстракт, экстрагирование, мочекаменная болезнь, лекарственный сбор

Одним из перспективных направлений фармацевтического производства является создание экстракционных лекарственных средств (ЛС) на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС). Технологии получения экстракционных ЛС являются достаточно известными. Однако когда речь идет об использовании новых многокомпонентных растительных средств, то эти технологии требуют индивидуальных подходов и разработок, обеспечивающих максимальный выход биологически активных веществ (БАВ). При этом особенно важен правильный выбор оптимального экстрагента, условий экстракции, сушки и показателей стандартизации [1,2].

Наиболее рациональным видом экстрактов являются сухие экстракты. Сухие экстракты представляют собой концентрированные извлечения, в том числе из лекарственного ЛРС. По внешнему виду это сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%. К преимуществам сухих экстрактов относятся удобство применения, возможность более точного дозирования

и расширение ассортимента лекарственных форм на основе ЛРС [3]. Поэтому перспективным направлением является производство сухих экстрактов, служащих фармацевтической субстанцией для получения различных лекарственных форм, содержащих стандартизованный комплекс БАВ в естественном виде.

Сухой экстракт получали из многокомпонентного растительного сбора, состоящего из листьев брусники, травы хвоща полевого, корней лопуха, плодов укропа огородного, травы полыни обыкновенной.

При производстве сухих экстрактов основной технологической операцией является экстрагирование ЛРС. На процесс экстрагирования оказывает влияние ряд параметров, которые необходимо учитывать при выборе условий экстрагирования: характер экстрагента, измельченность сырья, соотношение сырья и экстрагента, температурный режим, кратность и длительность экстракции [4].

Цель настоящей работы – изучение влияния различных параметров на процесс экстрагирования при получении сухого экстракта на основе сбора, обладающего уролитической активностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся уролитический сбор, содержащий следующие виды ЛРС: листья брусники, траву хвоща полевого, корни лопуха, плоды укропа огородного, траву полыни обыкновенной.

Для выбора оптимальных параметров процесса экстрагирования был изучен выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов из исходного сбора [5]. Определение содержания экстрактивных веществ проводили по методике ГФ XI изд. вып. 1 [6], содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид – спектрофотометрическим методом [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения оптимальных условий экстрагирования сбора уролитического были изучены различные факторы: состав и характер экстрагента, соотношение сырья и экстрагента, измельченность сбора, температурный режим, длительность и кратность числа экстракций.

Экстрагент влияет на скорость, полноту и качество экстрагирования БАВ из растительного материала. В качестве экстрагентов были использованы вода и спирт этиловый различной концентрации. Данные приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, содержание суммы флавоноидов и экстрактивных веществ в извлечениях сбора 50% спиртом достигает максимальных значений, поэтому в дальнейших исследованиях в качестве экстрагента выбран 50% спирт.

Измельченность растительного материала, как известно, является важным фактором

Таблица 1

### СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ СБОРА УРОЛИТИЧЕСКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ЭКСТРАГЕНТА

Тип экстрагента	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид, %
Вода	13,36	0,28
20% спирт	14,98	0,38
30% спирт	16,38	0,41
40% спирт	18,56	0,45
50% спирт	21,67	0,48
60% спирт	17,94	0,46
70% спирт	16,26	0,44
80% спирт	15,98	0,41
96% спирт	13,27	0,34

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ УРОЛИТИЧЕСКОГО СБОРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ**

Степень измельчения, мм	Содержание суммы экстрактивных веществ, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид, %
1	10,12	0,13
2	24,79	0,47
3	24,15	0,45
5	20,31	0,38
7	18,78	0,21

повышения выхода действующих веществ и интенсификации процесса экстрагирования. Согласно экспериментальным данным (табл. 2) нами выбрана измельченность для сбора 2 мм, которая обеспечивает максимальный выход суммы экстрактивных веществ и суммы флавоноидов.

Следующим этапом было определение влияния соотношения сырья и экстрагента на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов (табл. 3).

Таблица 3

**СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ СБОРА УРОЛИТИЧЕСКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СООТНОШЕНИЯ «СЫРЬЕ : ЭКСТРАГЕНТ»**

Соотношение «сырье : экстрагент»	Содержание суммы экстрактивных веществ, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид, %
1 : 5	24,18	0,49
1 : 10	24,03	0,48
1 : 15	23,98	0,48

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оптимальным соотношением сырья и экстрагента является 1 : 5.

С целью определения влияния температуры на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов было изучено 7 температурных режимов (табл. 4).

Показано, что с увеличением температуры повышается выход БАВ и выбрана оптимальная температура экстракции 60°C. При температуре выше 60°C содержание извлекаемых веществ увеличивается незначительно, однако имеет место увеличение энергозатрат, что делает процесс нецелесообразным.

С целью установления продолжительности и кратности числа экстракций изучено время достижения равновесной концентрации. Для этого к навескам по 5,0 г (точная навеска) сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 2 мм, прибавляли 50% спирт в соотношении 1 : 5 и настаивали в течение 1 ч, затем нагревали на водяной бане при температуре 60°C

Таблица 4

**СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ СБОРА УРОЛИТИЧЕСКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА ЭКСТРАКЦИИ**

Температура, °C	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид, %
20	11,37	0,26
40	11,64	0,37
50	24,15	0,47
60	24,28	0,48
70	24,39	0,48
80	24,41	0,49
90	24,43	0,49

**СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ  
В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ СБОРА УРОЛИТИЧЕСКОГО В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ВРЕМЕНИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ И КОЛИЧЕСТВА ЭКСТРАКЦИЙ**

Время экстракции, мин.	Содержание экстрактивных веществ, %			Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид, %		
	I	II	III	I	II	III
30	13,98	3,49	0,83	0,15	0,04	$0,10 \times 10^{-1}$
60	14,54	3,63	0,86	0,18	0,05	$0,11 \times 10^{-1}$
90	15,26	3,81	0,91	0,29	0,07	$0,17 \times 10^{-1}$
120	15,84	3,96	0,94	0,35	0,09	$0,21 \times 10^{-1}$
150	15,76	3,93	0,94	0,34	0,08	$0,20 \times 10^{-1}$
180	15,69	3,92	0,93	0,32	0,08	$0,19 \times 10^{-1}$

с обратным холодильником. Нагревание проводили 30 мин., 60 мин., 90 мин., 120 мин., 150 мин., 180 мин. По истечении времени извлечения охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и определяли содержание экстрактивных веществ и суммы флавоноидов.

Экстракцию повторяли трижды, заливая сырье новой порцией экстрагента в количестве, равном слитому извлечению. Полученные данные приведены в табл. 5.

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что оптимальными условиями экстракции являются: время – 120 мин., кратность – 3. При этом во время I стадии экстракции выделяется 75–80% от общего количества извлекаемых веществ, при II – 15–20%, при III – до 5%.

### ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований установлены оптимальные параметры экстрагирования сбора уролитического на основе листьев *Vaccinium vitis-idaea* (L.), травы

*Equisetum arvense* (L.), корней *Arctium lappa* (L.), плодов *Anethum graveolens* (L.), травы *Artemisia vulgaris* (L.): экстрагент – 50% спирт, соотношение сырья и экстрагента – 1 : 5, температурный режим – 60°C, измельченность сбора – 2 мм, трехкратная экстракция сырья в течение 60 мин.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дубашинская Н.В., Хишова О.М., Шимко О.М. Характеристика способов получения экстрактов и их стандартизация (часть II) // Вестник фармации. – 2007. – № 2 (36). – С. 70–79.
2. Шепелева Н.В., Охотникова В.Ф. Некоторые особенности изготовления готовых лекарственных средств из сухих экстрактов // Химия, технология, медицина. – М.: Труды ВИЛАР. – 2000. – С. 168–170.
3. Самылина И.А., Блинова О.А., Кумышева Л.А., Марченко С.Д., Иванов А.И. Перспективы создания сухих экстрактов // Фармация. – 2006. – № 2. – С. 43–46.

4. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
5. Сорокина А.А., Рудакова И.П., Самылина И.А. Системный подход к анализу лекарственного растительного сырья, используемого для изготовления водных извлечений // Сеченовский вестник. – 2014. – № 1 (15). – С. 105–106.
6. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. – М.: Медицина, 1987, вып. 1. – С. 295.
7. Смыслова О.А., Маркарян А.А., Евдокимова О.В., Глазкова И.Ю. Количественное определение флавоноидов в комплексном растительном средстве с уrolитической активностью // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2015. – № 3(8). – С. 54–59.

---

---

## STUDY OF THE EXTRACTION PROCESS IN THE PREPARATION OF DRY EXTRACT BASED ON THE UROLITHIC COLLECTION

**O.A. Smyslova, A.A. Markaryan, O.V. Evdokimova, T.Yu. Glazkova**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

*We studied the various factors affecting the extraction process in the preparation of dry extract based on the urolithic collection: the composition and the nature of extracting agent, its relationship with the amount of raw materials, the degree of grindability of raw materials, temperature, duration and frequency of extractions. The optimal technological parameters of the extraction process of the urolithic collection based on leaves of *Vaccinium vitis-idaea* (L.), herb of *Equisetum arvense* (L.), roots of *Arctium lappa* (L.), fruits of *Anethum graveolens* (L.) herb of *Artemisia vulgaris* (L.) were established: extragent – 50% ethyl alcohol, its relationship with the amount of raw materials – 1:5, temperature – 60°C, the degree of grindability of raw materials – 2 mm, three-fold extraction of raw materials for 2 hours.*

**Keywords:** dry extract, extraction process, urolithiasis, medicinal tea

УДК 615.322:633.833:546.06:543.421

## МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОРЫ КОРИЧНИКА

**Е.В. Ненелева**, соискатель кафедры фармации Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» г. Москва

**О.В. Евдокимова**, доктор фарм. наук, доцент кафедры фармации Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

Представлены результаты определения макро- и микроэлементного состава коры Коричника цейлонского и китайского. Анализ элементного состава проводился методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с электротермической атомизацией. В коре Коричника цейлонского установлено 15 элементов, из которых 3 макроэлемента и 12 микроэлементов. В коре Коричника китайского определены 13 элементов, из которых 3 макроэлемента и 10 микроэлементов. Концентрация тяжелых металлов и мышьяка в коре Коричника цейлонского и коре Коричника китайского не превышает предельно допустимого содержания для лекарственного растительного сырья.

**Ключевые слова:** Коричник цейлонский, Коричник китайский, макроэлементы, микроэлементы, атомно-абсорбционная спектрофотометрия

Кора Коричника широко используется в научной медицине многих стран. Монографии на кору Коричника цейлонского представлены в Европейской [1], Британской [2], Испанской [3] и Украинской [4] фармакопеех, а монографии на кору Коричника китайского приведены в Японской [5] и Китайской [6] фармакопеех. Сегодня в России кору Коричника

(корицы) используют только в качестве пряности, которую согласно ГОСТ 29049-91 «Пряности. Корица. Технические условия» можно получить от 4 видов коричневого дерева, в том числе от Коричника цейлонского и от Коричника китайского.

Ранее проведенные нами исследования позволили установить, что кора Коричника представляет значительный интерес для дальнейшего изучения и использования в отечественной медицине как источника ценных биологически активных веществ [7–11]. Однако нет достаточно полных сведений о содержании в коре Коричника элементного состава.

Целью нашей работы являлось определение содержания макро- и микроэлементов в коре Коричника цейлонского и в коре Коричника китайского.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили промышленные серии коры Коричника (корицы), соответствующие требованиям ГОСТ 29049-91 «Пряности. Корица. Технические условия».

Концентрации макро- и микроэлементов в сырье определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре ААС КВАНТ-Z.ЭТА с электротермической атомизацией, оборудованном соответствующими лампами с полым



Таблица 1

**УСЛОВИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ МЕТОДОМ ААС**

Элемент	Длина волны, нм	Диапазон определения, мкг/мл
Мышьяк (As)	193,7	10–30
Магний (Mg)	202,5	10–30
Цинк (Zn)	213,9 и 307,6	20–80
Кадмий (Cd)	228,8	0,25–1,0
Ртуть (Hg)	253,7	10–30
Марганец (Mn)	279,5	1000–4000
Свинец (Pb)	283,3	10–30
Молибден (Mo)	313,3	2–12
Ванадий (V)	318,5	50–150
Медь (Cu)	324,8	20–60
Натрий (Na)	330,3	0,5–2,0
Никель (Ni)	352,5	50–200
Хром (Cr)	357,9	20–60
Железо (Fe)	372	10–30
Калий (K)	404,4	2–8

катодом в качестве источника излучения, при длине волны, специфической для каждого элемента (табл. 1). Для обработки данных использовали программное обеспечение Quant Zeeman for Windows.

Для проведения анализа сырья измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 1 мм. Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в фарфоровый тигель, тигель переносили на электроплитку. Осторожно высушивали и, постепенно увеличивая нагрев, выдерживали на плитке до начала обугливания. Тигли с высушенными пробами помещали в холодную электропечь. Постепенно повышая температуру до 450°C, проводили минерализацию до получения серой золы. После озоления тигли охлаждали до комнатной температуры, золу смачивали водой и 1 мл раствора азотной кислоты

(1 : 1), выпаривали досуха на электроплитке со слабым нагревом и снова помещали пробы в электропечь, постепенно доводя температуру до 300°C и выдерживая в течение 30 мин. Минерализацию считали законченной, когда зола становилась белого или слегка окрашенного цвета без обугленных частиц. При наличии обугленных частиц повторяли обработку золы раствором азотной кислоты (1 : 1) или водой и снова доозоляли. Полученную золу растворяли при нагревании в растворе азотной кислоты (1 : 1) из расчета 5 мл кислоты на навеску. Раствор выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 20 мл 1% азотной или хлористоводородной кислоты. При неполном растворении золы полученный азотнокислый раствор с осадком выпаривали досуха, растворяли в 10 мл хлористоводородной кислоты (1 : 1) и упаривали до влажных солей. Полученные

соли растворяли в 20 мл 1% хлористоводородной кислоты. Раствор фильтровали через промытый растворителем фильтр в мерную колбу вместимостью 25 мл, осадок на фильтре промывали, доводя до метки тем же растворителем, перемешивали. Параллельно готовили 2 контрольных (холостых) опыта для установления чистоты реактивов и посуды, добавляя в тигель все реактивы и точно повторяя все условия (количество реактивов, температуру, время нагрева), в которых выполняли минерализацию пробы, но без навески пробы.

Параллельно измеряли сигнал растворов стандартных образцов (СО) соответствующих элементов с известной концентрацией.

Приготовление растворов СО осуществляли путем разбавления водой стандартных растворов до требуемых значений, согласно диапазону определения (табл. 1).

Содержание ( $X$ ) элемента в сырье в мкг/г вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(C_n - C_x) \cdot V \cdot A}{a},$$

где:  $C_n$  – концентрация элемента в исследуемом растворе, рассчитанная программой, с учетом концентрации стандартного раствора, мкг/мл;  $C_x$  – концентрация элемента в растворе «холостой» пробы, рассчитанная программой,

Таблица 2

### СОДЕРЖАНИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КОРЕ КОРИЧНИКА

Элемент	Содержание, мкг/г	
	Кора Коричника цейлонского	Кора Коричника китайского
<b>Макроэлементы</b>		
Калий (K) *	15615,60 ± 3123,10	7442,75 ± 1488,50
Магний (Mg) *	664,87 ± 132,97	407,20 ± 81,40
Натрий (Na) *	433,30 ± 86,70	32,20 ± 6,40
<b>Микроэлементы</b>		
Железо (Fe) *	50,80 ± 10,20	20,80 ± 4,16
Марганец (Mn) *	35,14 ± 7,03	166,20 ± 33,24
Медь (Cu) *	2,98 ± 0,60	0,45 ± 0,09
Молибден (Mo) *	0,40 ± 0,08	0,15 ± 0,03
Цинк (Zn) *	7,40 ± 1,80	2,40 ± 0,60
Никель (Ni) **	0,21 ± 0,04	не обнаружен
Ванадий (V) **	0,28 ± 0,06	0,28 ± 0,05
Хром (Cr) **	0,19 ± 0,04	не обнаружен
Кадмий (Cd)	0,10 ± 0,02	0,19 ± 0,04
Ртуть (Hg)	0,0094 ± 0,0019	0,0047 ± 0,0009
Свинец (Pb)	0,12 ± 0,02	0,20 ± 0,04
Мышьяк (As)	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,02

\* – эссенциальные элементы

\*\* – условно-эссенциальные элементы

с учетом концентрации стандартного раствора, мкг/мл;  $a$  – навеска сырья, г;  $V$  – объем раствора пробы, полученный после пробоподготовки, мл;  $A$  – коэффициент разбавления.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения минерального состава коры Коричника цейлонского и коры Коричника китайского представлены в табл. 2.

Установлено, что в состав макроэлементов изучаемых кор входят К, Mg и Na. В коре Коричника цейлонского содержится калия более чем в 2 раза больше по сравнению с корой Коричника китайского. Кроме того, кора Коричника цейлонского содержит натрия на порядок больше по сравнению с корой Коричника китайского. Показано, что концентрации макроэлементов в коре Коричника цейлонского и коре Коричника китайского убывают одинаково в следующем порядке:  $K > Mg > Na$ .

Установлено, что концентрации эссенциальных микроэлементов в коре Коричника цейлонского убывают в следующем порядке:  $Zn > Fe > Mn > Cu > Mo$ , а условно-эссенциальных –  $Cr > Ni > V$ . Концентрации эссенциальных микроэлементов в коре Коричника китайского убывают в следующем порядке:  $Fe > Zn > Mn > Cu > Mo$ , а из условно-эссенциальных элементов был обнаружен только ванадий.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание кадмия, ртути, свинца и мышьяка в изучаемых корах Коричника не превышает допустимых уровней [12].

## ВЫВОДЫ

1. Изучено содержание макро- и микроэлементов в коре Коричника цейлонского и коре Коричника китайского. В коре Коричника цейлонского установлено 15 элементов, из которых 3 макроэлемента и 12 микроэлементов.

В коре Коричника китайского определены 13 элементов, из которых 3 макроэлемента и 10 микроэлементов.

2. Концентрации тяжелых металлов и мышьяка в коре Коричника цейлонского и коре Коричника китайского не превышают предельно допустимых содержаний для лекарственного растительного сырья.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *European Pharmacopoeia. Seventh Edition. Vol. 1, Vol. 2, Supplement 7.1–7.8 // EDQM, 2011–2012.*
2. *British Pharmacopoeia. Vol. 1–4 // British Pharmacopoeia Commission, 2009, pp: 10952.*
3. *Real Farmacopea Española, 2 Edition, Supplement 2.1–2.2, 2002–2003, pp: 742.*
4. *Государственная фармакопея Украины. Дополнения 1.0–1.4 // Харьков: Научно-экспертный фармакопейный центр. 2012 г.*
5. *The Japanese Pharmacopoeia. Sixteenth Edition // Pharmaceuticals and medical devices agency, 2011, pp: 2320.*
6. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China. V. 1, V. 2 // Beijing: China Medical Science Press, 2010, pp: 2970.*
7. *Ненелева Е.В., Евдокимова О.В. Кора корицы: анализ фенольных соединений // Фармация. – № 7. – 2014. – С. 19–21.*
8. *Ненелева Е.В., Евдокимова О.В. Содержание водорастворимых веществ в двух видах Коричника // Журнал «Международный научный институт Educatio». – № 3 (10) – 2015. – С. 9–10.*
9. *Ненелева Е.В., Евдокимова О.В. Сравнительный анализ состава свободных сахаров и органических кислот коры *Cinnatotum zeylanicum* Blume и коры *Cinnatotum cassia* (L.) C. Presl // Журнал «Сеченовский вестник». – № 1 (15). – 2014 – С. 136–137.*
10. *Ненелева Е.В., Евдокимова О.В. Оценка содержания полифенолов в коре Коричника*

цейлонского // Журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств». – № 3 (8). – 2015 – С. 44–47.

11. Evdokimova O.V., Neneleva E.V., Tarrab I., Glazkova I.Y. Comparison of Lipophilic Substances of the Bark of Chinese (*Cinnamomum cassia* (L.) C. Presl.) and Ceylon Cinnamon (*Cinnamomum*

*zeylanicum* Blume) // *World Applied Sciences Journal*, 27 (1): 70–73, 2013.

12. ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

## MACRO- AND MICROELEMENT COMPOSITION OF THE BARK OF THE CINNAMON TREE

**E.V. Neneleva, O.V. Evdokimova**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

*The article presents the results of determination of macro- and microelement composition of the bark of the cinnamon tree. Analysis of elemental composition was conducted by method of atomic-absorption spectrophotometry with electrothermal atomization. In the bark of the Ceylon cinnamon tree set of 15 elements, of which 3 object and 12 trace elements. In the bark of the Chinese cinnamon tree is defined by 13 elements, of which 3 object and 10 trace elements. The concentration of heavy metals and arsenic in the bark of the Ceylon cinnamon tree and the bark of the Chinese cinnamon tree does not exceed the maximum permissible contents for medicinal plants.*

**Keywords:** Ceylon cinnamon tree, Chinese cinnamon tree, macroelements, microelements, AAS

615.322:582.135.51

## ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА ИЗ ВИДОВ МОНАРДЫ, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В БАШКОРТОСТАНЕ

**Е.В. Красюк**, аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

**К.А. Пупыкина**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, [puropykinak@pochta.ru](mailto:puropykinak@pochta.ru)

Приведены сведения по изучению оптимальных условий определения эфирного масла в видах Монарды, интродуцированных в условиях Республики Башкортостан. Проведена сравнительная оценка содержания эфирного масла в траве различных видов Монарды, собранных в фазу цветения, и установлено, что максимальное количество накапливается в траве Монарды лимонной (2,1%) и Монарды двойчатой (1,6%).

**Ключевые слова:** виды Монарды, эфирное масло, оптимальные условия выделения.

Флора Республики Башкортостан богата и разнообразна, что обусловлено ее особым географическим расположением. Высокая антропогенная нагрузка на экосистему в Башкортостане требует особого внимания к вопросам охраны природной среды. Специализированной формой сохранения, увеличения ассортимента и запасов ценных растений является их интродукция. В последние годы возрос интерес к интродукции пряно-ароматических и эфиромасличных растений с целью расширения их сырьевой базы, так как они являются перспективными источниками биологически активных веществ. Семейство губоцветные (*Lamiaceae*) представлено очень большим количеством

эфиромасличных растений. Для нас представляло интерес изучение растений рода Монарда (*Monarda*), которые культивируются в Ботаническом саду Уфимского научного центра РАН [2]. Монарда (*Monarda*) – травянистое растение семейства губоцветных (*Lamiaceae*). Родина ее – Северная Америка и Мексика, где Монарда распространена местами очень широко, словно сорняк. Растения рода Монарда содержат разнообразные ценные биологически активные вещества: эфирные масла, каротиноиды, витамины В1, В2, аскорбиновую кислоту, флавоноиды, антоцианы, горечи, дубильные вещества, которые обуславливают различные лекарственные свойства растения. Монарда занимает одно из первых мест среди растений по своим бактерицидным свойствам, является перспективным эфиромасличным растением и обладает противовоспалительными, антибиотическими, антигельминтными, иммуномодулирующими свойствами. Бактерицидную активность растения связывают с содержанием большого количества тимола и карвакрола в эфирном масле. Монарда издавна используется как душистая и полезная пряность, улучшающая пищеварение. В Республике Башкортостан род Монарда представлен как интродуцируемое растение [3].

Целью настоящей работы является изучение и выбор оптимальных параметров

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ ВЛАЖНОСТИ В ОБРАЗЦАХ МОНАРДЫ**

№	Исследуемый объект	Влажность, % ( $X_{cp.} \pm \Delta X$ )
1	Монарда трубчатая ( <i>M. fistulosa</i> )	5,29 ± 0,18
2	Монарда двойчатая ( <i>M. didyma</i> )	5,40 ± 0,22
3	Монарда гибридная ( <i>M. hybrida</i> )	5,20 ± 0,13
4	Монарда лимонная ( <i>M. citriodora</i> )	5,22 ± 0,15

выделения эфирного масла из видов Монарды (*Monarda L.*), интродуцируемой в Республике Башкортостан.

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ПЕРЕГОНКИ НА ВЫХОД ЭФИРНОГО МАСЛА ИЗ ОБРАЗЦОВ МОНАРДЫ**

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве объектов исследования служили виды Монарды, интродуцируемые в Ботаническом саду-институте Уфимского научного центра РАН: Монарда трубчатая (*M. fistulosa*), Монарда двойчатая (*M. didyma*), Монарда гибридная (*M. hybrida*) и Монарда лимонная (*M. citriodora*). Образцы хранили в сухом, чистом, хорошо вентилируемом помещении без прямого попадания солнечных лучей.

Определение содержания эфирного масла в исследуемых образцах Монарды проводили по методу I Государственной фармакопеи XI издания путем его перегонки с водяным паром из растительного сырья [1]. Количественное содержание эфирного масла выражали в объемно-весовых процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье.

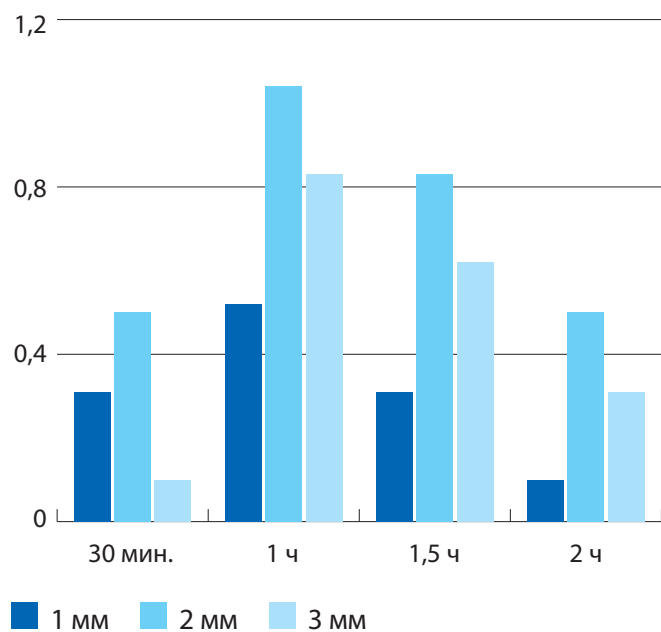
**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Числовые показатели качества сырья Монарды определяли в аналитических пробах образцов, изготовленных в лабораторных условиях в трех повторностях. Для расчета

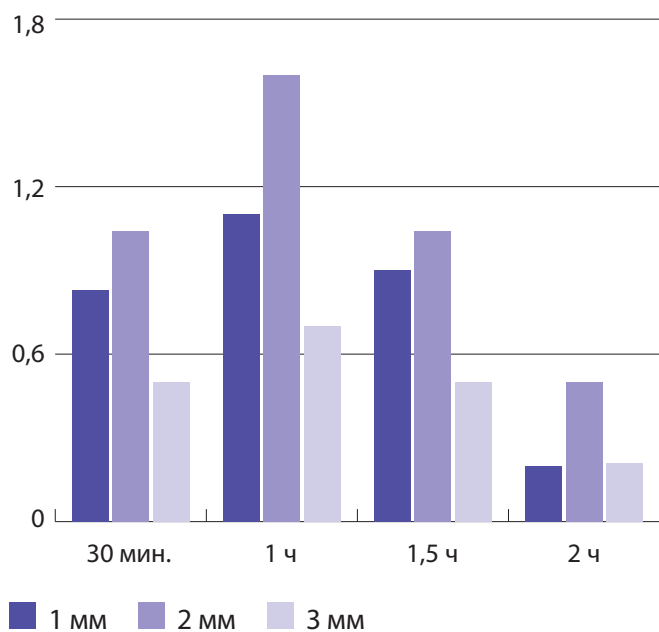
Степень измельченности, г	Выход эфирного масла, %			
	Время перегонки			
	30 мин.	1 ч	1,5 ч	2 ч
<b>М. трубчатая (<i>M. fistulosa</i>)</b>				
1 мм	0,31	0,52	0,31	0,1
2 мм	0,5	<b>1,04</b>	0,83	0,5
3 мм	0,1	0,83	0,62	0,31
<b>М. двойчатая (<i>M. didyma</i>)</b>				
1 мм	0,83	1,1	0,9	0,2
2 мм	1,04	<b>1,6</b>	1,04	0,5
3 мм	0,5	0,7	0,5	0,21
<b>М. гибридная (<i>M. hybrida</i>)</b>				
1 мм	0,1	0,1	0,1	–
2 мм	0,3	0,51	0,48	0,2
3 мм	0,1	0,31	0,31	0,1
<b>М. лимонная (<i>M. citriodora</i>)</b>				
1 мм	1,1	1,4	0,95	0,4
2 мм	1,6	<b>2,1</b>	1,9	1,06
3 мм	0,95	1,3	1,1	0,65

количественного содержания биологически активных веществ необходимо предварительно изучить показатели влажности, определение которых проводили по методике ГФ XI издания [1]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

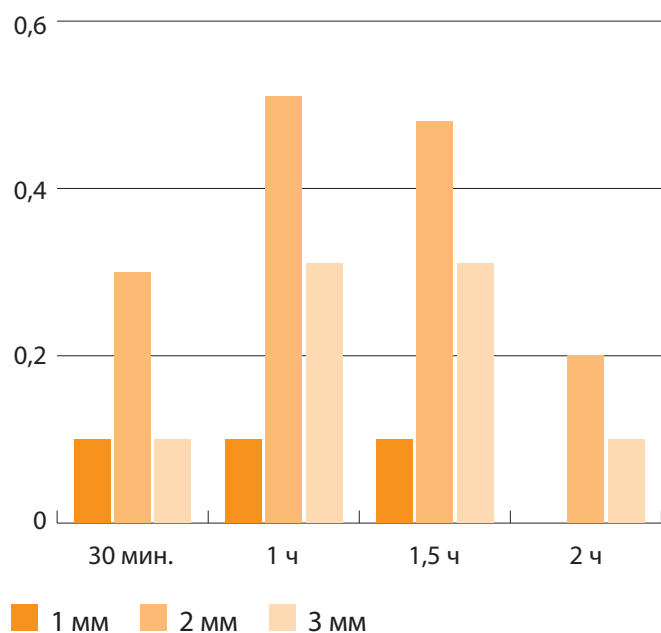
При определении содержания эфирного масла в исследуемых образцах Монарды были изучены различные условия количественного определения: навеска сырья, степень измельченности и время перегонки. Результаты исследования представлены в табл. 2 и на рис. 1.



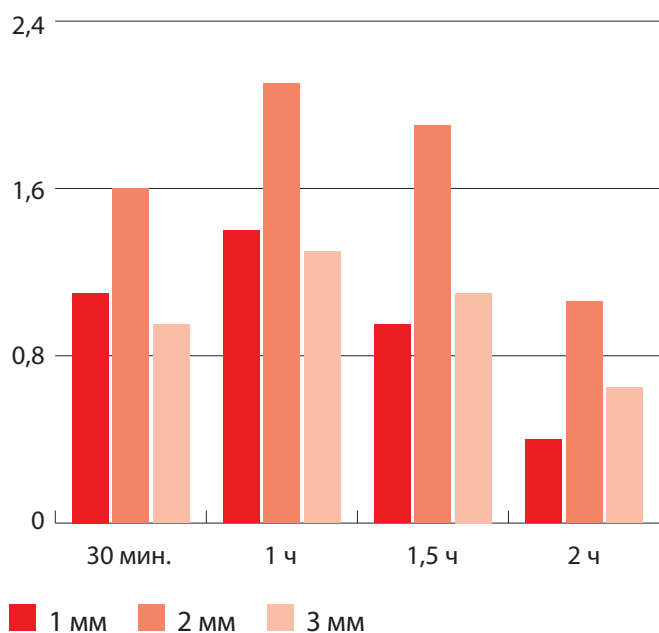
**Монарда трубчатая**



**Монарда двойчатая**



**Монарда гибридная**



**Монарда лимонная**

**РИС. 1.** Выход эфирного масла в зависимости от степени измельчения и времени перегонки

Таблица 3

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЗЦОВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ МОНАРДЫ**

Название образца	Органолептические показатели		Показатель преломления
	цвет	запах	
Монарда трубчатая ( <i>M. fistulosa</i> )	оранжевый	пряный, лимонно-карвакрольный не резкий	1,5030
Монарда двойчатая ( <i>M. didyma</i> )	красновато-желтый	пряный, мятно-тимольный резкий	1,4987
Монарда гибридная ( <i>M. hybrida</i> )	светло-коричневый	пряный, мятно-тимольный резкий	1,5033
Монарда лимонная ( <i>M. citriodora</i> )	красновато-коричневый	пряный, лимонно-карвакрольный не резкий	1,4983

При выборе параметров выделения эфирного масла из видов Монарды, интродуцируемой в Республике Башкортостан, было установлено, что оптимальным режимом для количественного определения эфирных масел в различных видах Монарды является: навеска – 10,0 г; измельченность сырья – 2 мм; время перегонки – 1 час. При данных условиях экстракции выделяется максимальный объем эфирного масла с характерными для него органолептическими свойствами.

Эфирные масла, полученные от различных видов Монарды, представляли собой прозрачные маслянистые жидкости от желтоватого до красновато-желтого цвета с приятным ароматным лимонно-карвакрольным или мятно-тимольным запахом. Для выделенных эфирных масел были определены органолептические характеристики и показатель преломления (табл. 3).

**ВЫВОДЫ**

Изучены параметры выделения эфирного масла из различных видов Монарды,

интродуцированной в Республике Башкортостан, и установлено, что оптимальными условиями являются навеска – 10,0 г; измельченность сырья – 2 мм; время перегонки – 1 час.

2. Среди изученных четырех видов Монарды – Монарды трубчатой (*M. fistulosa*), Монарды двойчатой (*M. didyma*), Монарды гибридной (*M. hybrida*) и Монарды лимонной (*M. citriodora*) наибольшее количество эфирного масла отмечалось в траве Монарды лимонной (2,1%) и траве Монарды двойчатой (1,6%), собранных в фазу цветения растения.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Определитель высших растений Башкирской АССР: сем. Brassicaceae – Asteraceae / АН СССР, Урал. отд-ние, Башк. науч. центр, Ин-т биологии; [Ю.Е. Алексеев и др.]; отв. ред. Е.В. Кучеров, А.А. Мулдашев. – М.: Наука, 1989. – 374 с.
3. «Химия растительного сырья». Алтайский край, АГУ 2000, № 3, с. 19–24.



## THE STUDY PARAMETER SEPARATIONS OF THE ESSENTIAL OLEA AETHERA IN TYPE MONARDAE, INTRODUCTION IN BASHKORTOSTAN

**E.V. Krazyuk, K.A. Pupykina**

*Bashkir State Medical University, Ufa*

*The article are brought information on study of the optimum conditions of the determination of the olea aethera in type Monarda, introductions in condition of the Republic Bashkortostan. The comparative estimation of the contents of the olea aethera is organized in herba different type Monarda, collected in phase of the blossom and is installed that maximum amount is accumulated in herba M. citriodora (2,1%) and M. didyma (1,6%).*

**Keywords:** types Monarda, olea aethera, optimum conditions of the separation

УДК 615.065: 615.15

## ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА УРОВНЕ РОЗНИЧНОГО ЗВЕНА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

**Е.Е. Лоскутова**, доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, [ekaterinaloskuttova@gmail.com](mailto:ekaterinaloskuttova@gmail.com)

**И.С. Аносов**, аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, [vankan4ik@gmail.com](mailto:vankan4ik@gmail.com)

*Несмотря на внедрение систем наблюдения за безопасностью лекарственных средств и международных стандартов качества, осложнения фармакотерапии до сих пор остаются важнейшими проблемами современного здравоохранения. В работе представлен взгляд на проблему потенциальных угроз лекарственных препаратов для общества в контексте концепции фармацевтической безопасности. Рассмотрены выявленные в результате исследования трудности в ее реализации на важнейшем этапе обращения лекарственных препаратов, а именно на этапе отпуска лекарственных препаратов потребителям.*

**Ключевые слова:** концепция фармацевтической безопасности, безопасность лекарственных препаратов, аптечные организации

### ВВЕДЕНИЕ

Проблемы безопасности, качества и эффективности лекарственных препаратов (ЛП) являются на сегодняшний день одними из ключевых в системе российского и мирового здравоохранения.

Внедрение в клиническую практику инновационных ЛП с высокой биологической

активностью, растущая сенсбилизация населения к биологически активным и химическим веществам, нерациональное использование лекарственных средств (ЛС), полипрагмазия, медицинские ошибки, присутствие на фармацевтическом рынке большого количества воспроизведенных ЛП, часть из которых не соответствует критериям качества, повысило риски развития нежелательных реакций (НР) при лекарственной терапии [1].

С целью предотвращения возможных угроз со стороны ЛП на сегодняшний день используются системы контроля качества, эффективности, безопасности на различных этапах жизненного цикла ЛП, которые разрабатываются как инструмент реализации государственной политики.

Так, совершенствование стандартов медицинской помощи, а также контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств является одной из главных задач в области здравоохранения, определенных Стратегией национальной безопасности РФ до 2020 г. [2]. Обеспечение безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов для медицинского применения входит в основные задачи Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ до 2025 г. [3]. Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 13.07.2015)

«Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015) введены требования для субъектов обращения ЛС по осуществлению мониторинга эффективности и безопасности ЛС, направленного на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛС [4].

Актуальность проблемы подтверждают также разработка и внедрение в практику нового законодательства, детализирующего и гармонизирующего процессы в области правил обращения ЛС и его контроля на территории РФ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Тем не менее несмотря на внедрение систем наблюдения за безопасностью ЛП и международных стандартов качества, осложнения фармакотерапии, развивающиеся в связи с неблагоприятными последствиями применения ЛП, до сих пор остаются важнейшими проблемами современного здравоохранения, существование которых обуславливает необходимость формирования комплексного подхода к их изучению. В последнее время в работах современных авторов данные проблемы рассматриваются в контексте обеспечения безопасности в процессе обращения лекарственных средств, и можно констатировать, что формируются различные взгляды на концепцию фармацевтической безопасности [5].

В нашей работе фармацевтическая безопасность (ФБ) рассматривается в рамках идеологии национальной безопасности страны и поэтому определяется как состояние защищенности личности, общества и государства от любых потенциальных угроз, которые могут представлять ЛП и другие товары аптечного ассортимента. В центре графической модели ФБ находятся ЛП, не представляющие угрозу для общества. Для эффективной организации взаимодействия в системе обеспечения ФБ необходимы соответствующие силы и средства. Под силами обеспечения пони-

маются организации, для которых актуальны вопросы ФБ: регуляторные органы; субъекты обращения ЛС; высшие, средние, специальные, профессиональные учебные заведения. К средствам обеспечения можно отнести технологии, а также технические, программные, правовые, организационные средства, включая информационные каналы, используемые в системе обеспечения ФБ. Среди основных принципов концепции ФБ используются: а) вовлеченность; б) информационная открытость; в) надлежащее взаимодействие; г) ответственность.

Однако современное состояние взаимодействия сил обеспечения ФБ, на наш взгляд, не является идеальным. Литературные данные свидетельствуют о том, что одним из самых уязвимых мест реализации концепции ФБ является розничное звено обращения ЛС. Отпуск ЛП из аптечных организаций является ключевым этапом цикла обращения ЛП. Недооценка роли специалистов аптечных организаций в обеспечении ФБ может приводить к возникновению серьезных неблагоприятных последствий применения ЛП.

Таким образом, наличие потенциальных проблем в реализации концепции ФБ на уровне аптечных организаций обусловило необходимость проведения исследования с целью выявления наиболее значимых аспектов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор первичного материала исследования осуществлялся методом анкетирования по специализированной анкете-опроснику для фармацевтических работников.

В исследовании приняли участие 156 специалистов государственных и частных аптечных организаций Москвы и Московской области.

В исследуемой выборке работники занимали должности заведующего аптекой,

заместителя заведующего аптекой, провизора, фармацевта и имели различный стаж работы в аптечных организациях. На основании ответов опрашиваемых была сформирована информационная база исследования.

Предложенный методический подход к исследованию ФБ в качестве одного из этапов включал изучение факторов обеспечения ФБ на уровне аптечных организаций. Эти факторы были обобщены в три группы: а) информирование о НР ЛП; б) надлежащий отпуск ЛП; в) своевременное изъятие из обращения недоброкачественной продукции.

Анализ сформированной информационной базы осуществлялся в статистическом пакете SPSS STATISTICS 21.0, а также при помощи сводных таблиц Microsoft Office Excel (МОЕ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный на предварительном этапе анализ частоты поступления в аптечные организации претензий пациентов (потребителей), касающихся негативного воздействия, качества, эффективности, подлинности ЛС, показал, что в исследуемые аптеки практически ежедневно поступали подобные заявления. Так, в 35,26% аптек было от 1 до 5 претензий в неделю, в 7,95% аптек – от 1 до 5 претензий в день.

Следует отметить, что каждое сообщение от потребителей, содержащее информацию о негативном воздействии, проблемах качества, эффективности, подлинности продукции аптечного ассортимента, имеет высокую ценность и потенциально значимо в процессе выявления сигналов по безопасности ЛС (новой информации о возможной причинно-следственной связи между НР и ЛП), недоброкачественных, фальсифицированных ЛП, реализуемых через аптечные организации.

В нашем исследовании были проанализированы подходы к работе сотрудников

аптечных организаций при поступлении информации от потребителей о возникновении НР на фоне применения ЛП.

Было установлено, что подавляющее большинство фармацевтических работников (80,13%) в случае поступления от пациентов информации о НР ЛП рекомендовали им обратиться за консультацией к лечащему врачу, а 12,82% специалистов предпочитали в подобных случаях сообщать информацию в компанию-производитель ЛП. В органы государственного регулирования передавали сведения о НР ЛП в установленном порядке лишь 11,54% сотрудников аптеки. Самостоятельно связывались с лечащим врачом пациента 10,90% специалистов. Среди других вариантов со стороны фармацевтических работников отмечались такие действия, как рекомендации по замене ЛП, отмене терапии.

Следует отметить, что все субъекты обращения ЛС (к которым также относятся аптечные организации) в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015) обязаны в установленном порядке сообщать в уполномоченный орган информацию о побочных действиях, НР ЛП и другую информацию о проблемах с безопасностью ЛС [4].

Таким образом, в большинстве случаев в исследуемой выборке фармацевтические работники не придавали должного значения сообщениям о неблагоприятном воздействии ЛП, что является прямым нарушением действующего законодательства, препятствием к своевременному выявлению сигналов по безопасности ЛП и предотвращению угроз для жизни и здоровья пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимо уделять особое внимание вопросам информированности и вовлеченности сотрудников аптечных организаций

в процесс мониторинга эффективности и безопасности ЛС.

В результате проведенного исследования было установлено, что при отпуске ЛП потребителям у фармацевтических работников наблюдались как профессиональные ошибки, так и ошибки, обусловленные напряженностью труда специалистов и «человеческим фактором».

Одной из профессиональных ошибок фармацевтических работников является несоблюдение в аптечных организациях требований рецептурного отпуска ЛП. В проведенном исследовании были выявлены основные фармакотерапевтические группы рецептурных ЛП, отпуск которых в изучаемых аптечных организациях осуществляется без рецепта врача. Наиболее часто фармацевтические работники осуществляли безрецептурный отпуск рецептурных ЛП следующих групп: противовирусные средства (62,82%), различные ЛП для наружного применения (58,97%), ЛП для лечения ЛОР-заболеваний (55,77%), НПВС (55,13%), средства для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ, офтальмологические ЛП (39,10%), антибиотики и антибактериальные средства (39,10%), гормональные контрацептивные средства (35,90%).

Причинами безрецептурного отпуска таких ЛП чаще всего являлись, с одной стороны,

нежелание пациентов обращаться в поликлинику из-за недооценки возникшей проблемы со здоровьем, значительных затрат времени, проблем с доступностью специалистов, а с другой – нежелание аптечных работников отказывать в помощи пациенту, стремление увеличить продажи и пр.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что в аптечных организациях осуществлялся безрецептурный отпуск рецептурных ЛП из большого числа терапевтических групп, бесконтрольное применение которых может отрицательно сказаться на здоровье пациентов и привести к серьезным осложнениям фармакотерапии.

В табл. 1 представлены наиболее распространенные ошибки фармацевтических работников при отпуске ЛП потребителям в исследуемой популяции.

При исследовании ошибок фармацевтических работников, связанных с номенклатурой ЛП, которые являются наиболее частыми в исследуемой популяции, были установлены факторы, провоцирующие ошибки подобного рода. Так, респондентами были упомянуты такие факторы, как созвучные названия ЛП, неразборчивый почерк врача.

Были установлены действия фармацевтических работников в случае возникновения затруднений с названием ЛП (табл. 2).

Таблица 1

### НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОШИБКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ПРИ ОТПУСКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ошибки при отпуске ЛП	Доля (%)
Ошибка, связанная с номенклатурой ЛП	48,72
Ошибка при замене ЛП на терапевтический аналог	14,74
Ошибка в расчете дозы, концентрации ЛП	17,31
Отпуск ЛП для детей взрослому пациенту и наоборот	28,21
Неверная рекомендация и отпуск ЛП не по показанию	13,46
Другие	3,85

### ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В СЛУЧАЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАТРУДНЕНИЙ С НАЗВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Действия сотрудников аптечной организации	Доля (%)
Связаться с врачом для уточнения	18,59
Воспользоваться справочником для поиска названия ЛП	62,82
Осуществить поиск названия ЛП в сети Интернет	26,92
Не осуществлять отпуск ЛП	19,87
Попытаться получить у пациента дополнительную информацию	41,03

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в большинстве случаев сотрудники аптеки пытаются установить название назначенного ЛП способами, которые не могут гарантировать безусловной правильности, и тем самым повышают риски возникновения тяжелых осложнений фармакотерапии у пациентов.

#### ВЫВОДЫ

Результаты работы по мониторингу эффективности и безопасности ЛС, обеспечению обращения качественных ЛС зависят от вовлеченности в данный процесс всех субъектов обращения ЛС – держателей регистрационных удостоверений, аптечных организаций, работников здравоохранения, других физических и юридических лиц, потребителей.

Проблема безопасности, эффективности, качества ЛП для аптечных организаций является актуальной и требует детального изучения.

Сотрудники аптек могут играть одну из ключевых ролей в процессе выявления нежелательных последствий применения ЛП, а также недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных ЛП в связи с высокой частотой контактов с пациентами/потребителями

в рамках работы по отпуску ЛП и других товаров аптечного ассортимента, который сопровождается соответствующим консультированием населения.

Устранение вышеупомянутых проблемных аспектов ФБ на уровне аптечных организаций позволит значительно увеличить вероятность своевременного выявления сигналов по безопасности ЛП, а также предотвратить риски и угрозы для пациентов, связанные с фармакотерапией.

С целью обеспечения ФБ на уровне аптечных организаций, а именно снижения риска развития осложнений фармакотерапии вследствие применения ЛП, обращения недоброкачественных, фальсифицированных ЛП, необходимо изучать и устранять причины нарушений действующих правил специалистами, предпринимать действия, направленные на совершенствование их профессиональных навыков.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении / М.А. Мурашко, Д.В. Пархоменко, В.В. Косенко, С.В. Глаголев, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов // Здравоохранение. – 2014. – № 7. – С. 50–61.*

2. Стратегия национальной безопасности РФ до 2020 г. Указ президента РФ от 12 мая 2009 г. № 537 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» // Собрание законодательства РФ, 18.05.2009, № 20, с. 2444.
3. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» // *Здравоохранение*. – 2013. – № 4.
4. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Собрание законодательства РФ, 19.04.2010, № 16, ст. 1815.
5. Мошкова Л.В. Современные проблемы фармацевтической безопасности / Л.В. Мошкова, Э.А. Коржавых, Д.А. Кузнецов // *Жизнь без опасностей*. – 2011. – № 1. – С. 20–27.

## PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL SAFETY CONCEPTION REALIZATION AT THE RETAIL LEVEL OF PHARMACEUTICAL SERVICE

**E.E. Loskutova, I.S. Anosov**

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

*Despite implementations of drug safety monitoring systems and international quality standards complications of pharmacotherapy are still important problems for the healthcare. In our work view of a problem of potential medicines threats for the society is represented in the context of pharmaceutical safety conception.*

*Revealed problems of pharmaceutical safety conception realization at the important stage of medicines lifecycle – at the stage of medicines realization to the end-consumer is investigated in our work.*

**Keywords:** Pharmaceutical safety conception, drug safety, pharmacy organizations

615.071+615.322

## ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*CICHORIUM INTYBUS L.*)

**О.Л. Сайбель**, канд. фарм. наук, заведующая отделом стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**Т.Д. Даргаева**, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**О.Г. Потанина**, доктор фарм. наук, директор Центра научных исследований и разработок Центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

Проведено изучение морфологических и микроскопических признаков травы Цикория обыкновенного. В результате исследований листа, стебля, цветка Цикория обыкновенного установлены морфолого- и анатомо-диагностические признаки данного сырья.

**Ключевые слова:** Цикорий обыкновенный, трава, морфолого-диагностические признаки, анатомо-диагностические признаки, микроскопия

Одним из актуальных направлений фармацевтической науки является расширение номенклатуры отечественных лекарственных препаратов за счет поиска и детального изучения новых фармакологически активных соединений. Уникальным источником таких веществ служат лекарственные растения. В связи с этим целесообразным представляется поиск новых видов растений на основе обобщения опыта народной и традиционной медицины разных стран, а также анализа номенклатуры официального растительного сырья, включенного в зарубежные фармакопеи. Перспективным в этом отношении является многолетнее травянистое

растение Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*) семейства Астровые (*Asteraceae*).

Цикорий обыкновенный в дикорастущем виде произрастает около дорог, канав, на пустырях, по берегам рек, среди кустарников, на полях, по краям лесных опушек, близ населенных пунктов и в горах до среднего горного пояса как сорное растение [1,2].

Перспективы использования экстракта обжаренных корней Цикория обыкновенного в качестве суррогата кофе способствовали введению данного растения в культуру, прежде всего в Ярославской области РФ, и разработке агротехнических приемов его выращивания [3,4].

Традиционные национальные медицинские системы Китая, Монголии и др. стран используют Цикорий в качестве желчегонного, противовоспалительного, гепатопротекторного, гипогликемического средства. Трава и корни Цикория обыкновенного наряду с цикорием железистым включены в Китайскую фармакопею [5]. В гомеопатической фармакопее Германии описан отвар из корней Цикория обыкновенного [6].

В этой связи целесообразным представляются исследования по стандартизации травы



Цикория обыкновенного в перспективе его внедрения в отечественную медицинскую практику.

В соответствии с требованиями к качеству лекарственного растительного сырья одним из критериев подлинности служит характеристика анатомо-диагностических признаков.

Целью настоящей работы явилось проведение морфологического и микроскопического исследования травы Цикория обыкновенного и выделение внешних и анатомо-диагностических признаков цельной травы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом нашего исследования служила высушенная трава Цикория обыкновенного, заготовленная в фазу массового цветения в Ростовской области в 2013 году.

Изучение внешних признаков проводили невооруженным глазом и с помощью лупы

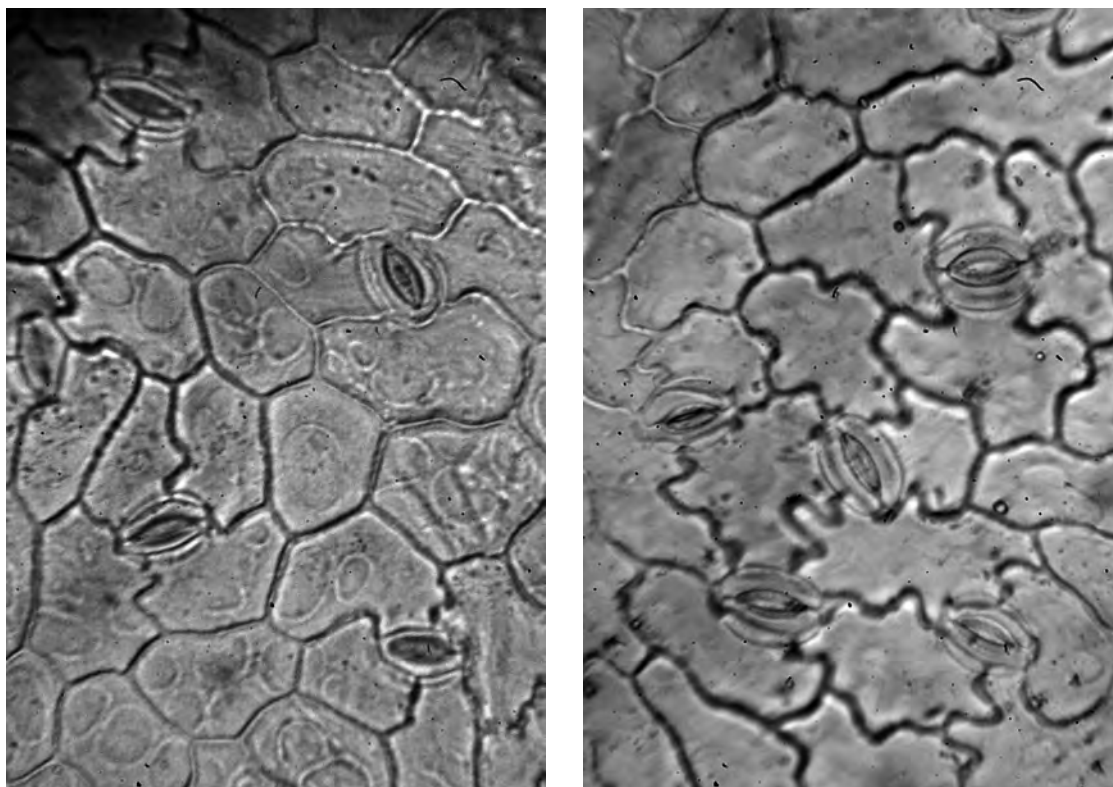
( $\times 10$ ) в соответствии с разделом «Методы анализа лекарственного растительного сырья», статья «Трава» [7].

Микроскопическое исследование различных морфологических частей травы осуществляли в соответствии с указаниями статьи «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья» [7].

Для анализа готовили временные препараты в соответствии с принятыми методиками [7,8]. Готовые препараты изучали под микроскопом МБИ-3 (при увеличении  $\times 70$ ;  $\times 100$ ;  $\times 125$ ;  $\times 140$ ;  $\times 200$ ;  $\times 225$ ;  $\times 250$ ;  $\times 400$ ). Результаты фиксировали в виде фотографий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По внешнему виду трава Цикория представляет собой смесь кусочков облиственных и безлистных стеблей, цветков и листьев. Стебли



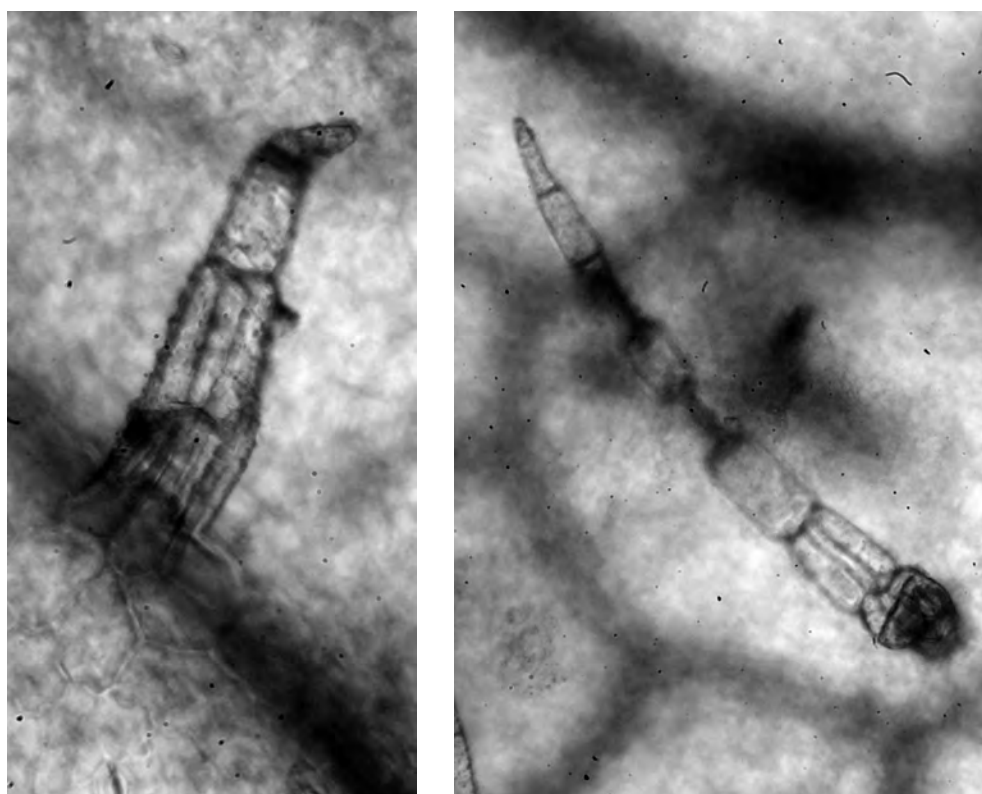
**РИС. 1.** Трава Цикория: слева – верхний эпидермис листа, ув.  $\times 200$ ;  
справа – нижний эпидермис листа, ув.  $\times 250$

разветвленные, округлые, ребристые, голые или опушенные, длиной до 15 см и диаметром до 0,5 см. Стеблевые листья очередные, сидячие, стеблеобъемлющие с закругленными или стреловидными ушками, ланцетно-яйцевидные или ланцетные; верхние цельнокрайние, нижние острозубчатые. Листья более или менее опушенные. Соцветия – корзинки одиночные или собраны по несколько в пазухах листьев или на верхушке стеблей. Цветки язычковые, пятизубчатые, обоеполые. Обертка корзинки двухрядная, наружные листочки в 1,5–2 раза короче внутренних, неодинаковой формы, сверху опушенные железистыми волосками.

Цвет листьев и стеблей – от зеленого до буровато-зеленого. Цвет венчиков цветков синеволетовый, иногда голубой или розоватый. Запах слабый. Вкус горьковатый.

При изучении микропрепарата *листа* было установлено, что клетки верхнего эпидермиса (рис. 1) со слабоизвилистыми и извилистыми

стенками, у основания и по жилкам листа с ровными стенками. Клетки в основном прямоугольной формы (длиной 20–100 мкм, шириной 25–58 мкм). Кутикула местами продольно морщинистая, около устьиц лучисто-морщинистая. Нижний эпидермис (рис. 1) имеет клетки со слабоизвилистыми и прямыми стенками (длиной 33–75 мкм, шириной 17–55 мкм). Клетки эпидермиса с обеих сторон над и под жилкой имеют более вытянутую форму и продольно-морщинистую кутикулу. Устьица выступающие аномоцитного типа овально-округлые (с верхней стороны длиной 25–50 мкм, шириной 17–33 мкм; с нижней стороны длиной 21–33 мкм, шириной 12–25 мкм). Многоклеточные простые волоски с одно-, двух-, трехрядным основанием (рис. 2) наблюдаются на обеих сторонах листа длиной до 160 мкм с частотой встречаемости 0–17 на 1 мм<sup>2</sup>, чаще волоски встречаются по жилкам и по краю листа. Волоски нередко имеют клетки со спавшимися стенками (рис. 2). Кутикула волосков бородавчатая. Иногда



**РИС. 2.** Трава Цикория: слева – простые многоклеточные волоски на поверхности листа, ув.  $\times 125$ ; справа – со спавшимися стенками клеток, ув.  $\times 100$

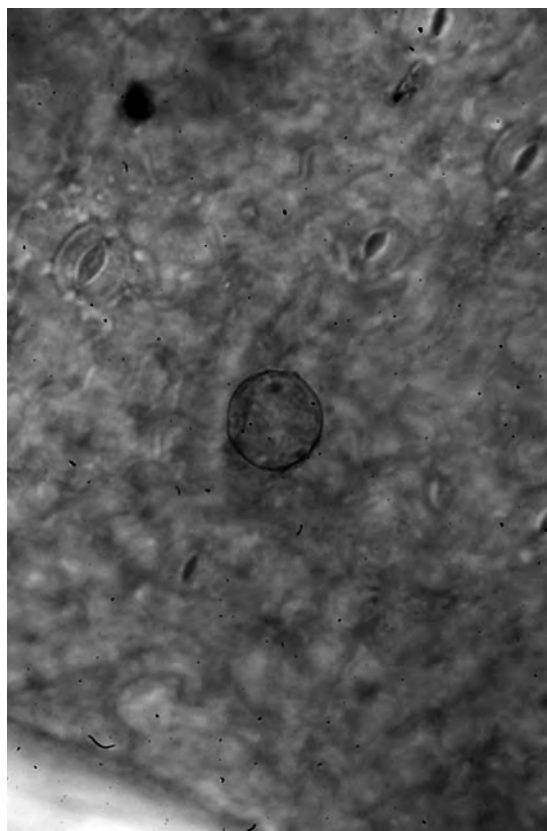
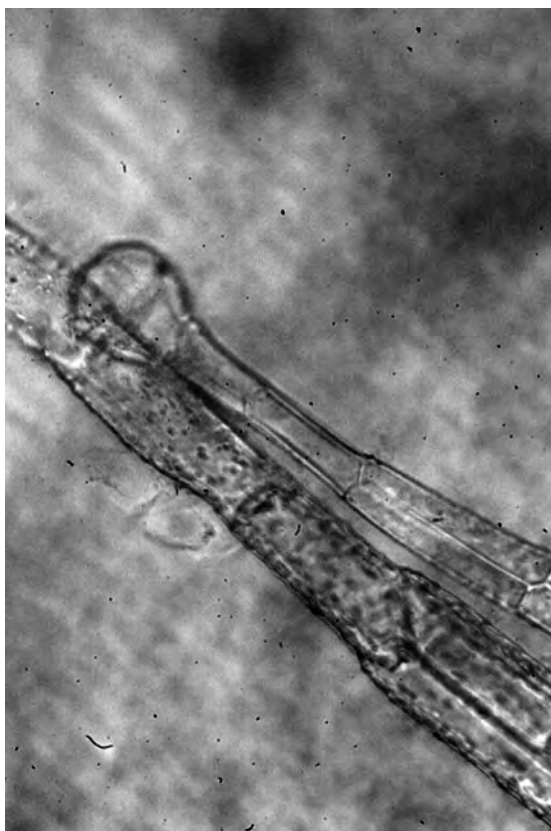
волоски опадают, оставляя места прикрепления, многорядные основания с местами прикрепления и обломки волосков. Очень редко встречаются одноклеточные простые волоски. По краю листа волоски толстостенные и более короткие. Клетки эпидермиса вокруг места прикрепления волоска часто образуют розетку. Также встречаются головчатые волоски (рис. 3) с многоклеточной ножкой, нередко с двух- и трехрядным основанием и многоклеточной головкой длиной до 160 мкм с частотой встречаемости 0–17 на 1 мм<sup>2</sup>, очень редко встречаются головчатые волоски с одноклеточной ножкой и одноклеточной головкой.

Лист дорсовентрального строения. Мезофилл состоит из одного-двух рядов нетипичной палисадной паренхимы с низкими клетками и нескольких рядов губчатой паренхимы, состоящей из клеток округлой формы, образующих аэренхиму, характерно просвечивающую сквозь эпидермис, при наблюдении листа с поверхности. Главная жилка представлена

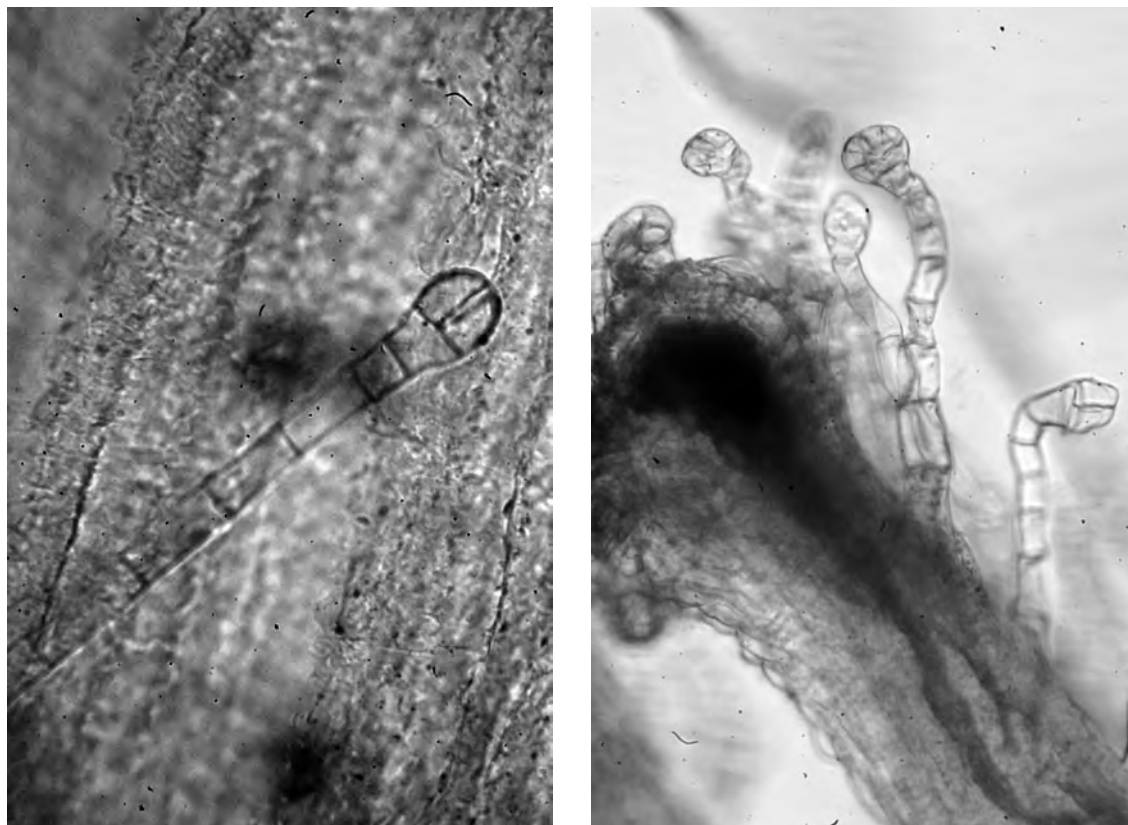
одним или несколькими закрытыми коллатеральными пучками. Ксилема проводящих пучков содержит спиральные трахеиды. Под эпидермисом в области жилки с верхней и нижней стороны листа наблюдается угловая колленхима. Сосудисто-волокнистые пучки сопровождаются членистыми млечниками. Черешок отсутствует, так как лист сидячий.

Клетки эпидермиса *стебля* вытянутые по длине стебля прямоугольной, прямоугольно-веретеновидной или другой комбинированной формы с прямыми стенками (длиной 12–133 мкм, шириной 17–67 мкм). Кутикула продольно-складчатая. Устьица аномоцитные (длиной 33–50 мкм, шириной 25–42 мкм). Встречаются редко. На эпидермисе редко встречаются чечевички.

При рассмотрении эпидермиса *язычковых цветков* с верхней и нижней стороны у его основания видны вытянутые клетки по длине лепестка с прямыми и слабоволнистыми стенками с обеих сторон; далее почти по всей



**РИС. 3.** Трава Цикория: головчатые волоски на поверхности листа, ув. ×200



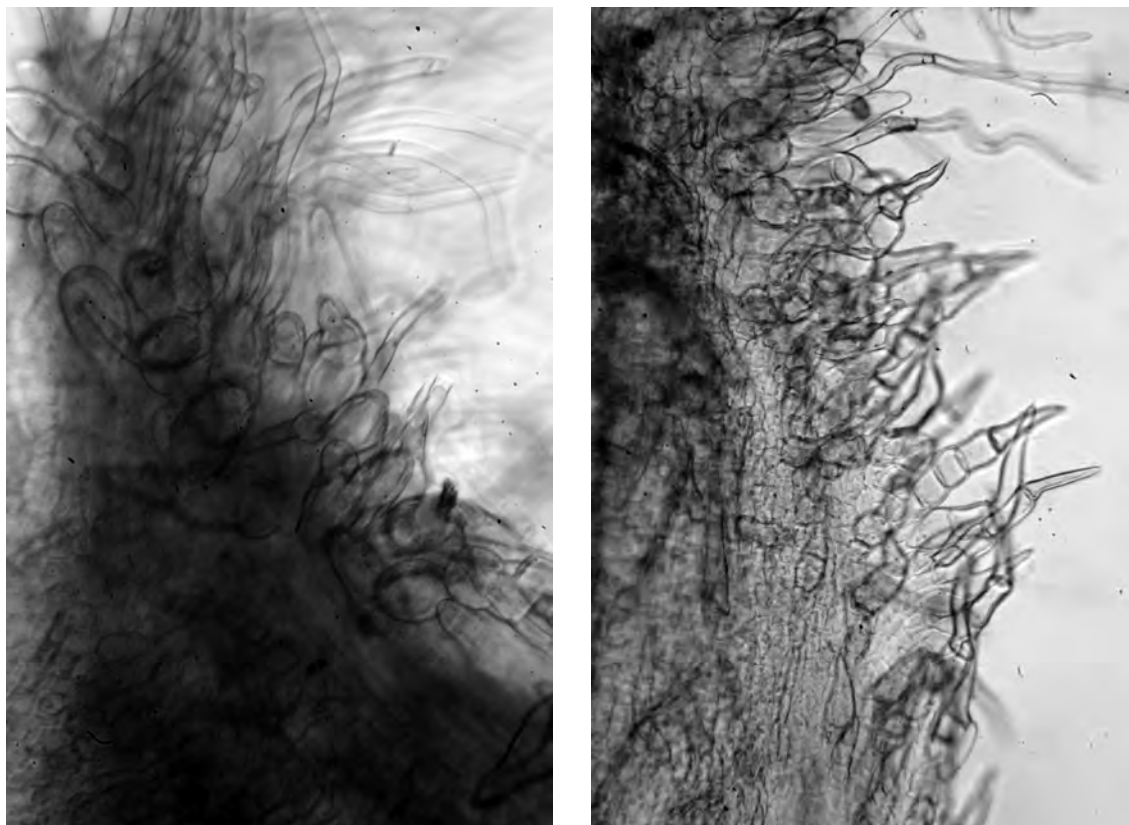
**РИС. 4.** Трава Цикория: слева – эпидермис язычкового цветка с головчатым волоском, ув.  $\times 125$ ; справа – зубец язычкового цветка с простыми и головчатыми волосками, ув.  $\times 100$

поверхности лепестка – клетки с волнистыми стенками. На эпидермисе верхней стороны лепестка обнаруживаются в верхней его части сосочковидные выросты. Клетки у основания лепестка с верхней стороны длиной 50–183 мкм, шириной 8–30 мкм; с нижней стороны длиной 29–150 мкм, шириной 8–25 мкм. На поверхности лепестка с обеих сторон встречаются многоклеточные простые и головчатые волоски с одно- и двухрядным основанием (рис. 4). Головчатые волоски имеют многоклеточную головку. На верхушках зубцов лепестков имеются простые и головчатые волоски и сосочковидные выросты (рис. 4). Жилки состоят из спиральных трахеид. Пыльца округлая, округло-трехгранная шиповатая трехпоровая диаметром 41–54 мкм.

На кончике *пыльника* – обилие головчатых волосков с многоклеточной ножкой и многоклеточной головкой, на эпидермисе – более длинные простые многоклеточные волоски

и головчатые волоски с многоклеточной ножкой и многоклеточной головкой. Волосистый хохолок чашечки имеет по краю конусовидные одноклеточные простые заостренные волоски.

Стенки клеток эпидермиса *обертки корзины* от ровных (у основания и у верхушки) до извилистых (в средней части пластинки) с верхней стороны и от слабоизвилистых (у основания и у верхушки) до сильноизвилистых (в средней части пластинки) с нижней стороны. Длина клеток составляет 12–83 мкм, ширина 16–58 мкм – с верхней стороны; 16–75 мкм и 12–42 мкм, соответственно – с нижней стороны. На верхнем эпидермисе редко встречаются чечевички. С обеих сторон обнаруживаются устьица аномоцитного типа длиной 25–33 мкм, шириной 12–25 мкм, с частотой встречаемости 172–380 на  $1 \text{ мм}^2$  – с нижней стороны и 34–207 на  $1 \text{ мм}^2$  – с верхней стороны. С обеих сторон редко встречаются простые одно- и многоклеточные волоски. По жилкам встречаются



**РИС. 5.** Травы Цикория: листочек обвертки корзинки, слева – зубчик с волосками, ув.  $\times 70$ ; справа – край с простыми волосками, ув.  $\times 125$

головчатые волоски с многоклеточной головкой и двух-, трехрядной многоклеточной ножкой длиной до 1250 мкм. Нередко волоски обломаны, и на поверхности остаются их основания. На верхушках зубцов обвертки корзинки наблюдаются 1–5-клеточные нитевидные и остроконусовидные одно-, двух- трехклеточные простые волоски и сосочковидные выросты (рис. 5). По краю видны 1–2-клеточные и многоклеточные простые волоски и сосочковидные выросты (рис. 5). Жилки представлены спиральными трахеидами.

### ВЫВОДЫ

Проведено морфологическое и анатомическое исследование травы Цикория. На основании проведенных исследований установлены внешние и анатомо-диагностические признаки травы Цикория, составлены описания внешних

и микроскопических признаков исследуемого вида сырья. Данные результаты могут быть использованы при оформлении проекта фармакопейной статьи на новый вид лекарственного растительного сырья – «Цикория обыкновенного трава».

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Флора СССР. Том XXIX / Под ред. Е.Г. Боброва и Н.Н. Цвелева. – М., Л.: Наука. – 1964. – С. 14–20.
2. Ворошилов В.В. Определитель растений Московской области / В.В. Ворошилов, А.К. Скворцов, В.Н. Тихомиров. – М.: Наука. – 1966. – С. 312–313.
3. Вильчик В.А. Цикорий: рекомендации по выращиванию, уборке, переработке и использованию / В.А. Вильчик. – Ярославль.: Верхне-Волжск. кн. изд. – 1982. – 80 с.

4. ГОСТ Р 55512-2013 Цикорий натуральный растворимый. А.В. Патудин, Н.С. Терешина, В.С. Мищенко, Л.И. Ильенко. – Москва, 2009. – С. 122–123.
  5. Pharmacopoeia of People's Republic of China. – 2005. – P. 125–126. 7. Государственная фармакопея XI изд. – М.: Медицина. – 1987. – 336 с.
  6. Биологически активные вещества гомеопатического лекарственного сырья / 8. Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Высшая школа, 1960. – 206 с.
- 
- 

## PHARMACOGNOSTIC INVESTIGATION OF CICHORIUM INTYBUS L. HERBS

**O.L. Saybel<sup>1</sup>, T.D. Dargaeva<sup>1</sup>, O.G. Potanina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Russia Research and Development Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia (PFUR), Moscow

*Morphological and microscopic investigation of Cichorium intybus L. herbs have been carried out. As the result of research of chicory leaf, stem, flower was specified morphologic- and anatomic-diagnostic features of this raw material.*

**Keywords:** Cichorium intybus L., herbs, morphologic-diagnostic features, anatomic-diagnostic features, microscopy

УДК 615.322+615.9

## РОЛЬ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Л.В. Крепкова**, канд. биол. наук, зав. отделом токсикологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [krepkova2011@yandex.ru](mailto:krepkova2011@yandex.ru)

**Т.Д. Даргаева**, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [dvnslava@rambler.ru](mailto:dvnslava@rambler.ru)

**О.Н. Толкачев**, доктор хим. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела фитохимии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [vilarnii@mail.ru](mailto:vilarnii@mail.ru)

**Н.И. Сидельников**, доктор с.-х. наук, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Возросшая популярность фитотерапии и расширение ассортимента лекарственных средств растительного происхождения на фармацевтическом рынке России и за рубежом привели к росту нежелательных побочных реакций у пациентов. Основными причинами проявления токсичности фитопрепаратов являются загрязнение растительного сырья, содержание сильнодействующих и токсичных БАВ, превышение рекомендуемых доз и длительности лечения и др. Для обеспечения гарантированной безопасности разрабатываемых фитопрепаратов необходимо проведение доклинических токсикологических исследований, результаты которых позволят свести к минимуму риск негативных эффектов при проведении клинических испытаний препаратов и последующем их широком использовании в медицинской практике.

**Ключевые слова:** доклинические токсикологические исследования, фитопрепараты

Лекарственные средства (ЛС) растительного происхождения издавна применяются для коррекции и лечения многих заболеваний в традиционной медицине различных стран. Их широко используют для лечения сердечно-сосудистых, респираторных, желудочно-кишечных и других заболеваний [1–4].

В последние годы наблюдается расширение ассортимента лекарственных средств, полученных из лекарственного растительного сырья в России и за рубежом. Каждый третий лечебный препарат на мировом рынке имеет растительное происхождение. Лекарственные растения и препараты, созданные на их основе, широко используют в США, Германии, Франции, Великобритании, Италии и других европейских странах [5–7].

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 80% населения в развивающихся странах из-за недостатка средств в качестве основного лечения применяют растительные препараты, в связи с чем для поддержания таких стран было принято решение о признании традиционного лечения

лекарственными растительными препаратами дополнением к современной терапии [8].

В Китае, Индии, странах Юго-Восточной Азии широко используются многокомпонентные лекарственные средства, в состав которых входят ингредиенты растительного, животного и минерального происхождения. Данные препараты рассматриваются как ЛС, регулирующие системы организма, действие которых основано на мобилизации его защитных функций, улучшении обменных процессов и повышении неспецифической сопротивляемости [9,10].

На долю средств растительного происхождения приходится приблизительно 30–40% от общего числа препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации. В настоящее время номенклатура официального лекарственного растительного сырья представлена 283 видами, которые используются в форме настоев и отваров, а также для производства фитопрепаратов в различных лекарственных формах [11,12].

Дикорастущее и культивируемое лекарственное растительное сырье, являющееся источником получения фитопрепаратов, имеет сложный многокомпонентный химический состав биологически активных веществ (БАВ), относящихся к различным классам химических соединений, содержание и соотношение которых зависят от многих факторов, в том числе вида растения, места произрастания или выращивания, климатических условий, времени сбора, условий сушки и хранения, используемой части растения и ряда не всегда точно характеризующих факторов. Комплекс биологически активных веществ, содержащихся в растениях, обуславливает широкий спектр фармакологической активности, но может являться и причиной возможного проявления токсичности фитопрепаратов, а также биологического взаимодействия БАВ в препарате. Нежелательные побочные

реакции при клиническом применении лекарственных средств из растений наиболее часто связаны с индивидуальной чувствительностью организма, которая выражается в виде аллергических реакций и токсических эффектов, обусловленных наличием в препаратах сильнодействующих и токсичных БАВ. Токсические эффекты могут быть вызваны назначением препаратов в высоких дозах и длительным курсом лечения.

При выращивании на плантациях культивируемых видов сырья используются гербициды и пестициды. В связи с этим в нормативных документах на сырье особое внимание уделяется определению содержания остаточных пестицидов и тяжелых металлов. Однако установленные нормы не могут гарантировать отсутствие токсичности ввиду возможного прямого и опосредованного взаимодействия биологически активных веществ и применяемых средств защиты растений [13].

Для некоторых видов растений, в частности алкалоидсодержащих, в эксперименте установлено гепатотоксическое действие извлечений из бурачника лекарственного, окопника лекарственного, крестовника обыкновенного, чернокорня лекарственного и др. Вместе с тем для большинства лекарственных растений отсутствуют сведения об изучении мутагенных, канцерогенных и тератогенных свойств [14–17].

В литературе имеются сообщения о негативном влиянии некоторых средств из растений китайского и индийского производства на мочевыделительную систему [18].

На сегодняшний день поиск новых источников БАВ из растений и создание на их основе эффективных и безопасных фитопрепаратов с целью расширения номенклатуры применяемых в медицине средств остается актуальной задачей.

Разработка ЛС растительного происхождения является длительным и многоэтапным



процессом с привлечением специалистов различных специальностей (ботаники, растениеводы, агрономы, фитохимики, фармакологи, технологи, токсикологи, экономисты и др.).

Основными этапами разработки и изучения лекарственных средств растительного происхождения являются: патентный поиск, фармакологический скрининг, предварительное фитохимическое изучение, разработка рационального способа получения фитосубстанций, углубленное фитохимическое изучение, создание современных лекарственных форм, исследование специфической фармакологической активности, изучение безопасности (общетоксическое действие и специфические виды токсичности).

Увеличение спроса на лекарственные средства растительного происхождения требует серьезного подхода к оценке их безопасности, особенно при назначении детям, людям пожилого возраста и в период беременности, возможны различия при использовании препаратов у мужчин и женщин (сексуальные различия), что, в свою очередь, диктует необходимость более углубленного изучения ЛС на этапе доклинического исследования [19–26].

Доклиническое изучение безопасности лекарственных средств растительного происхождения необходимо начинать с составления программы (протокола) исследования, включающей на первом этапе информационно-аналитическую справку, составленную на основе публикаций (печатные материалы и данные электронных баз). Анализ литературы позволяет получить первичную характеристику выбранного для исследования объекта, включая его химический состав, доминирующие активные вещества, которые определяют его основные фармакологические свойства, а также прогнозировать возможные нежелательные побочные эффекты. На втором этапе исследований после анализа нормативной

документации на растительное сырье, из которого получают фитосубстанцию, а также данных о химическом составе, физико-химических свойствах, растворимости, условиях хранения, фармакологической активности, предполагаемых дозах, длительности и способов применения препарата разрабатывается программа (протокол) его доклинического токсикологического изучения. Она в обязательном порядке должна предусматривать описание способа приготовления изучаемого объекта, оценку токсичности при однократном и длительном введении, включая исследование специфических видов токсичности, выбор вида лабораторных животных и способа введения изучаемого вещества, экспериментальных доз, методов исследования и оценку полученных результатов.

Характерными отличительными признаками при планировании и проведении доклинических токсикологических исследований измельченного лекарственного растительного сырья, фасованного в пачки или фильтр-пакеты, является строгое соблюдение технологии приготовления лекарственной формы препарата для практического применения, выбор доз и режима назначения, которые зависят от качества сырья, установленного количества БАВ в водном или спиртовом извлечении, которые подтверждаются сопроводительными документами (проект ФС, аналитический паспорт и др.) [27].

Данный комплекс исследований проводится в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств», которое в качестве дополнения к документу «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» содержит главу, посвященную особенностям изучения лекарственных средств природного происхождения, в том числе растительного. Согласно общим положениям этой главы, доклинические исследования обязательны для всех ЛС

растительного происхождения независимо от источника и способа получения. К ним относятся и новые биологически активные химические вещества (одно- или многокомпонентные, в том числе сухие и сухие очищенные растительные экстракты в виде фитосубстанций), а также их комбинации; новые настойки и жидкие экстракты; лекарственные средства, заявленные в новой лекарственной форме, в том числе детской; в новой дозе, превышающей разрешенную; при новом способе введения [28]. Предложенные подходы к оценке безопасности лекарственных препаратов растительного происхождения гармонизированы с требованиями, действующими в европейских странах [29].

Доклинические исследования, проведенные в ФГБНУ ВИЛАР в разные годы, явились важным этапом при разработке более двухсот лекарственных средств на основе растений, зарегистрированных на фармацевтическом рынке страны и за рубежом. Для большинства из них наряду с изучением специфической активности выполнены и токсикологические исследования, включающие изучение токсичности при однократном и длительном введении, а также специфических видов токсичности (аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность, канцерогенность, репродуктивная токсичность), которые позволили сформулировать методические подходы при проведении токсикологических исследований. Результаты этих экспериментов гарантируют создание эффективных и безопасных препаратов растительного происхождения. Длительное, более 20 лет, использование таких лекарственных средств растительного происхождения, как сангвиритрин, алпизарин, силимар, амифурин, гипорамин и других, нашедших широкое медицинское применение у пациентов различных возрастных групп, подтвердило правильность требований, предъявляемых к безопасности фитопрепаратов на этапе их доклинического изучения.

При создании новых растительных сборов токсикологические исследования основывались на сведениях о безопасности применения каждого вида растительного сырья, входящего в состав сбора, в отечественной и зарубежной литературе и ограничивались изучением их общетоксического действия и аллергизирующих свойств.

Многолетний опыт разработки лекарственных средств из растений в ФГБНУ ВИЛАР подтвердил важность и необходимость проведения доклинических токсикологических исследований фитопрепаратов, позволивших свести к минимуму риск негативных эффектов при проведении клинического изучения и последующего их широкого использования в медицинской практике.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Современная фитотерапия – М.: МЕДпресс-информ. – 2011. – 144 с.
2. Монография ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в новых независимых государствах (ННГ). – Т. 5. – 2010. – 464 с.
3. Comar K.M., Kirby D.F. Herbal remedies in gastroenterology / *J. Clin Gastroenterol.* – 2005. Jul.; – Vol. 39. – № 6. – P. 457-468.
4. De Smet P.A. Herbal medicine in Europe-relaxing regulatory standards / *N. Engl. J. Med.* – 2005. Mar. 24. – Vol. 352. – №. 12. – P. 1176–1178.
5. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines: a UK perspective / *Drug Safety.* – 2003. – Vol. 26. – № 12. – P. 829–851.
6. Bent A.S. Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation: grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center / *Gen. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 23. – № 6. – P. 854–859.
7. Calixto J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guide lines for herbal

- medicines (Phytotherapeutic agents) / *Braz. J. Med. Bio. I Res.* – 2000. – Vol. 33. – P. 179–189.
8. Firenzuoli F., Gori L., Neri D. [Clinical phytotherapy: opportunities and problematics] / *Ann. Ist. Super Sanita.* – 2005. – Vol. 41. – № 1. – P. 27–33.
  9. Мезенцева Е.В., Матюгова О.С. Фитотерапия в Аюрведе / *И Рос. фитотерап. съезд: Сб. науч. трудов.* – 2008. – С. 304–307.
  10. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. – Улан-Удэ: Изд. Бурятского госуниверситета. – 2012. – 286 с.
  11. Карпеев А.А. Традиционная медицина в России: состояние и перспективы / «Традиционная медицина – 2007». Сб. науч. трудов конгр. – М. – 2007. – С. 4–5.
  12. Самылина И.А. Пути стандартизации лекарственного растительного сырья / «Традиционная медицина – 2007». Сб. науч. тр. конгр. – М. – 2007. – С. 85–87.
  13. Терешкина О.И., Самылина И.А., Рудакова И.П., Гравель И.В. Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов / *Биомедицина.* – 2011. – № 3. – С. 80–86.
  14. Самылина И.А., Булаев В.М., Ших Е.В. Лекарственные растения, обладающие гепатотоксическим действием / *Фармация.* – 2011. – № 4. – С. 49–51.
  15. Dasgupta A. Review of abnormal laboratory test results and toxic effects due to use of herbal medicines / *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 127–137.
  16. Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp.* – 2007. – Vol. 282. – P. 154–172, 212–218.
  17. Piller M.H., Schmidt K., Ernst E. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review / *Obes Rev.* – 2005. – Vol. 6. – № 2. – P. 93–111.
  18. Астахова А.В., Ленахин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. 2-е изд. испр. и доп. – М.: Эксмо. – 2008. – 256 с.
  19. Alan D., Woolf M.D. Herbal remedies and children: Do they work? Are they harmful? / *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112. – № 1. – P. 240–246.
  20. Canter P.H., Ernst E. Herbal supplement use by persons aged over 50 years in Britain: frequently used herbs, concomitant use of herbs, nutritional supplements and prescription drugs, rate of informing doctors and potential for negative interactions / *Drugs & Aging.* – 2004. – Vol. 21. – № 9. – P. 597–605.
  21. González-Stuart A. Herbal product use by older adults / *Maturitas.* – 2011 Jan. – Vol. 68. – № 1. – P. 52–55. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.09.006.
  22. Hall H.G., Griffiths D.L., McKenna L.G. The use of complementary and alternative medicine by pregnant women: a literature review / *Midwifery.* – 2011 Dec; – Vol. 27. – № 6. – P. 817–824. doi: 10.1016/j.midw.2010.08.007. Epub 2011 Jan 17.
  23. Loya A.M., Gonzalez-Stuart A., Rivera J.O. Drugs Aging. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interaction among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study. – 2009. – Vol. 26. – № 5. – P. 423–436.
  24. Pallivalappila A.R., Stewart D., Shetty A, Pande B., Singh R., Mclay J.S. Complementary and alternative medicine use during early pregnancy / *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014 Oct; – № 181. – P. 251–255. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.017. Epub 2014, Aug 17.
  25. Vlachynská K, Straňák Z. [Herbal therapy during pregnancy - myths and facts] / *Ceska Gynekol.* – 2014 Fall; 79. – № 5. – P. 408–412.
  26. Zeng Y, Zhou Y, Chen P, Luo T, Huang M. Use of complementary and alternative medicine across the childbirth spectrum in China / *Complement Ther Med.* – 2014 Dec; 22. – № 6. – P. 1047–1052. doi: 10.1016/j.ctim.2014.10.009. Epub 2014 Oct 25.
  27. Кренкова Л.В., Бортникова В.В., Арзамасцев Е.В., Сокольская Т.А. Некоторые

- особенности токсикологического изучения лекарственных препаратов из растений / *Вопр. биол., мед. и фарм. химии.* – 2009. – № 5. – С. 75–78.
28. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* – М.: ГРИФУК. – 2012. – Ч. 1. – 944 с.
29. Саканян Е.И., Шемерянкина Т.Б., Малкина Ю.К., Лякина М.Н., Постоюк Н.А. *Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом / Вестн. науч. центр экспертизы средств мед. применения.* – 2015. – № 1. – С. 35–39.

## THE ROLE OF TOXICOLOGICAL STUDIES IN THE DEVELOPMENT OF HERBAL MEDICINES

**L.V. Krepkova, T.D. Dargaeva, O.N. Tolkachev, N.I. Sidelnikov**

*Russia Research and Development Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow*

*The increased popularity of herbal medicines and the diversification of herbal drugs on the pharmaceutical market of Russia and abroad led to the growth of unwanted side reactions in patients. The basic reasons for the toxicity of herbal remedies are pollution of vegetable raw materials, the content of drustic and toxic BAS, exceeding the recommended doses and duration of treatment, etc. To ensure security of the developed herbal remedies it is necessary to conduct preclinical toxicological studies, the results of which will allow to minimize the risk of side effects and the following widespread use in medical practice.*

**Keywords:** preclinical toxicological studies, phytodrugs

УДК 615.07:543.544.3

## АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И НОРМИРОВАНИЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЗУБНЫХ ПАСТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА

**Т.М. Сженова**, аспирант кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

**О.В. Нестерова**, доктор фарм. наук, профессор кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

**О.И. Адмакин**, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой профилактики и коммунальной стоматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

**А.А. Матюшин**, канд. фарм. наук, доцент кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

**А.А. Филиппова**, канд. хим. наук, доцент кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

На основании литературных данных показана эффективность эфирных масел против ряда бактериальных агентов, а также их противовоспалительная активность. Вместе с тем отмечается негармонизированность требований существующей нормативной документации на эфирные масла, что является препятствием на пути к эффективной разработке и стандартизации лекарственных средств на их основе.

**Ключевые слова:** эфирное масло, *Pelargonium graveolens*, профилактические зубные пасты, противомикробная активность, нормативный документ, вещества-маркеры.

Кариес и пародонтит – заболевания полости рта, этиология и патогенез которых обусловлены в значительной степени наличием микроорганизмов в зубном налете, который со временем превращается в зубной камень или бляшку, и в периодонтальных карманах [1].

Зубной налет считается одним из наиболее хорошо изученных мультивидовых микробных сообществ. Так, в 1 мг может содержаться от 100 млн до 300 млн микроорганизмов. Существуют две его разновидности: наддесневой, который состоит преимущественно из грамположительных микроорганизмов, и поддесневой зубной налет, который представлен грамотрицательными микроорганизмами. В составе зубной бляшки выделяют целый ряд грамположительных бактерий: стрептококки – *Streptococcus species* (*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. gordonii*, *S. intermedius*), актиномицеты – *Actinomyces species* (*A. naeslundii*, *A. viscosus*), коринобактерии, а также грамотрицательные кокки (*Neisseria*, *Veillonella*). При гингивите происходит рост актиномицетов (особенно *A. viscosus*), трепонем (*Treponema denticola*), грамотрицательных палочек (*Fusobacterium nucleatum*) и кокков (*Veillonella parvula*) [2,3].

В микрофлоре периодонтальных карманов изначально преобладает факультативно-анаэробная флора и аэробная кокковая

флора – стрептококки, энтерококки и нейсерии, позднее они вытесняются более строгими анаэробами: пептострептококки, вейлонеллы, бактероиды и актиномицеты. Поддесневая микрофлора в глубоких периодонтальных карманах состоит преимущественно из грамотрицательных палочек и спирохет [3].

Отличие вышеупомянутых патологий заключается в количестве и структурной организованности бактерий. Так, кариес может быть вызван несколькими видами отдельных бактерий, среди которых главную роль отводят *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus*, а пародонтит – большим сообществом бактерий (которые до сих пор не получены в чистой культуре) или так называемой организованной биопленкой с ее очень сложными взаимодействиями и значительно варьируемым составом. Примерно 30 микроорганизмов считают пародонтопатогенными, но, как правило, в зубных отложениях преобладают определенные бактериальные комплексы с участием прежде всего *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* (*Tannerella forsythia*) и *Treponema denticola* [1,4].

Для борьбы с микроорганизмами ротовой полости чаще всего используют такие антимикробные средства, как хлоргексидин (ХГ) и триклозан, выпускаемые в виде полосканий (раствор ХГ в концентрации 0,1–0,2%, раствор триклозана в концентрации 0,03–0,1%), гелей, а также добавляемые в зубные пасты. Антисептики в составе зубных паст оказывают бактериостатическое (подавление усвоения незаменимых аминокислот микроорганизмами) и бактерицидное (дезорганизация цитоплазматической клеточной мембраны микробов) действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробных и аэробных микробов (ХГ), дерматофитов и дрожжеподобных грибов. Побочные действия ХГ и триклозана, как и противомикробная эффективность, определяются их концентрацией (минималь-

ная подавляющая концентрация (МПК) триклозана – 0,3 мкг/мл, а МПК ХГ – 0,05 мкг/мл; концентрация ХГ в составе средств гигиены составляет 0,2 мкг/мл) и проявляются после длительного применения. По причине появления раздражения слизистой, аллергических реакций и резистентности новых штаммов основных патогенных микроорганизмов ХГ не рекомендуется применять в течение более 3 недель [1,5,6].

При лечении воспалительных заболеваний пародонта в последнее время отдается предпочтение природным препаратам, в частности эфирным маслам (ЭМ), обладающим хорошей переносимостью и имеющим меньше побочных эффектов по сравнению с синтетическими аналогами [7]. Подобный интерес вызван тем, что частота возникновения этих заболеваний увеличилась, так же как и резистентность микроорганизмов полости рта к антимикробным препаратам. Это обстоятельство послужило причиной для поиска новых лекарственных средств на растительной основе [8].

Широкое применение для лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта находят лекарственные средства, содержащие различные экстракты из растительного сырья. Они успешно используются в стоматологии для снятия воспаления, для предотвращения высвобождения гистамина, в качестве антисептических, противомикробных, противогрибковых, противобактериальных, противовирусных и анальгезирующих средств. Эффективны при контроле микробной флоры зубного налета при гингивите и пародонтите [9]. Анализ ассортимента аптечной сети ООО «Самсон-Фарма» показал, что в топ-5 лекарственных средств для лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта входят средства, представленные в таблице.

Анализ рецептуры указанных средств показывает, что все они содержат в значительной степени ЛРС, представленные

Таблица

### СВОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОП-5 ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛРС, ИСПОЛЗУЕМЫХ В СТОМАТОЛОГИИ

№	Наименование ЛС	ЛРС	Формы выпуска	Производитель
1	Стоматофит	1) корневища Аира болотного ( <i>rhizomata Calami</i> ) <sup>1</sup> ; 2) трава Арники ( <i>herba Arnicae</i> ) <sup>1</sup> ; 3) кора Дуба ( <i>cortex Quercus</i> ) <sup>2</sup> ; 4) листья Мята перечной ( <i>folia Mentae piperitae</i> ) <sup>1</sup> ; 5) цветки Ромашки аптечной ( <i>flores Chamomillae</i> ) <sup>1</sup> ; 6) трава Тимьяна обыкновенного ( <i>herba Thymi vulgaris</i> ) <sup>1</sup> ; 7) листья Шалфея лекарственного ( <i>folia Salviae</i> ) <sup>1</sup> ;	экстракт жидкий д/местн. прим.	АО «РНУТОРНАРМ КЛЕНКА», Польша
2	Мараславин	1) трава Полыни понтийской ( <i>herba Artemisiae pontici</i> ) <sup>1</sup> ; 2) трава Чабера садового ( <i>herba Saturejae hortensis</i> ) <sup>1</sup> ; 3) бутоны Гвоздичного дерева ( <i>flores Caryophylli</i> ) <sup>1</sup> ; 4) плоды Перца черного ( <i>fructus Piperis nigri</i> ) <sup>1</sup> ; 5) корневища Имбиря ( <i>rhyzoma Zingiberis</i> ) <sup>1</sup> ;	р-р д/местн. прим.	АО «СОФАРМА», Болгария
3	Ротокан	1) цветки Календулы лекарственной ( <i>flores Calendulae</i> ) <sup>1</sup> ; 2) цветки Ромашки аптечной ( <i>flores Chamomillae</i> ); 3) трава Тысячелистника обыкновенного ( <i>herba Millefolii</i> ) <sup>1</sup> ;	жидкий экстракт д/приема внутрь и местного прим.	ОГУП «Кировская фармацевтическая фабрика», Россия
4	Хлорофиллипт	листья Эвкалипта ( <i>folia Eucalypti</i> ) <sup>1</sup> ;	р-р спиртовой 1% д/приема внутрь и местного прим.	ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия
5	Сальвин-ВИФ	листья Шалфея лекарственного ( <i>folia Salviae officinalis</i> ) <sup>1</sup> ;	р-р спиртовой 1% д/местн. прим.	ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия

Примечание: 1 – эфирномасличные растения; 2 – растения, содержащие дубильные вещества

эфирномасличными растениями [10]. В настоящее время опыт терапевтической стоматологии по использованию растительных средств, блокирующих развитие микроорганизмов, ответственных за формирование зубного налета, активно используется компаниями-производителями средств гигиены. Значительно вырос ассортимент зубных паст, включающих в состав, в частности, эфирные масла [9].

Основная цель лечебно-профилактического ухода за зубами – это защита и поддержание структур зуба в здоровом состоянии. Выделяют два вида воспалительных заболеваний пародонта: гингивит и пародонтит, в основе которых лежит процесс воспаления. Только в первом случае он затрагивает исключительно десну, а во втором – уже ткани всего пародонта. С одной стороны, воспаление разрушает ткани, а с другой, стимулирует клетки к восстановлению потерянных структур. Этот патологический процесс возникает в ответ на накопление как бактериального наддесневого, так и поддесневого зубного налета.

Для уничтожения его микробной флоры используют хирургические и нехирургические методы. К последним относятся: снятие поддесневых зубных отложений кюретами и ультразвуком (с помощью Кавитрона/Пьезона и подобных), локальная доставка антибиотиков в карман (Арестин и др.), системные антибиотики, иммуномодуляция. При этом среди нехирургических методов особое применение при пародонтите нашли эфирные масла эвкалипта, Мята перечной, Мята колосковой, миндаля, лимона, герани, тимьяна, календулы, а также препарата индивидуального ментола [11]. ЭМ должны использоваться согласно предписанию и в небольших количествах. Как правило, возможно несколько вариантов применения: 1) нанесение одной или двух капель масла на зубную щетку и дальнейшая чистка пораженного участка; 2) аналогичное нанесение капель на ватный тампон

и примочка в области воспаления десен; 3) добавление капель в стакан воды и использование в виде ополаскивателя для рта; 4) использование ЭМ в составе зубных паст.

Следует отметить, что эффективность ЭМ в составе зубных паст выше, чем в ополаскивателях, которые, в свою очередь, не вызывают сухости и отклонения клинко-физиологических показателей слизистой оболочки полости рта от нормы. Эфирные масла эффективны при гингивите и пародонтите как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии. Но в последнем случае их действие может быть усилено после профессиональной гигиены полости рта в кабинете стоматолога, а также при правильной поддерживающей личной гигиене. По этим причинам были подробно изучены состав многих ЭМ и основные направления оказываемого ими действия: 1) противомикробное; 2) успокоительное в области протезного ложа; 3) регенерирующее по отношению к соединительной ткани; 4) устраняющее неприятный запах изо рта. Таким образом, использование ЭМ в повседневной гигиене полости рта позволяет предотвратить процесс воспаления десен или ускорить их заживление при гингивите и пародонтите [8].

В зарубежной литературе содержатся данные о разнообразном фармакологическом (адаптогенном; антидепрессантном; ранозаживляющем и ускоряющем процессы рубцевания тканей; фитогормональном; противовоспалительном, улучшающем работу лимфатической системы; болеутоляющем; успокоительном; седативном; общеукрепляющем; мочегонном; кровоостанавливающим; антисептическом; противогрибковым; антиоксидантном; противоглистном; противоплазмодном; инсектицидным; противоопухолевым) действии эфирного масла Герани [8,12]. Но при лечении гингивита и пародонтита особую актуальность приобретают его противовоспалительные, вяжущие, антимикробные (уменьшение зубного налета) свойства.



В качестве ЛРС могут выступать как подземная часть (корни, например, используют в составе немецкого лекарственного препарата *Umckaloabo* при острых и хронических инфекциях верхних дыхательных путей, ушей, горла и носа), так и надземная часть растения (траву Пеларгонии ароматной (*herba Pelargonii graveolensis*) используют при получении ЭМ Герани).

Род *Pelargonium* богат тремя наиболее важными классами биологически активных веществ: 1) терпеноидами (монотерпенами, сесквитерпенами), 2) фенольными соединениями (фенольными кислотами, оксикоричными кислотами, кумаринами, флавонами, производными флавонола, флавоноидами, танинами); 3) индольными алкалоидами (elaecarpidine и его 20-Н изомером). Вид *Pelargonium graveolens* характеризуется наибольшим содержанием эфирного масла, что объясняет его использование в трех отраслях промышленности: пищевой, косметической и фармацевтической. 99,23% ЭМ Герани представлены 32 компонентами, среди которых основными являются цитронеллол (21,3–37,8%) и гераниол (8,3–38,4%), а также 10-эпи-γ-эудесмол (4,7–8,27%), изоментон (5,44–7,9%), линалоол (3,1–9,4%), цитронеллил формат (6,3–11,7%), геранил формат (3,1–5,8%), геранил ацетат (4,52%), γ-кадинен (2,89%), геранил бутират (2,53%), гемакрен D (2,05%), гераниаль (0,9–2,7%), нерол (0,7–1,6%), 2-фенилэтил тиглат (0,4–1,1%), α-пинен (0,5–1,6%), β-бурбонен (0,3–1,0%), β-кариофиллен (0,1–0,9%), цитронеллил ацетат (0,6–0,9%) [12–15]. Также оно богато промышленной фракцией родинола (линалоол+цитронеллол+гераниол). Таким образом, наше представление о химическом составе ЭМ Герани соответствует понятию «эфирных масел» в ГФ X издания, где сказано, что «ЭМ представляют собой смесь летучих душистых веществ, принадлежащих к различным классам органических соединений. Глав-

ной составной частью ЭМ являются терпены и их кислородсодержащие производные, реже – ароматические и алифатические соединения» [16].

Согласно вышеприведенным данным главной составной частью ЭМ Герани являются именно монотерпеноиды. Этот факт объясняется их значительным количеством и методом получения ЭМ. В ГФ X издания приведены следующие способы получения ЭМ: 1) перегонка с водой или водяным паром; 2) экстракция органическими растворителями; 3) прессование и др. способы [16]. Таким образом, в исследовании Hsoupa A. были получены 4 вида экстракта из сухих листьев *Pelargonium graveolens*: 1) n-гексановый (ГЭ); 2) этилацетатный (ЭАЭ); 3) метанольный (МЭ); 4) водный (ВЭ), а также ЭМ из свежей травы. Но следует отметить, что в случае экстракции указанными органическими растворителями преобладающим классом БАВ стали фенольные соединения, чье содержание снижалось в следующем порядке: МЭ > ЭАЭ > ВЭ > ГЭ, в случае аквадистилляции преобладающим классом БАВ являются кислородсодержащие монотерпены [17].

Исследование показало, что только МЭ и ЭАЭ, а также ЭМ показали противомикробную активность по отношению как к грамположительным (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes*) и грамотрицательным бактериям (*Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*), так и к грибам (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium oxysporium*, *Alternaria alternata*, *Rhizopus nigricans*, *Candida albicans*). Эта активность была выражена качественным и количественным образом: путем обнаружения наличия или отсутствия зон задержки роста (ЗЗР), а также определения значений минимально подавляющей (МПК) и минимально

бактерицидной концентраций (МБК). Результаты антибактериальной активности представлены следующими показателями: 1) ЗЗР составила 17–27 мм и МПК – 0,039–1,25 мг/мл для ЭАЭ; 2) ЗЗР – 12–20 мм и МПК – 0,078–2,5 мг/мл для МЭ; 3) ЗЗР – 13–26 мм и МПК – 0,312–10 мг/мл для ЭМ. Результаты противогрибковой активности: 1) ЗЗР составила 14–34 мм и МПК – 0,312–1,25 мг/мл для ЭАЭ; 2) ЗЗР – 13–22 мм и МПК – 0,0312–2,5 мг/мл для МЭ; 3) ЗЗР – 17–26 мм и МПК – 0,078–1,25 (0,25–2,5) мг/мл для ЭМ с учетом того, что их концентрации находились в диапазоне 0,039–10 мг/мл [13, 15, 17].

Таким образом, экстракты и ЭМ Герани обладают как выраженным бактериостатическим, так и бактерицидным действием на различные представители микроорганизмов за счет высокого содержания монотерпеноидов. Также можно выделить несколько особенностей противомикробной активности Герани: 1) грамположительные бактерии обладают большей чувствительностью к ЭМ, чем грамотрицательные; 2) кокковые микробы поддаются большему влиянию ЭМ, чем палочковидные; 3) синегнойная палочка и протей вульгарис более резистентны к монотерпеноидам ЭМ. Первая особенность объясняется тем, что внешняя мембрана грамотрицательных бактерий содержит гидрофильную полисахаридную цепочку, которая выступает в качестве барьера по отношению к ЭМ, представляющему собой концентрированную гидрофобную жидкость. Значения МПК экстрактов меньше значений МПК эфирного масла, что говорит о большей чувствительности микроорганизмов к первым, чем ко вторым. Следовательно, можно предположить, что и эффективность применения экстрактов будет выше эффективности эфирного масла. Но ввиду целого ряда нижеперечисленных фактов можно говорить об обратном. Так, основной противомикробный эффект обоснован присутствием монотерпе-

нов и терпеноидов (цитронеллола, гераниола, цитронеллала, цитронелловой кислоты, линалоола,  $\alpha$ -пинена) [18], чья концентрация определено выше в ЭМ, нежели в экстрактах. Метод аквадистилляции является наиболее безопасным и экономичным способом получения указанных выше веществ в отличие от токсичных и дорогостоящих органических растворителей. ЭМ также выступает в качестве натурального ароматизатора и консерванта [18], что увеличивает срок годности готовой продукции на их основе. Таким образом, можно сказать, что использование Герани в виде эфирного масла гарантирует высокую эффективность и безопасность оказываемого им действия и позволяет применять его при изготовлении разного рода продукции, в том числе фармацевтической.

Как известно, любое фармакологическое действие определяется дозой действующего вещества. Также существует такое понятие, как «дозозависимый эффект». С учетом такого широкого спектра действия ЭМ Герани вопрос дозирования этого активного компонента в составе различного рода продукции должен стоять на первом месте. Ежедневное применение ЭМ Герани в составе зубных паст и ополаскивателей в качестве средств гигиены полости рта также говорит о его возможном накопительном эффекте. Так, производители профилактических зубных паст серии LACALUT говорят о 30-дневном применении паст, содержащих хлоргексидин, с определенными перерывами (30–40 дней) между курсами. ЭМ Герани, так же как и хлоргексидин и фториды, обладает антибактериальным действием. К тому же в зарубежной литературе отмечена противоопухолевая активность ЭМ Герани из вида *Peperomia graveolens*, которая определена наличием в его составе основных монотерпеноидов: цитронеллола, транс-гераниола, цитронеллил формата и цитронеллил ацетата [12]. С учетом увеличения случаев рака (карциномы) полости

рта и несвоевременной диагностики предраковых изменений предупреждение подобных заболеваний в рамках первичной и вторичной профилактики при помощи ЭМ является не менее актуальным, чем в классических областях профилактики (предупреждение кариеса, гингивита и пародонтита) [1]. Также следует уточнить, что наличие изомеров или энантиомеров монотерпеноидов говорит о природном происхождении этих веществ, что, в свою очередь, увеличивает их антибактериальную активность по сравнению с синтетическими аналогами [18]. Таким образом, вопрос дозирования ЭМ в настоящее время имеет противоречивую трактовку специалистами и предусматривает введение от 1–2 мл на партию зубных паст в качестве дезодорирующей добавки до использования 1–2 капель чистого ЭМ на разовую чистку зубов при нанесении на зубную щетку. В связи с этим можно утверждать, что широкому распространению эфирных масел в качестве профилактических и лечебных средств препятствует отсутствие единой современной нормативной документации, позволяющей осуществлять определение их подлинности и доброкачественности, а также дающей рекомендации по дозированию ЭМ в различных видах готовой продукции, в том числе в зубных пастах.

В фармацевтической промышленности для эфирных масел, используемых в производстве лекарств, статья 471 «Масла эфирные» (*Olea aetherea*) в фармакопее X издания является стандартом, где отражены следующие показатели качества: цвет и прозрачность, запах, вкус, растворимость, температура застывания, а также испытания на чистоту (в эфирных маслах не должен присутствовать спирт, жирные и минеральные масла) и числовые показатели, среди которых выделяют плотность, угол вращения, показатель преломления, кислотное число, эфирное число, эфирное число после ацетилирования, со-

держание сложных эфиров или связанных спиртов, содержание свободных спиртов, общее содержание спиртов, содержание фенолов. В ней также указаны условия хранения ЭМ. Помимо общей фармакопейной статьи 471 «Масла эфирные» в ГФ X издания присутствуют две частные статьи: 475 «Масло Эвкалиптовое» (*Oleum Eucalypti*) и 477 «Масло Мята перечной» (*Oleum Menthae piperitae*). Они практически идентичны по определяемым показателям качества (описание, растворимость, угол вращения, показатель преломления, количественное определение, хранение), за исключением некоторых (кислотное число, эфирное число, содержание влаги), которые указаны исключительно для масла Мята перечной. В разделе «Количественное определение» указана методика по определению содержания БАВ и их нижних границ нормы. Так, для листьев Эвкалипта шарикового (*Eucalyptus globulus Labill.*) и других видов Эвкалипта определяют содержание цинеола, которое должно быть не менее 60% по объему. А для листьев Мята перечной (*Mentha piperita L.*) данная процедура проходит в 2 этапа: 1) определение содержания свободного ментола, которое должно быть не менее 46%; 2) суммирование процентного содержания свободного ментола и процентного содержания сложных эфиров, в результате чего получают общее содержание ментола, которое должно быть не менее 50% [16]. Таким образом, можно сказать, что определение качества эфирного масла проводят путем установления содержания его основного действующего компонента. Подобный подход также может быть применим к эфирному маслу Герани, оценку качества которого можно проводить по определению содержания гераниола как основного его компонента.

В то же время при производстве эфирных масел и душистых веществ применяется значительное количество ГОСТов,

регламентирующих их качество. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 10 сентября 2014 г. №1064-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 11024-1-2014 вводится в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2016 г. Этот документ полностью идентичен по рубрикам международному стандарту ISO 11024-1:1998 Essential oils – General guidance on chromatographic profiles – Part 1: Preparation of chromatographic profiles for presentation in standards (Масла эфирные. Общее руководство по хроматографическим профилям. Часть 1. Подготовка хроматографических профилей для представления в стандартах). Отличительной особенностью данного документа является использование понятийного аппарата, включающего такие термины, как «репрезентативные компоненты», «характерные компоненты», «типичная хроматограмма», «хроматографический профиль». Также в ГОСТ ISO 11024-1-2014 разбор вышеуказанных понятий происходит на примере химического состава ЭМ Герани разных сортов, что явно говорит о необходимости соответствующего стандарта на данное масло.

В соответствии с ГОСТ ISO 11024-1-2014 под *репрезентативными компонентами* понимают компоненты, присутствующие во всех пробах эфирного масла вне зависимости от доли. Таким образом, к ним можно отнести геранил формиат, изоментон, цитронеллол, гераниол и другие вещества ЭМ Герани.

Под *характерными компонентами* понимают один или более репрезентативных компонентов, концентрация которых является характерной для данного эфирного масла, при этом концентрация может быть нулевой. Так, в *Africa geranium* гвайаб, 9-диен присутствует в незначительном количестве, а в *Bourbon geranium* – в большом; 10-эпи-гамма-эудесмол отсутствует в *Bourbon geranium* и присутствует в *Africa geranium*.

Под хроматографическим профилем понимают перечень компонентов эфирного масла, выбранных из репрезентативных и характерных, а также предельные значения концентрации каждого из них и, возможно, отношения таких концентраций. Для разработки последнего необходимо провести анализ проб ЭМ с помощью газовой хроматографии на капиллярной колонке и с пламенно-ионизационным детектором. Результатом данного аналитического исследования станут выбранные экспериментальным путем репрезентативные и характерные компоненты, которые в дальнейшем позволят отличить чистые эфирные масла, имеющие хорошие органолептические характеристики, от загрязненных или от масел других биологических видов [19,20].

Следует отметить, что попытки выделения вышеуказанных веществ, позволяющих надежно идентифицировать как ЛРС, так и препараты на его основе, предпринимались и в фармацевтических исследованиях [21,22], однако до настоящего времени предлагаемые авторами термины «индикаторные компоненты» или «вещества-маркеры» не нашли широкого распространения в научной литературе и нормативной документации. Под индикаторными компонентами понимают вещества, специфичные для данного вида растительного сырья и используемые для оценки его качества и подлинности. В свою очередь, вещества-маркеры подразделяются на приоритетные и специфические. Большинство маркеров относятся к первой группе согласно четырем основным критериям: 1) значительному содержанию (от десятых долей до десятков процентов); 2) биологической активности; 3) возможности перехода в продукты переработки ЛРС; 4) наличию стандартных образцов для анализа [21].

В диссертации А.Н. Кузьменко есть раздел «Стандартизация эфирных масел», в котором также рекомендуется включить в частную статью на конкретное ЭМ описание метода

количественного определения одного или нескольких компонентов ЭМ (веществ-маркеров) и установить нормы их содержания [22]. Таким образом, из вышесказанного видно, что работа в области стандартизации эфирных масел ведется на нескольких уровнях: научных сообществ и государственных органов разных стран. В этой связи особую актуальность приобретает решение вопроса разработки нормативной документации (частных фармакопейных статей на эфирные масла и ГОСТов) и гармонизации с ныне существующими международными стандартами (ISO 11024-2:1998. Essential oils – General guidance on chromatographic profiles – Part 2: Utilization of chromatographic profiles of samples of essential oils), отвечающими за применение хроматографических профилей эфирных масел в разных отраслях промышленности [23].

## ВЫВОДЫ

1. Широкое использование антибактериальных агентов химической природы в составе зубных паст (хлоргексидин, триклозан) нередко приводит к формированию устойчивой резистентности микроорганизмов, что снижает эффективность использования гигиенических средств, включающих указанные выше вещества, а также может привести к развитию побочных эффектов. Это, в свою очередь, обуславливает актуальность и перспективность в составе средств профилактики веществ природного происхождения, в частности эфирных масел, обладающих широким спектром антибактериального действия.

2. ЭМ Герани является перспективным компонентом средств гигиены полости рта вследствие противомикробного действия, а также противоопухолевого действия, что позволяет рекомендовать использование гигиенических средств, содержащих эфирное масло Герани, для пациентов пожилого возраста

с частичным или полным протезированием, для которых особенно актуально предотвращение озлокачивания микротравм протезного ложа при ношении протеза.

3. ЭМ Герани в отличие от экстрактов, получаемых из травы Пеларгонии ароматной (*herba Pelargonii graveolensis*) с использованием различных органических растворителей, удачно сочетает в себе наличие противомикробного действия с безопасностью применения, обусловленной наиболее экологичным методом выделения – перегонкой с водяным паром.

4. Анализ научной литературы и нормативной документации, регламентирующей качество эфирных масел, убедительно доказывает актуальность гармонизации требований к подлинности и доброкачественности, а также необходимость совершенствования методик определения соответствующих показателей для частных фармакопейных статей на масла эфирные и ГОСТов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Руле Ж.-Ф. *Профессиональная профилактика в практике стоматолога: Атлас по стоматологии / Жан-Франсуа Руле, Стефан Циммер; пер. с нем., под общ. ред. С.Б. Улитовского, С.Т. Пыркова. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 368 с.: ил.*
2. Socranskiy S.S. et al. *Microbial complexes in subgingival plaque // J Clin Periodontol. – 1998. – V. 25, № 2. – P. 134–144.*
3. Витт А.А. *Современные представления об эпидемиологии и этиологии болезней пародонта // Медицинский журнал. – 2009 – № 3. – С. 37–40.*
4. Brook I. *Microbiology and management of periodontal infections // Gen. Dent. – 2003. – V. 51, № 5. – P. 424–428.*
5. Уразова Р.З., Мусина Л.Т., Егорова А.Б. *Сравнительный анализ антисептических*

- зубных паст // *Практическая медицина*. – 2009. – Т. 33, № 1. – С. 84–86.
6. Садовский В.В. Клинические технологии блокирования кариеса. – М.: Медицинская книга, 2005. – 72 с.
  7. Матвеева Н.И. и др. Влияние геля «Поликатан» в комбинации с линкомицином на состояние микрофлоры пародонтальных карманов при лечении воспалительных заболеваний пародонта // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 309–311.
  8. Kumaresan G., Geetha R. Essential oil in the management of periodontal disease // *International Journal of Pharmaceutical Science and Health Care*. – 2014. – V. 2, № 4. – P. 92–98.
  9. Gunjan K. et al. Emerging Trends of Herbal Care in Dentistry // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2013. – V. 7, № 8. – P. 1827–1829.
  10. Официальный сайт справочника лекарственных средств VIDAL. URL: <http://www.vidal.ru> (дата обращения: 19.06.2015).
  11. Goldenseal Root // *British Pharmacopoeia*. – London. – 2009. – V. 3. – P. 7031–7036.
  12. Saraswathi J. et al. Phytopharmacological importance of *Pelargonium* species // *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2011. – V. 5, № 13. – P. 2587–2598.
  13. Džamić A.M. et al. Chemical composition, antifungal and antioxidant activity of *Pelargonium graveolens* essential oil // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2014. – V. 4, № 3. – P. 001–005.
  14. Verma R.S. et al. Changes in the essential oil composition of rose-scented geranium (*Pelargonium graveolens* L'Herit. ex Ait.) due to date of transplanting under hill conditions of Uttarakhand // *Indian Journal of Natural Products and Resources*. – 2010. – V. 1, № 3. – P. 367–370.
  15. Jirovets L. et al. Chemical composition, antimicrobial activities and odor descriptions of some essential oils with characteristic floral-rosy scent and of their principal aroma compounds // *Research Signpost, Trivandrum*. – 2006. – № 2. – P. 1–12.
  16. Государственная фармакопея СССР / МЗ СССР. – 10-е изд., доп. – Москва: Медицина, 1968. – 1081 с.: ил.
  17. Hsouna A., Hamdi N. Phytochemical composition and antimicrobial activities of the essential oils and organic extracts from *pelargonium graveolens* growing in Tunisia // *Lipids in health and disease: электронный журнал*, 2012. V. 11.
  18. URL: <http://www.lipidworld.com/content/11/1/167> (дата обращения: 19.06.2015).
  19. Lis-Balchin M. Comparative antibacterial effects of novel *Pelargonium* essential oil and solvent extracts // *Letters in Applied Microbiology*. – 1998 – V. 27. – P. 135–141.
  20. ГОСТ ISO 11024-1-2014. Масла эфирные. Общее руководство по хроматографическим профилям. Часть 1. Подготовка хроматографических профилей для представления в стандартах [Электронный ресурс] // Официальный сайт Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии. URL: <http://protect.gost.ru> (дата обращения: 02.07.2015).
  21. Баландина И.А., Ковалева Е.Л. Экспертиза качества лекарственных растительных препаратов для медицинского применения // *Сеченовский вестник*. – 2013. Т. 11, № 1. – С. 67–68.
  22. Разживин Р.В. Определение веществ-маркеров при исследовании комплексных препаратов из лекарственного растительного сырья: дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Разживин Роман Вячеславович: [место защиты: Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений]. – Москва, 2008. – 149 с.
  23. Кузьменко А.Н. Стандартизация лекарственного растительного сырья и растительных сборов методами ионо-эксклюзивной и газо-жидкостной хроматографии:

- дисс. ... доктора фарм. наук : 14.04.02 / Кузьменко Алексей Николаевич: [место защиты: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2013. – 319 с.
24. ISO 11024-2:1998. Essential oils - General guidance on chromatographic profiles - Part 2:

*Utilization of chromatographic profiles of samples of essential oils [Электронный ресурс] // Официальный сайт Международной организации по стандартизации (ISO). URL: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11024-2:ed-1:v1:en> (дата обращения: 02.07.2015)].*

---

---

## PERSPECTIVES OF USE AND STANDARDIZATION OF ESSENTIAL OILS AS TOOTHPASTES ANTIBACTERIAL AGENT IN PERIODONTAL DISEASE

**T.M. Szhenova, O.V. Nesterova, O.I. Admakin, A.A. Matyushin, A.A. Filippova**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

*Essential oils exhibit efficacy against a panel of microorganisms and also anti-inflammatory activity according to the literature data. At the same time authors notice the lack of harmonization in present regulatory framework for essential oils, which can hinder effective development and standardization of drug products, based on such oils.*

**Keywords:** essential oil, *Pelargonium graveolens*, therapeutic toothpastes, antimicrobial activity, regulatory document, marker substances

## СЕМИНАР «РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЙ»

В середине декабря в немецком городе Нюрнберге прошел организованный РООИ «Здоровье человека» научно-практический семинар «Растительные лекарственные препараты в лечении ЛОР-заболеваний». После докладов оториноларингологи и педиатры из разных уголков России долго дискутировали по поводу подходов в лечении затяжных риносинуситов и обострения хронического тонзиллита на фоне ОРВИ. Единогласно было признано, что применение лекарственных растительных препаратов позволяет избежать полипрагмазии, добиться скорейшего выздоровления и предотвратить повторные заболевания или рецидивы. Эти же выводы касались возможности современной фитотерапии при малопродуктивном кашле.

В рамках семинара доктора посетили завод компании «Bionorica SE», где ознакомились с нюансами производства современных растительных препаратов. Качественное сырье, выращиваемое на плантациях под строгим контролем, современные технологии обработки и стерильность – это создание стандартизованного лекарственного препарата. Именно факт стандартизации гарантирует качество и неизменность каждой выпускаемой партии выпускаемого препарата. Эффективность таких лекарственных растительных препаратов подтверждена в клинических исследованиях, в том числе выполненных с соблюдением стандартов GCP (Good Clinical Practice).

Каждый из присутствующих докторов, имея свой опыт применения растительных лекарств, признался, что у него есть один-два фитолюбимчика. Основная ценность мероприятия состояла в том, что были представлены новейшие данные о свойствах и клинических эффектах всех обсуждаемых лекарственных



препаратов. С одной стороны это позволило в очередной раз подтвердить, что выбор был сделан не зря, с другой – узнать, что и остальные препараты обладают доказанной эффективностью и безопасностью.

В XXI веке фитопрепараты вновь занимают достойное место в терапевтическом арсенале врачей. Но теперь лучшие из них – это вовсе не травяные чаи или пищевые добавки с травами, а высокотехнологичные лекарственные препараты со своими показаниями, противопоказаниями, определенным механизмом действия. И в рамках семинара участники в очередной раз подтвердили, что все чаще прибегают к фитотерапевтическим препаратам, зная об их эффективности и, что немало важно, безопасности.





# ЭБРАНТИЛ®

урапидил  
для внутривенного применения

**Надёжный контроль  
гипертензивных кризов**



**Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.** Торговое название препарата: Эбрантил®. **Активное вещество:** урапидила гидрохлорид 5,47 мг (что соответствует 5,0 мг урапидила). **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** пожилой возраст, нарушение функции печени и/или почек, гиповолемия. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии – лёжа. Гипертензивный криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления (АД). Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочное действие:** часто встречающиеся от 1 до 10 %: тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Полная информация по препарату – в инструкции по применению.

# ДОРИПРЕКС®

## Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии  
тяжелых госпитальных инфекций

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дорипрекс®

Регистрационный номер: ЛСР-004580/08. Торговое название: Дорипрекс®. Международное непатентованное название: дорипенем. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Состав. Один флакон объемом 20 мл содержит: активное вещество: дорипенема моногидрат - 521,4 мг (эквивалентно дорипенему - 500 мг). Показания к применению. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Осложненные интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции мочевыводящей системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. Противопоказания. Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы. Внутривенно.

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (часы)	Длительность терапии**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7-14 дней**
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	каждые 8 ч	1	5-14 дней**
Осложненные инфекции мочевыводящей системы, включая пиелонефрит	500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней**§

\* Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч. Для лечения пациентов с повышенной клиренсом креатинина (CrCl)  $\geq 150$  мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 12 ч.

\*\* Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение (при переходе на пероральную терапию можно назначать фторхинолоны, пенициллины широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой, а также антибиотики любой фармакотерапевтической группы).

§ У пациентов с сопутствующей бактериемией длительность терапии может достигать 14 дней.

**Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с клиренсом креатинина  $>50$  мл/мин не требуется коррекции дозы. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от  $\geq 30$  до  $\leq 50$  мл/мин) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от  $>10$  до  $<30$  мл/мин) доза должна равняться 250 мг каждые 12 ч. Для пациентов с рекомендуемой дозой 1000 мг каждые 8 ч, в виде 4-часовой инфузии, доза должна быть скорректирована: при средней степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 8 ч, при тяжелой степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 12 ч. Пациенты, находящиеся на диализе. Рекомендации по дозированию препарата у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведены в полной версии инструкции по применению. **Пожилые пациенты.** У пожилых пациентов, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Не требуется коррекции дозы. **Побочное действие.** Очень частое и частое: головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотиков, могут возникать серьезные, а иногда и летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на дорипенем его необходимо сразу же отменить и провести соответствующее лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок) требуют проведения неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также проведение других мер, включающих оксигенотерапию, внутривенное введение жидкостей, а также, при необходимости, антигистаминных препаратов, и поддержание проходимости дыхательных путей. Во время терапии карбапенемами, включая дорипенем, сообщалось о случаях развития судорог (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях дорипенема судороги чаще наблюдались у пациентов с исходными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), нарушениями функции почек и при использовании доз, превысивших 500 мг. Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2-3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе. При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол, в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Следует избегать длительного лечения дорипенемом для предотвращения избыточного размножения резистентных к нему микроорганизмов. Перед применением препарата рекомендуется провести бактериологическое исследование. Необходимо отобрать соответствующие образцы для проведения бактериологического исследования с целью выделения возбудителей, их идентификации и определения их чувствительности к дорипенему. При отсутствии таких данных эмпирический выбор препаратов следует проводить на основании местных эпидемиологических данных и местной структуры чувствительности микроорганизмов. **Длительная заместительная почечная терапия.** Экспозиция метаболита дорипенем-М-1 у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, может быть понижена до уровня, для которого нет данных о безопасности применения препарата *in vivo*. Данный метаболит не проявляет микробиологической активности, и другие возможные фармакологические эффекты неизвестны. Поэтому для пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов. **ИВЛ-ассоциированная пневмония.** Исследование с участием пациентов, госпитализированных в течение не менее 5 дней, у которых диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония, не подтвердило эффективности 7-дневных курсов дорипенема (по 1 г в виде 4-х часовых инфузий каждые 8 часов), по сравнению с 10-дневными курсами имипенема-циластатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая вентиляторно-ассоциированную пневмонию, составляет 7-14 дней и определяется степенью тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: октябрь 2015

ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1  
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.  
www.takeda.com.ru



# Когда контроль жизненно необходим

- Оригинальный препарат пантопразола<sup>1</sup>
- Низкий риск лекарственного взаимодействия<sup>2</sup>
- Удобная упаковка для длительных курсов лечения<sup>3</sup>



Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОНТРОЛОК®.** Регистрационное удостоверение: П N011341/01 от 28.04.08. Торговое название препарата: Контролок®. МНН: Пантопразол. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг. Показания к применению: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит, синдром Золлингера – Эллисона; эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, а также к соев; диспепсия невротического генеза; совместное применение с атазанавиром; возраст до 18 лет; беременность, период лактации. Способ применения и дозы: Контролок® принимают внутрь до еды, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством жидкости. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит. По 40–80 мг в сутки. Курс лечения при обострении язвенной болезни 12-перстной кишки 2 недели, при обострении язвенной болезни желудка 4–8 недель. Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки – по 20 мг в сутки. Эрадикация *Helicobacter pylori*. По 20–40 мг 2 раза в сутки в комбинации с антибактериальными средствами. Курс лечения 7–14 дней. Синдром Золлингера – Эллисона. По 40–80 мг в сутки. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея и головная боль – наблюдается примерно у 1% пациентов. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: Перед началом лечения следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. Пациенты должны проконсультироваться с врачом, если им предстоит проведение эндоскопии или мочевинового дыхательного теста. Пациенты в возрасте старше 55 лет, при наличии новых или недавно изменившихся симптомов, должны проконсультироваться с врачом. Незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки: 1. Махов В.М. и соавт. Ингибиторы протонной помпы – основное звено в лечении кислотозависимой патологии. РМЖ. 2013, №13. 2. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf. 2014; 37 (4): 201–11. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Контролок®, рег. номер П N011341/01 от 28.04.08. Дата выхода рекламы: декабрь 2015 г.



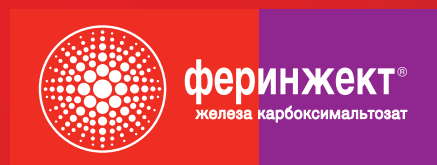
≡ Vifor Pharma

Инновационная  
депо-форма  
внутривенного железа

Возможность вводить  
до 1000 мг железа  
за одну короткую  
инфузию (15 мин.)  
без введения  
тест-дозы

Не содержит декстран

Оригинальный препарат  
из Швейцарии



Искусство ферротерапии

**Сокращенная информация по назначению:**

**Показания к применению:** лечение железодефицитной анемии при неэффективности или невозможности применения пероральных препаратов железа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, анемии, не связанные с дефицитом железа, симптомы перегрузки железом, дети до 14 лет. **Способ применения и дозы:** внутривенно струйно или капельно. Феринжект® может вводиться внутривенно капельно в максимальной однократной дозе до 20 мл препарата (1000 мг железа), что не должно превышать 0,3 мл препарата Феринжект® (20 мг железа) на 1 кг массы тела или подсчитанной кумулятивной дозы. Нельзя назначать капельное введение 20 мл препарата Феринжект® более 1 раза в неделю. Феринжект® может вводиться внутривенно струйно, в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Побочное действие:** во время введения препарата Феринжект® чаще других побочных действий регистрируется головная боль, возможны аллергические реакции. **С осторожностью:** беременность 1-й триместр, почечная недостаточность, острые и хронические инфекционные заболевания, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: декабрь 2015 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1,  
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Информация для специалистов здравоохранения.  
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.  
Полная информация в инструкции по применению.

На правах рекламы

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Редакция журнала «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» просит авторов при подготовке статей для публикации соблюдать следующие правила.

**Редакционная этика.** Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или приняты для публикации другими редакциями.

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, печать. Статья должна быть подписана всеми авторами (на последней странице), что дает право на ее публикацию и размещение на сайте издательства.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

**1. Схема построения статьи.** ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное название учреждения, в котором работает автор, с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) город; 5) УДК.

**После титульной страницы на английском языке должны быть представлены:** название статьи; инициалы и фамилии авторов; полное название учреждения; реферат (не более 0,5 страницы машинописного текста) и ключевые слова (Keywords).

На отдельной странице указываются дополнительные данные о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: ФИО полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес (с индексом), телефон для контактов с авторами статьи.

**Далее оригинальные статьи должны содержать следующие разделы:** РЕЗЮМЕ; КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА; КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель и задачи настоящего исследования; МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ; РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ; ВЫВОДЫ (по пунктам) или ЗАКЛЮЧЕНИЕ; БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, лекции – 8–10, обзора литературы – 18–20, рецензий, хроники – 4–5, персоналий – 2–3. При подготовке обзорных статей просьба включать в список литературы преимущественно издания последних лет.
3. Материалы должны быть подготовлены в текстовом редакторе Microsoft Word (параметр «Текст DOC»); компьютерный набор должен быть выполнен без форматирования и переносов в текстовом формате ANSI, 14 кеглем, через 1,5 интервала между строками (двойной интервал машинописи).
4. Рисунки в виде графиков, диаграмм необходимо дополнить цифровыми данными в виде таблиц в программе Excel.
5. Рисунки в виде фотографий (гистограммы, эхограммы и др.) должны быть представлены отдельными файлами, а не вставленными в текст статьи. Формат файла для черно-белых рисунков BMP или GIF (расширение \*.bmp, \*.gif), для цветных рисунков и шкалы серого цвета – JPG (расширение \*.jpg), разрешение 600 dpi (пиксели на дюйм);

- возможно использование сжатия ZIP, RAR или другого.
6. Подписи к рисункам располагаются после списка литературы. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок, а затем объясняются все имеющиеся в нем цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, увеличение.
  7. Таблицы должны быть пронумерованы (сверху справа), иметь название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.
  8. Все физические величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ. При подготовке статьи необходимо учесть правила использования символов, сокращений, условных обозначений и пр., рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре.
  9. Библиографический список должен включать не более 20 источников, для обзоров – не более 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.
  10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте, а не по алфавиту.

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

1. Лоскутова Е.Е., Базаркина О.В. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений // Российские аптеки. – 2003. – №4. – С. 38–40.

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

1. Аникин Б.А., Родкина Т.А. Логистика. – М.: Велби, Проспект, 2008. – 408 с.
2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз / Под. ред. Долгушина И.И. – Екатеринбург, Медицина, 2001. – 279 с.
3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. СПб – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

1. Орлов Ф.С. Анализ и стандартизация лекарственной формы с модифицированным высвобождением нового оригинального отечественного препарата дилепт: дис. ... канд. фарм. наук. – М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. – 125 с.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: [journal@humanhealth.ru](mailto:journal@humanhealth.ru)

**Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.**

## 8 лет успешного применения в режимах АРТ<sup>1</sup>

- >70% пациентов с ВН <50 копий/мл
  - 1% отмены препарата по причине развития диареи
  - отсутствие гипербилирубинемии и желтухи<sup>2,3</sup>
- 
- возможность приема 1 раз в день
  - без связи с приемом пищи
  - сочетается с терапией ВГС и ЖКТ

### Краткая инструкция по применению

Перед назначением препарата, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛС-002473

**СОСТАВ:** Фосампренавир кальция 853,2 мг (эквивалентно 700,0 мг фосампренавира). Противовирусное (ВИЧ) средство, ингибитор протеазы.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Фармакодинамика: Активный метаболит — ампренавир, является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Фармакокинетика: Телзир после приема внутрь быстро и почти полностью гидролизуются до ампренавира и органического фосфата и всасываются через эпителий кишечника. Ритонавир ингибирует метаболизм ампренавира посредством ингибирования CYP3A4, что приводит к увеличению концентрации ампренавира в плазме крови. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. Нарушения функции почек: влияние нарушений функции почек на выведение ампренавира должно быть минимальным. Нарушение функции печени: Может потребоваться адекватная коррекция режима дозирования Телзира у пациентов с нарушениями функции печени.

**ПОКАЗАНИЯ:** ВИЧ-инфекция в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру, или любому другому компоненту препарата; одновременное применение с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон, субстратами цитохро-

ма CYP3A4 (см. раздел инструкции по применению препарата «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»); в комбинации с ритонавиром и препаратами, которые метаболизируются CYP2D6 (флекаинид, пропafenон); с рифампицином; с силденафилом при лечении легкой артериальной гипертензии. Тяжелая печеночная недостаточность (для таблеток, в виду невозможности коррекции дозы). Дети и подростки с массой тела менее 39 кг (рекомендуется применять препарат Телзир в лекарственной форме суспензия для приема внутрь).

**ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗЫ:** Таблетки принимают внутрь с пищей или натощак. Взрослые (от 18 лет и старше). Рекомендуемые дозы следующие: Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию: 1400 мг фосампренавира (2 таблетки Телзира) 2 раза в сутки; или 1400 мг фосампренавира (2 таблетки Телзира) однократно в комбинации со 100 мг или 200 мг ритонавира однократно; или 700 мг фосампренавира (1 таблетка Телзира) два раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки. Пациенты, ранее получавшие терапию ингибиторами протеазы: 700 мг фосампренавира (1 таблетка Телзира) два раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки. Однократный режим дозирования при применении Телзира или в комбинации с низкими дозами ритонавира не рекомендуется у взрослых, ранее получавших терапию ингибиторами протеазы.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ:** Возможно, только если ожидаемая польза превышает возможный риск для матери и плода. Лактация. Ввиду возможности передачи ВИЧ с грудным молоком грудное вскармливание противопоказано.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Молекула фосампренавира содержит сульфонамидную группу, Телзир необходимо применять с осторожностью у пациентов с известной гиперчувствительностью к сульфонамидным препаратам. Не рекомендуется превышать дозы ритонавира, указанные в разделе «Применение и дозы».

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** Диарея, тошнота, рвота, боль в животе; головная боль; сыпь; слабость.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА:** При необходимости — стандартная симптоматическая терапия. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность изофермента CYP3A4, могут изменять фармакокинетику ампренавира. Фосампренавир не следует назначать одновременно с субстратами изофермента CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон концентраций (например, тербинафин, диазепам, эрготамин).

#### Литература:

1. Wood R, et al. HIV Clin Trials 2013;14(5):183–91
2. Smith KY, et al. AIDS Res Ther 2008, 5:5 doi:10.1186/1742-6405-5-5
3. Волкова С.Б., Подимова А.С. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2013, 4: 65-71

Более подробную информацию можно получить по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-парк «Крылатские Холмы»  
Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >