



Технический Комитет по  
Стандартизации ТК 450  
«Лекарственные Средства»

## **ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**





## Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

*Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. За прошедшее время совместными усилиями нам удалось обеспечить достойный рейтинг издания в научных кругах, что позволило привлечь к работе специалистов отрасли из разных регионов нашей страны, а также из-за рубежа. Редакционная команда обеспечила высокий уровень отбираемых публикаций. В настоящее время журнал входит в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций по медико-биологическим и фармацевтическим специальностям. Особое внимание в стратегии развития издания в среднесрочной перспективе является привлечение к работе в команде известных европейских специалистов, чьи публикации имеют высокий рейтинг и цитируемость в международных системах. Переход к англоязычной версии представляет собой основополагающую задачу ближайшего времени для популяризации журнала и его интеграции в международное научное пространство. Убеждён, вместе мы сможем достойно представлять медицинскую и фармацевтическую науку на международной арене, что будет способствовать продвижению отечественных технологий и созданию позитивного имиджа российской школы специалистов отрасли.*

*С уважением,*

*Главный редактор, профессор*

*А.А. Маркрян*

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 №16-1718

# 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)  
Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)  
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор (Москва)



# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>БЛИЖНЯЯ ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ<br/>НА СОВРЕМЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ</b>  | <b>4</b>  |
| Г.А. Нечаева, В.Ю. Подушкин   |           |
| <b>РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ<br/>КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ (POTENTILLA ALBA L.)</b>   | <b>9</b>  |
| А.Е. Бурова, О.Л. Сайбель, А.И. Мешков  |           |
| <b>СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ<br/>ГИДРАЗИДОВ ИТАКОНОВОЙ И ДИМЕТИЛМАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТ</b>  | <b>15</b> |
| Н.В. Колотова, А.В. Старкова, С.В. Чащина   |           |
| <b>ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ<br/>ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ<br/>САХАРНОГО ДИАБЕТА</b>   | <b>24</b> |
| О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз   |           |
| <b>АНАЛИЗ ЗАТРАТ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ<br/>НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ<br/>А НА ОСНОВАНИИ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИХ<br/>РЕКОМЕНДАЦИЙ И ВЫБРАННЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ</b> | <b>29</b> |
| Р.И. Ягудина, Н.Б. Молчанова  |           |
| <b>ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ<br/>СЫРЬЯ КУРКУМЫ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ</b>  | <b>42</b> |
| О.В. Нестерова, Д.А. Доброхотов, В.С. Кочанов   |           |
| <b>РЕФОРМИРОВАНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОТНОШЕНИЕ<br/>СРЕДНЕГО И МЛАДШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА<br/>К РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ</b>   | <b>54</b> |
| Е.А. Тарасенко, М.Я. Эйгель   |           |

# CONTENTS

---

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>NEAR-INFRARED SPECTROMETRY<br/>IN THE MODERN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING</b>   | <b>4</b>  |
| <b>G.A. Nechaeva, V.Yu. Podushkin</b>  |           |
| <b>DEVELOPMENT OF METHODS ANALYSIS PHENOLIC<br/>COMPOUNDS RHIZOMES AND ROOTS OF POTENTILLA ALBA L.</b>   | <b>9</b>  |
| <b>A.E. Burova, O.L. Saybel, A.I. Meshkov</b>  |           |
| <b>SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ITACONIC AND<br/>DIMETILMALEINIC ACIDS` MONOSUBSTITUTED HYDRAZIDES</b>   | <b>15</b> |
| <b>N.V. Kolotova, A.V. Starkova, S.V. Chashchina</b>   |           |
| <b>PROBLEMS OF THE RUSSIAN FEDERATION TO ENSURE<br/>THE POPULATION MEDICINES TO TREAT DIABETES</b>   | <b>24</b> |
| <b>O.A. Ryzhova, T.L. Moroz</b>  |           |
| <b>HEALTHCARE SYSTEM COST ANALYSIS OF DRUG THERAPY<br/>IN HEMOPHILIA A PATIENTS BASED ON STANDARDS OF CARE,<br/>CLINICAL GUIDELINES AND DEFINE DRUG GROUPS</b> | <b>29</b> |
| <b>R.I. Yagudina, N.B. Molchanova</b>  |           |
| <b>HISTORICAL EXPERIENCE AND PROSPECTS OF USING TURMERIC<br/>RAW MATERIAL IN MEDICINE AND PHARMACY</b>   | <b>42</b> |
| <b>V.S. Kochanov, O.V. Nesterova, D.A. Dobrokhotov</b>   |           |
| <b>HEALTHCARE REFORM: ATTITUDES OF NURSES AND NURSE'S<br/>ASSISTANTS TOWARDS HOSPITALS RESTRICTING</b>   | <b>54</b> |
| <b>Ye.A. Tarasenko, M.Ya. Eygel</b>  |           |

УДК 615.071+615.074+543.067.3

## БЛИЖНЯЯ ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

**Г.А. Нечаева**, соискатель кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, kekki@bk.ru

**В.Ю. Подушкин**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, vitaly.podushkin@pharminnotech.com

В связи с повсеместным внедрением Правил надлежащей производственной практики (GMP) на фармацевтических предприятиях Российской Федерации все более актуальным представляется вопрос идентификации субстанций из каждого тарного места, предназначенных для производства парентеральных лекарственных форм. В Государственной фармакопее РФ XIII издания была опубликована общая фармакопейная статья, регламентирующая применение спектрометрии ближнего инфракрасного спектра (БИК). С помощью данного метода возможно проводить идентификацию, не вскрывая тарное место. На основании проведенных исследований была разработана методика идентификации фармацевтических субстанций без вскрытия упаковки, проведена валидация методики и выработаны основные рекомендации к процессу проведения идентификации методом БИК-спектрометрии.

**Ключевые слова:** спектрометрия ближнего инфракрасного спектра, методики идентификации субстанций, валидация аналитических методик

### ВВЕДЕНИЕ

Спектрометрия ближнего инфракрасного спектра давно и успешно занимает почетное место в аналитических методиках

при проведении контроля качества пищевых продуктов, сельскохозяйственных объектов и нефтепродуктов [1]. В чем же причина столь широкого распространения данного метода в этих областях? Во-первых, это возможность экспресс-анализа (определение проводится менее чем за минуту и зачастую не требует пробоподготовки), во-вторых, возможность проведения измерения через материалы, которые не имеют полос поглощения в ближней инфракрасной области (например, полиэтиленовые пленки, кварцевое стекло [2]), и в-третьих, возможность проведения анализов в полевых условиях благодаря созданию переносных приборов с высокой устойчивостью к условиям внешней среды.

К сожалению, долгие годы данный метод был незаслуженно обделен вниманием со стороны фармацевтической химии, и только в последние годы он приобрел актуальность, что нашло отражение в более подробной статье Европейской фармакопеи 8-го издания (ранние издания содержали только краткий обзор по этому методу) [3], а также в новой общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания [4].

До момента введения статьи по БИК-спектрометрии в Государственную фармакопею Российской Федерации применение ее в фармацевтическом анализе ограничивалось

только внутренним контролем на предприятии и не могло быть включено в фармакопейные статьи предприятия. Сейчас же ситуация кардинально иная: у производителей появились все возможности для разработки новых методик, открылось огромное поле деятельности.

С помощью спектрометрии ближнего ИК-спектра можно проводить как качественный, так и количественный анализ. Наибольшую актуальность имеет проведение качественного анализа при входном контроле субстанций, поступающих на фармацевтическое предприятие. В соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. №916), а именно Приложением №8 (Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов), каждый производитель стерильных лекарственных форм сталкивается с обязательным требованием о подтверждении подлинности поступающих субстанций в каждом тарном месте [5]. Это требование влечет за собой трудоемкий процесс по вскрытию каждого тарного места в специально выделенной зоне отбора проб, отбору проб из каждого тарного места, вновь запечатыванию его и проведению идентификации субстанций согласно утвержденной нормативной документации. Зачастую для определения подлинности используется спектрометрия среднего ИК-спектра, что влечет за собой определенные временные затраты на проведение пробоподготовки и собственно анализа. При выполнении данной процедуры существуют очевидные недостатки: высокий риск контаминации тарного места при проведении отбора, риск контаминации при дальнейших перемещениях тарного места, так как оно было вскрыто ранее, а также большие временные затраты на проведение всех вышеописанных манипуляций.

Именно с целью устранения всех вышеперечисленных рисков и неудобств на со-

временных предприятиях в последние годы стали внедрять БИК-спектрометрию. С помощью использования данного метода существует возможность определения подлинности субстанций без вскрытия тарного места при условии, что оно представляет собой прозрачный полиэтиленовый мешок, что является наиболее распространенным случаем при поставке субстанций на фармацевтическое предприятие.

Таким образом, производителю необходимо решить ряд вопросов для внедрения данного метода:

1. Выбрать список субстанций, которые подлежат идентификации.
2. Из выбранных субстанций исключить те, что поставляются в непрозрачных полиэтиленовых мешках.
3. Создать библиотеку БИК-спектров.

Если с первыми двумя пунктами можно справиться без проведения дополнительных исследовательских работ, то для создания библиотеки БИК-спектров производителю следует иметь некоторый опыт практической работы в данной области. Иными словами, для внедрения данного метода идентификации, как и для любого другого аналитического метода, следует провести его валидацию. Однако большинство производителей лекарственных средств ограничиваются только этапом создания метода и не проводят его валидацию должным образом, что может привести к ошибкам в выполнении рутинного анализа.

При создании методик идентификации субстанций и их валидации на существующем фармацевтическом предприятии нами были поставлены следующие задачи:

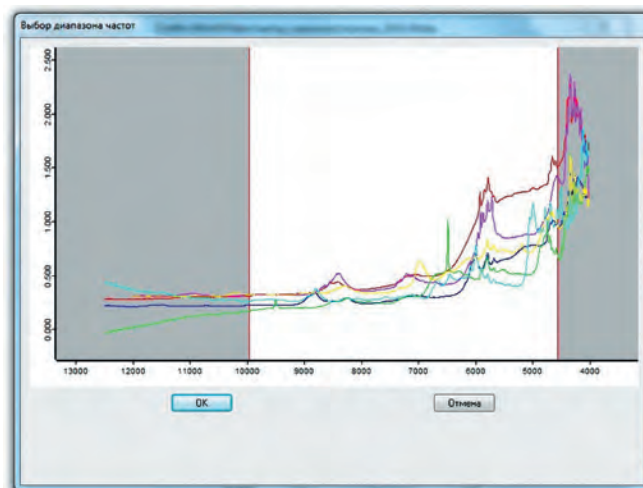
1. Создать библиотеку БИК-спектров из выбранных субстанций.
2. Провести валидацию методик по показателям: специфичность, правильность, робастность, сходимость.
3. Выработать рекомендации к выполнению рутинных измерений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве идентифицируемых субстанций нами были выбраны следующие объекты: N-метилглюкамин, акридонуксусная кислота, рибоксин, никотинамид, янтарная кислота, метионин. Все они имеют упаковку в виде прозрачных полиэтиленовых пакетов, упакованных в различные виды вторичной упаковки. Для создания методик идентификации использовался оптоволоконный датчик, позволяющий снимать спектр диффузного отражения. Все измерения проводились с помощью прибора Bruker MPA. Обработка полученных данных и создание методик идентификации производились с помощью программного продукта OPUS.

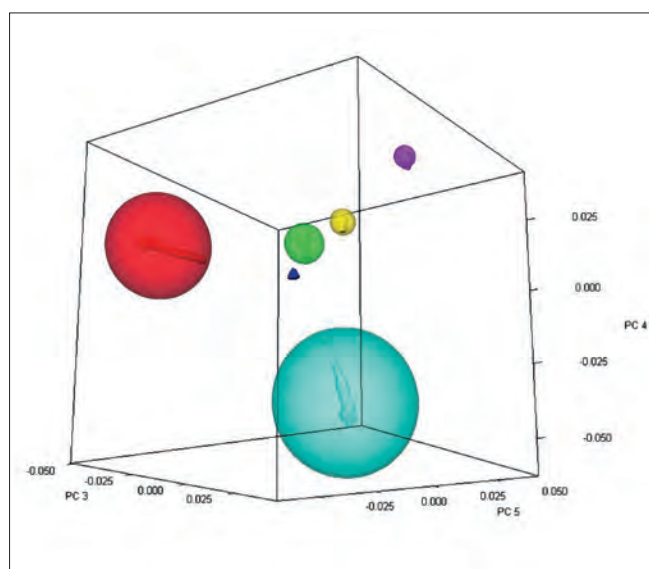
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для каждой из исследуемых субстанций было отобрано по 5–10 серий субстанций. Из каждой серии отбиралось по 5 тарных мест. Из каждого из отобранных тарных мест был снят спектр субстанций по 5 раз. Параллельно из каждого тарного места были проведены реакции идентификации согласно утвержденным фармакопейным статьям предприятия (ФСП) на конкретную субстанцию. Таким образом, мы достоверно снимали спектры верно идентифицированных субстанций. Из снятых БИК-спектров была сформирована библиотека и создан метод Ident. При создании библиотеки программа самостоятельно выбирала область длин волн, в которой выбранные спектры имели наибольшие различия по структуре (рис. 1). При определении подлинности субстанции, используя данный метод, пользователь задавал программе наименование субстанции, указанное на идентификационной этикетке тарного места, затем с помощью оптоволоконного датчика проводил определение.



**РИС. 1.** Выбор спектрального диапазона для создания метода Ident в программе OPUS

Программа производила сравнение снятого спектра с усредненным спектром из заданной ранее в методе библиотеки и выдавала результат в виде положительной или отрицательной идентификации. В рамках создания метода имелась возможность провести внутреннюю валидацию по показателю «Специфичность» путем построения 3D модели, которая условно показывает, насколько схожи спектры субстанций, помещенные в данную библиотеку (рис. 2). На рисунке видно, что все



**РИС. 2.** 3D модель, показывающая специфичность созданного метода



6 сфер (каждая из которых соответствует выбранной субстанции) не пересекаются с другой, что подтверждает возможность специфической идентификации выбранных субстанций. Следует отметить, что ранее были сделаны попытки внесения в данную модель субстанций калия хлорида и магния хлорида, но их достоверная идентификация была затруднена ввиду очень близкой химической структуры. В дальнейших исследованиях мы попытаемся подобрать соответствующие методы обработки спектров, которые смогли бы достоверно специфично определить данные субстанции.

Дополнительно для валидации методик по показателю «Специфичность» были проведены испытания на заведомо ложных тарных местах. Например, программе был задан параметр идентификации N-метилглюкамина, а определение тарного места проводилось с ранее идентифицированной субстанцией рибоксина. Таким образом, были перекрестно проверены все шесть субстанций созданной библиотеки, и была доказана специфичность по каждому наименованию.

Для подтверждения правильности созданной методики проводилось определение подлинности с помощью данного метода из тарных мест субстанций, подлинность которых была также определена с помощью соответствующих методик, указанных в ФСП. Каждое наименование субстанции дало положительный результат как в случае анализа согласно ФСП, так и в случае определения подлинности на БИК-спектрометре, что явилось подтверждением правильности созданной методики.

Применение БИК-спектрометрии для определения подлинности обязательно требует изучения робастности методики. В качестве наиболее подверженных изменению факторов при определении подлинности были выбраны следующие: угол наклона датчика по отношению к поверхности прилегания пленки

к субстанции, плотность прилегания пленки к субстанции.

При изучении угла наклона датчика нами были проведены опыты с отклонением датчика от вертикали на 45°. Опыты показали, что не все субстанции могут быть четко идентифицированы при таком отклонении. Таким образом, были сделаны рекомендации к процедуре выполнения идентификации: приложение датчика должно быть строго под углом 90°.

Также были проведены опыты по возможности идентификации при неполном прилегании пленки к поверхности субстанции. При данном исследовании практически все субстанции показали отрицательный результат.

Таким образом, был сделан вывод о необходимости максимально полного прилегания пленки к поверхности идентифицируемой субстанции.

Для определения сходимости полученных результатов нами было выбрано по одному тарному месту каждого наименования субстанции с заранее установленной подлинностью. Далее мы производили пятикратное измерение подлинности из выбранного тарного места, перемещая датчик по поверхности полиэтиленовой пленки, соблюдая ранее выработанные рекомендации. В каждом тарном месте (каждой субстанции) все пять измерений дали положительный результат, что свидетельствует о сходимости данных, получаемых данным методом.

## ВЫВОДЫ

Использование метода БИК-спектрометрии при входном контроле субстанций на фармацевтическом производстве позволяет быстро (определение длится около 5–10 секунд) производить идентификацию субстанций без вскрытия тарных мест, что значительно снижает риск перекрестной контаминации.

Разработанная нами методика идентификации позволяет специфично, правильно и сходимо определить подлинность выбранных субстанций.

Идентификацию следует проводить через один слой полиэтиленовой пленки, хорошо очищенным датчиком, прикладывая его строго вертикально к поверхности пленки таким образом, чтобы пленка плотно прилегала к поверхности субстанции.

Разработанная методика успешно внедрена и применяется на действующем фармацевтическом предприятии.

Описанная нами методика подлежит дальнейшему изучению и улучшению с целью введения в список идентифицируемых субстанций сложноразличимых солей неорганических субстанций.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Крищенко В.П. Ближняя инфракрасная спектроскопия. – М.: АО «Интерагротех», 1997. – 638 с.
2. Беккер Ю. Спектроскопия. – М.: Техносфера, 2009. – 528 с.
3. Европейская фармакопея на русском языке, 8-е издание. Том 1. – М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015. – С. 77-84.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. Том 1. – М., 2015. – 1470 с.
5. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». – М. – 254 с.

---



---

## NEAR-INFRARED SPECTROMETRY IN THE MODERN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

**G.A. Nechaeva, V.Yu. Podushkin**

*St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russia*

*In case of overall implementation of Good Manufactory Practice (GMP) in pharmaceutical companies of Russian Federation the relevance of identity methods for substances which will be used in parenteral medicines grows more and more. In Russian State Pharmacopoeia of 13th edition was published the new article describing the near-infrared spectrometry (NIR). Using this method the identity could be provided without opening the batch place. Basing on our researches there was created the identity method for pharmaceutical substances without opening the packaging. Also this method was validated and the main recommendations for providing the NIR-identity testing were developed.*

**Keywords:** near-infrared spectrometry, identity methods for substances, validation of analytical methods.

УДК 615.322:582.734.4

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КОРНЕВИЦ С КОРНЯМИ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ (*POTENTILLA ALBA L.*)

**А.Е. Бурова**, старший научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**О.Л. Сайбель**, канд. фарм. наук, руководитель центра химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [olster@mail.ru](mailto:olster@mail.ru)

**А.И. Мешков**, старший научный сотрудник отдела фитохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

*Лапчатка белая (*Potentilla alba L.*) является перспективным растением для разработки на ее основе отечественных лекарственных средств тиреотропного действия. В статье приведены результаты исследований по разработке методик подтверждения подлинности с помощью качественной реакции и метода ТСХ. Подобраны оптимальные условия анализа и разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений методом спектрофотометрии.*

**Ключевые слова:** лапчатки белой корневища и корни, фенольные соединения, (+)-катехин, спектрофотометрия

На протяжении многих лет для профилактики и лечения многих заболеваний наряду с синтетическими препаратами используются лекарственные средства растительного происхождения. Эффективность применения фитопрепаратов обусловлена комплексом биологически активных веществ (БАВ), обладающим различной фармакологической активностью при минимальных побочных эффектах. Состав, накопление и фармакологическая активность

БАВ индивидуальны для каждого вида сырья и зависят от места произрастания, условий заготовки и сушки сырья.

Таким образом, поиск и изучение новых видов растений с целью расширения номенклатуры отечественных лекарственных средств растительного происхождения, а также разработка методик стандартизации сырья являются актуальным направлением фармацевтической науки.

Одним из перспективных для изучения растений представляется многолетнее травянистое растение семейства Розоцветные (*Rosaceae*) – лапчатка белая (*Potentilla alba L.*) [1,2].

Лапчатка белая растет в достаточно освещенных местах в широколиственно-еловых и сосновых лесах, на остепненных лугах, иногда среди кустарников, преимущественно на свежих плодородных супесчаных и суглинистых почвах. Распространена лапчатка белая в центральных районах европейской части России, на Кавказе, в Средней Европе, на Балканах. Является ценным декоративным растением. Лапчатка белая относится к редким и исчезающим растениям и внесена в Красную книгу ряда регионов России, в том числе Смоленской,

Ульяновской, Московской области и Республики Мордовия. В связи с чем проводятся работы по введению лапчатки в культуру.

По данным литературы, подземная часть растения содержит до 17% дубильных веществ, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, фитостерины, углеводы (крахмал) [3,4].

Проведенные фармакологические исследования показали, что настой цельного растения проявляет тиреотропную активность, нормализует показатели обмена веществ, снижает артериальное давление, уменьшает уровень глюкозы и холестерина в крови. В народной медицине разных стран лапчатка белая используется как вяжущее, антисептическое, ранозаживляющее средство. Лапчатка белая входит в состав биологически активных добавок к пище, рекомендованных к применению при патологии щитовидной железы [5,6].

На основании анализа данных литературы и проведенных собственных исследований сотрудниками ВИЛАР разработан способ получения сухого экстракта из корневищ с корнями лапчатки белой. По данным фармакологического изучения, полученный экстракт в эффективной экспериментальной дозе 50 мг/кг оказывает выраженное тиреотропное действие, нормализует морфофункциональное состояние щитовидной железы, а также оказывает комплексное воздействие на организм при гипотиреозе. Установленные свойства лапчатки белой экстракта сухого определяют целесообразность его применения в клинической практике в качестве тиреотропного средства при гипофункциональных заболеваниях щитовидной железы.

Как известно, неотъемлемым условием создания лекарственного препарата является решение вопросов стандартизации исходного сырья, субстанции и готовых форм. В этой связи целью настоящего исследования служили подбор оптимальных условий анализа и разработка методики качественного

и количественного определения суммы фенольных соединений в корневищах с корнями лапчатки белой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Объект** исследования – образцы высушенных корневищ с корнями лапчатки белой третьего года жизни, заготовленные на опытных участках ВИЛАР осенью 2015 года.

Для хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) в качестве неподвижной фазы использовали пластинки Sorbfil ПТСХ-ПА размером 10×15. Хроматографирование осуществляли восходящим способом в системе растворителей «этилацетат – уксусная кислота – вода» (40 : 5 : 5). В эксперименте использован стандартный образец (+)-катехина (Sigma, кат. №С 1251).

УФ-спектры поглощения снимали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы и проведенным нами исследованиям, преобладающей группой БАВ подземной части лапчатки белой являются фенольные соединения. В этой связи для характеристики подлинности данного сырья предложено использовать качественную реакцию с хлоридом окисного железа и ТСХ со стандартным образцом (+)-катехина. В ходе исследования были подобраны условия хроматографирования и предложена следующая методика анализа: аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм. В колбу вместимостью 100 мл помещают 2 г измельченного сырья, прибавляют 20 мл спирта этилового 70% и нагревают на кипящей водяной бане 40 минут. Извлечение охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через складчатый

фильтр «синяя лента» в коническую колбу вместимостью 25 мл.

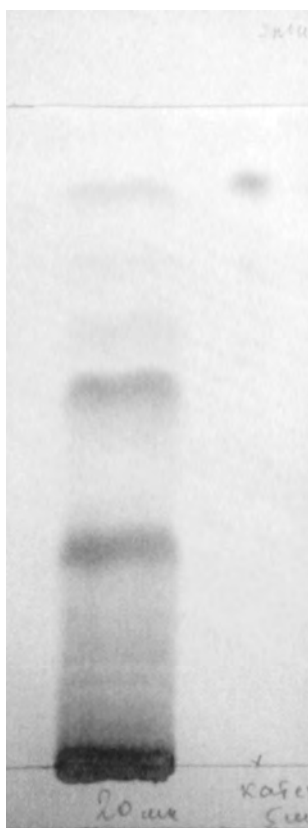
На стартовую линию, отступив на 1 см от края хроматографической пластинки, наносят 20 мкл извлечения в виде полосы шириной 2 см и на расстоянии 2 см в точку 5 мкл 0,1% стандартного образца (+)-катехина в спирте этиловом 70%.

Пластинку помещали в вертикальную хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение 2 часов при комнатной температуре смесью растворителей, и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей проходил 12 см, пластинку вынимали из камеры, оставляли под вытяжным шкафом до удаления запаха растворителей. Затем пластинку обрабатывали 1% спиртовым раствором железа окисного хлорида и прогревали в течение 2–3 минут при температуре 105°C. На хроматограмме

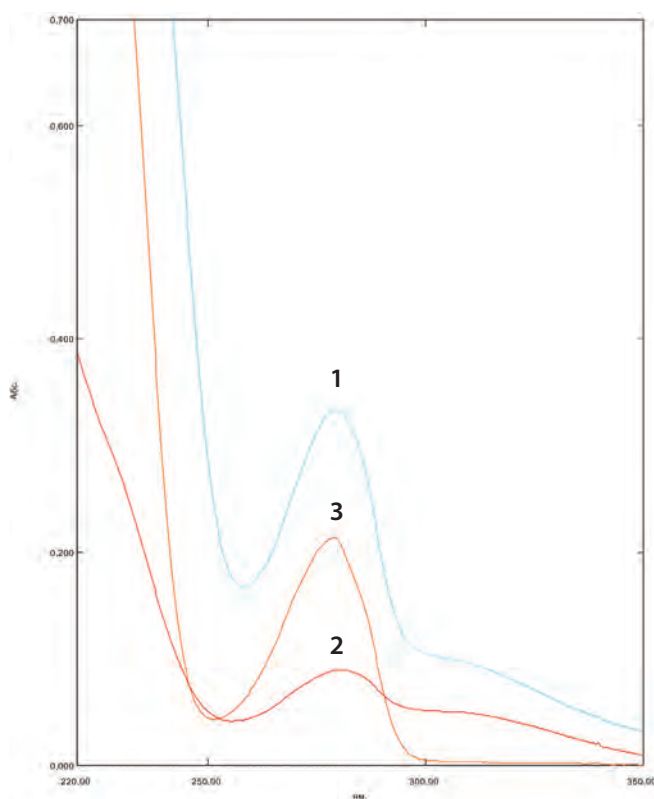
испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции серо-зеленого цвета с  $R_f$  около 0,83, аналогичная зоне адсорбции стандартного образца (+)-катехина. Допускается наличие других зон адсорбции серо-синего цвета с  $R_f$  около 0,33 и 0,58 (рис. 1).

Для количественной оценки содержания фенольных соединений в лекарственном растительном сырье широко используется метод спектрофотометрии.

При изучении спектра поглощения извлечения из подземной части лапчатки белой было установлено, что в диапазоне от 200 до 400 нм наблюдается максимум поглощения при  $279 \pm 1$  нм, аналогичный максимуму поглощения раствора СО (+)-катехина. В этой связи в качестве аналитической длины волны предложено использовать 279 нм и проводить расчет содержания суммы фенольных соединений в пересчете на (+)-катехин (рис. 2).



**РИС. 1.** Хроматограмма спиртового извлечения из корневищ и корней лапчатки белой и раствора СО (+)-катехина



**РИС. 2.** УФ-спектры поглощения водного извлечения из лапчатки белой корневищ с корнями (1), после осаждения желатином (2) и раствора СО (+)-катехина

**ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ НА ВЫХОД ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| № п/п | Способ экстракции водой                                      | Время экстракции | Содержание фенольных соединений |
|-------|--|------------------|---------------------------------|
| 1     | Настаивание при комнатной температуре                        | 24 ч             | 5,04%                           |
| 2     | Перемешивание на магнитной мешалке при комнатной температуре | 3 ч              | 5,52%                           |
| 3     | Кипячение с обратным холодильником на плитке                 | 0,5 ч            | 11,10%                          |
| 4     | То же  | 1,0 ч            | 13,99%                          |
| 5     | То же  | 1,5 ч            | 14,04%                          |
| 6     | То же  | 2,0 ч            | 14,05%                          |

В ходе разработке методики были установлены оптимальные параметры экстракции фенольных соединений из сырья (см. таблицу).

Поскольку метод прямой спектрофотометрии является недостаточно селективным при количественном определении фенольных соединений, то для исключения завышения результатов в методику анализа подземной части лапчатки белой введена реакция осаждения 1% раствором желатина в 10% растворе натрия хлорида [7,8,9]. В ходе проведения исследования были экспериментально подобраны количество раствора желатина и время проведения реакции.

Расчет содержания суммы фенольных соединений проводили по разнице оптической плотности испытуемого раствора до и после осаждения.

В результате проведенного анализа разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений в корневищах с корнями лапчатки белой: около 1 г (точная навеска) сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 см, помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 50 мл спирта этилового 40%, взвешивают с точностью

до  $\pm 0,01$  г и нагревают с обратным холодильником на плитке с закрытой спиралью в течение 1 часа. Колбу охлаждают до комнатной температуры и доводят массу водой очищенной до первоначальной. Извлечение фильтруют через бумажный складчатый фильтр «синяя лента» диаметром 9 см (раствор А).

10 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки. 2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят водой до метки (раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б измеряют на спектрофотометре при длине волны 279 нм. В качестве раствора сравнения используют воду.

30 мл раствора А помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 3 мл 1% раствора желатина в 10% раствор натрия хлорида и перемешивают на магнитной мешалке в течение 7 минут. Раствор отстаивают в течение 30 минут при комнатной температуре и фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» диаметром 7 см.

2 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят раствор водой до метки (раствор В).

## ВЫВОДЫ

Оптическую плотность раствора В измеряют на спектрофотометре при длине волны 279 нм в кювете с толщиной слоя 10 см.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание суммы фенольных соединений (X) в пересчете на (+)-катехин на абсолютно сухое сырье в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(A_1 - A_2) \times 50 \times 50 \times 100 \times 33 \times 50 \times 100}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times 10 \times 2 \times 30 \times 2 \times (100 - W)},$$

где  $A_1$  – оптическая плотность раствора Б;  $A_2$  – оптическая плотность раствора В;  $A_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения СО (+)-катехина при 279 нм; а – навеска сырья, в граммах, W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

В соответствии с современными требованиями проведена валидация данной методики по таким показателям, как специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

Специфичность методики подтверждается совпадением максимумов поглощения спектров испытуемых извлечений и растворов стандартных образцов при длине волны  $279 \pm 2$  нм.

Определение линейности проводилось на 7 уровнях концентраций СО (+)-катехина в диапазоне 5,88–24,36 мкг/мл. Коэффициент корреляции составил 0,9989, что соответствует требованиям валидации.

Показано, что процент восстановления находится в пределах от 98,47% до 104,70% и имеет среднее значение 101,18% (критерий приемлемости – от 95,0% до 105,0%).

Коэффициент вариации для 6 измерений имеет значение 1,59%, что соответствует требованиям критерия приемлемости. Полученные значения коэффициента вариации при определении воспроизводимости не превышают 10%, что позволяет считать внутрилабораторную воспроизводимую результатов приемлемой.

На основании проведенного исследования предложены методики подтверждения подлинности с помощью качественной реакции и ТСХ со стандартным образцом (+)-катехина.

Подобраны оптимальные условия анализа и разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на (+)-катехин в корневищах с корнями лапчатки белой. Проведена валидация разработанной методики по показателям специфичность, линейность, правильность и прецизионность, подтверждающая пригодность данной методики для количественного определения БАВ в подземных органах лапчатки.

Разработанные методики могут быть включены в проект фармакопейной статьи «Лапчатки белой корневища с корнями».

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Водопьянова А.М. Лапчатка белая как перспективное средство для лечения заболеваний щитовидной железы / А.М. Водопьянова, Э.В. Архипова, Л.Н. Шантанова, С.М. Николаев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77). С. 131–134.
2. Гриценко Е.Н., Тодорова В.И. Полифенолы в структурировании и фармакологической активности лекарственных средств иммуномодулирующего и тиреотропного действия // Тез. докл. научно-практ. конференции «Перспективі создания и производства лекарственных средств в Україні». – Харьков, 1993. С. 19–20.
3. Мешков А.И., Шейченко В.И., Стихин В.А., Сокольская Т.А. Выделение и идентификация фитостеринов из корней и корневищ лапчатки белой // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009, № 2, С. 36–37.

4. Мешков А.И., Шейченко В.И., Сокольская Т.А. Выделение фенолкарбоновых кислот из корней и корневищ лапчатки белой // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013, № 5, С. 39–40.
5. Архипова Э.В. Влияние сухого экстракта лапчатки белой на морфофункциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе / Э.В. Архипова, В.К. Колхир, С.М. Николаев, Н.С. Кухаренко, С.М. Гуляев, И.М. Дамбаева // Вестник БГУ. Серия 12: Медицина, фармация. – 2012. С.121–125.
6. Колхир В.К. Влияние сухого экстракта лапчатки белой и «Тиреотона» на течение экспериментального гипотиреоза / В.К. Колхир, Э.В. Архипова, И.М. Дамбаева / XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2012. С. 201.
7. Михайлова Е.В., Васильева А.П., Мартынова Д.М. Методы количественного определения дубильных веществ в лекарственном растительном сырье / Актуальные вопросы современной медицины: материалы международной заочно-практической конференции. – Новосибирск, 2013.
8. Мальцева А.А., Чистякова А.С., Сорокина А.А., Сливкин А.И., Карлов П.М. Количественное определение дубильных веществ в траве горца почечуйного // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация, 2013, № 2. С. 203-205.
9. Патент РФ № 2439568. Способ определения дубильных веществ в растительном сырье; заявл. 12.10.2010, опубл. 10.01.2012, авторы – Самылина И.А., Абоянц Р.К., Гринько Е.Н.

## DEVELOPMENT OF METHODS ANALYSIS PHENOLIC COMPOUNDS RHIZOMES AND ROOTS OF POTENTILLA ALBA L.

**A.E. Burova, O.L. Saybel, A.I. Meshkov**

*Federal State Budgetary Scientific Institute of Research and Development of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia*

*Potentilla alba L. is a promising plant for the development on its basis of domestic drugs thyroid-stimulating actions. In the article were presented the results of research on the development of methods of authentication using qualitative reactions and TLC method. The optimal conditions of analysis and the method of quantitative determination of amounts of phenolic compounds by spectrophotometry were developed.*

**Keywords:** *Potentilla alba*, phenolic compounds, (+)-catechin, spectrophotometry



УДК 547.398 + 547.583

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗИДОВ ИТАКОНОВОЙ И ДИМЕТИЛМАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТ

**Н.В. Колотова**, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, Пермь, [nina.kolotowa2015@yandex.ru](mailto:nina.kolotowa2015@yandex.ru),

**А.В. Старкова**, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, Пермь, [physiology@list.ru](mailto:physiology@list.ru),

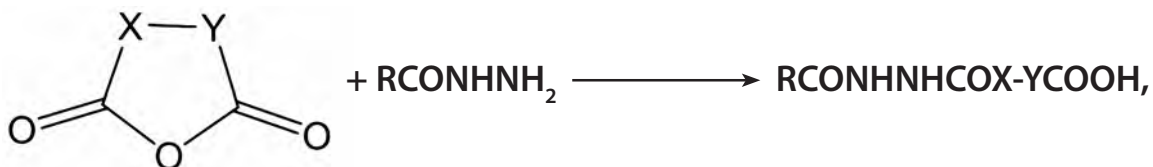
**С.В. Чащина**, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, Пермь, [allaperm@list.ru](mailto:allaperm@list.ru)

Осуществлен синтез 5 монозамещенных гидразидов итаконовой кислоты и 3 монозамещенных гидразидов диметилмалеиновой кислоты. Структура соединений доказана на основании ИК- и <sup>1</sup>H ЯМР спектров. Противомикробная активность соединений изучена по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922 и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-R. Эталоны сравнения – этакридина лактат и оксолиновая кислота. Влияние соединений на гемостаз (цитратная (3,8%) кровь (9 : 1) кроликов и собак) проводили на коагулометрах АПГ4-02-П и Минилаб 701. Препараты сравнения – растворы гепарина и этамзилата. Инсектицидная активность соединений (0,1% водные растворы) исследована на личинках комаров *Chironomidae* (мотыль). В качестве эталонов использованы имидаклоприд, диазинон и пиримифос. Антигельминтная активность соединений (0,5% водные растворы) изучена на дождевых червях. Эталоны сравнения – пирантел и левамизол. Активность соединений (1% водные растворы) при поверхностной анестезии исследована в опытах на роговице кролика. В качестве эталонов сравнения использованы лидокаин и тримекаин.

**Ключевые слова:** монозамещенные гидразиды итаконовой, диметилмалеиновой кислот, антимикробная активность, инсектицидная активность, антигельминтная активность, антикоагулянтная активность, местная анестезирующая активность

Поиск антикоагулянтов прямого действия и гемостатиков является актуальным, поскольку все используемые в настоящее время в лечебной практике препараты имеют ряд недостатков, ограничивающих их использование. Не менее важным сегодня является поиск новых соединений с инсектицидным действием, так как для борьбы с комарами используются вещества с высокой токсичностью. Современная медицина также нуждается в новых высокоэффективных и малотоксичных антимикробных веществах.

Среди монозамещенных гидразидов янтарной, малеиновой, цитраконовой и фталевых кислот обнаружены соединения, обладающие инсектицидным, антикоагулянтным, гемостатическим действием, а также другими видами фармакологической активности [1–10]. Биологическое действие производных итаконовой и диметилмалеиновой кислот практически не исследовано.



**1а-д, 2а-в**

где **X-Y**: 1.  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$ ; 2.  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ; **R**: 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (1,2 а); 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (1б); 4- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (1в, 2б); 2- $\text{OH}\text{C}_6\text{H}_4$  (1 г);  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$  (1д, 2в).

**Целью** нашего исследования является синтез новых монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот, доказательство структуры и изучение антимикробной, инсектицидной, местной анестезирующей активности и их влияния на гемостаз.

Соединения были получены ацилированием гидразидов кислот итаконовым и диметилмалеиновым ангидридами в мягких условиях по известному методу [1–5].

Физико-химические и спектральные характеристики соединений приведены в табл. 1 и экспериментальной химической части.

Таблица 1

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИДРАЗИДОВ ИТАКОНОВОЙ И ДИМЕТИЛМАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТ**

| Соед. | $T_{пл}, ^\circ\text{C}$ | Выход, % | $^1\text{H}$ ЯМР спектр, $\delta$ , м.д., $\text{DMCO-d}_6$  | ИК-спектр, $\lambda_{max}, \delta_{max}, \text{cm}^{-1}$   |
|-------|--------------------------|----------|--|--|
| 1     | 2                        | 3        | 4  | 5  |
| 1а    | 168–170р.                | 80       | 2,292 с (3H, $3\text{CH}_3$ );<br>3,174 с (2H, $-\text{CH}_2-$ );<br>5,770 с, 6,131 с (2H, $=\text{CH}_2$ );<br>7,217 д, 7,730 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $J = 6,60$ Гц);<br>9,819 с, 10,157 с (2H, NH-NH);<br>12,340 уш.с. (1H, COOH)        | $\lambda_{max}$ : 3360 (COOH),<br>3180 (CONH),<br>1700 (COOH),<br>1640 (CONH).<br>$\delta_{max}$ : 1600 и 1530 (2NHCO) |
| 1б    | 155–157р.                | 68       | 3,203 с (2H, $-\text{CH}_2-$ );<br>3,806 с (3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 5,824 с,<br>6,171 с (2H, $=\text{CH}_2$ );<br>7,009 д, 7,853 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $J = 8,70$ Гц);<br>9,964 с, 10,206 с (2H, NH-NH);<br>12,500 уш.с. (1H, COOH) | $\lambda_{max}$ : 3330 (COOH),<br>3220 (CONH),<br>1690 (COOH),<br>1645 (CONH).<br>$\delta_{max}$ : 1610, 1520 (2NHCO)  |
| 1в    | 176–178 р.               | 94       | 3,185 с (2H, $-\text{CH}_2-$ );<br>5,790 с, 6,142 с (2H, $=\text{CH}_2$ );<br>5,707 уш.с. (2H, $\text{NH}_2$ );<br>6,575 д; 7,594 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $J = 8,70$ Гц);<br>9,873 с, 9,891 с (2H, NH-NH);<br>10,108 уш.с. (1H, COOH)      | $\lambda_{max}$ : 3300 (COOH),<br>3240 (CONH),<br>1690 (COOH),<br>1670 (CONH).<br>$\delta_{max}$ : 1570, 1510 (2NHCO)  |

| Соед. | $T_{пл}, ^\circ\text{C}$ | Выход, % | $^1\text{H}$ ЯМР спектр, $\delta$ , м.д., $\text{DMCO-d}_6$   | ИК-спектр, $\lambda_{max}, \delta_{max}, \text{cm}^{-1}$   |
|-------|--------------------------|----------|---|--|
| 1     | 2                        | 3        | 4   | 5  |
| 1г    | 220–221р.                | 80       | 3,192 с (2H, $-\text{CH}_2-$ );<br>5,749 с, 6,127 с (2H, $=\text{CH}_2$ );<br>6,926 м, 7,428 т, 7,881 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ,<br>$J = 8,10$ Гц);<br>10,135 с, 10,473 с (2H, NH-NH);<br>11,814 уш.с. (1H, -OH);<br>12,348 уш.с. (1H, COOH) | $\lambda_{max}$ : 3310 (COOH),<br>3200 (CONH),<br>1690 (COOH),<br>1670 (CONH).<br>$\delta_{max}$ : 1570, 1510 (2NHCO)                          |
| 1д    | 209–211р.                | 96       | 3,176 с (2H, $-\text{CH}_2-$ );<br>5,755 с, 6,126 с (2H, $=\text{CH}_2$ );<br>7,708 д, 8,688 д (4H,<br>$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ , $J = 4,80$ Гц);<br>9,981 с, 10,549 с (2H, NH-NH)  | $\lambda_{max}$ : 3310 (COOH),<br>3200 (CONH),<br>1690 (COOH),<br>1650 (CONH).<br>$\delta_{max}$ : 1570, 1520 (2NHCO)                          |
| 2а    | 178–180 р.               | 76       | 1,932 с (6H, $2\text{CH}_3$ );<br>2,326 с (3H, $\text{CH}_3$ ),<br>7,298 д, 7,773 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $J = 7,20$ Гц);<br>10,884 уш.с. (2H, NH-NH);<br>12,500 уш.с. (1H, COOH)   | $\lambda_{max}$ : 3360 (COOH),<br>3190 (CONH),<br>1705 (COOH),<br>1640 (CONH).<br>$\delta_{max}$ : 1600, 1520 (2NHCO)                          |
| 2б    | 200–202 р.               | 88       | 1,975 с (6H, $2\text{CH}_3$ );<br>5,813 с. (2H, $\text{NH}_2$ );<br>6,598 д, 7,627 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $J = 8,40$ Гц);<br>10,370 уш.с. (2H, NH-NH)  | $\lambda_{max}$ : 3455 (COOH),<br>3230 (CONH),<br>1727 (COOH),<br>1640 (CONH), 1610 (NH <sub>2</sub> ).<br>$\delta_{max}$ : 1572, 1514 (2NHCO) |
| 2в    | 233–235 р.               | 90       | 1,946 с (6H, $2\text{CH}_3$ );<br>7,758 д, 8,771 д (4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ , $J = 3,30$<br>Гц);<br>11,334 уш.с. (2H, NH-NH)   | $\lambda_{max}$ : 3300 (COOH),<br>3230 (CONH),<br>1710 (COOH),<br>1650 (CONH).<br>$\delta_{max}$ : 1538, 1510 (2NHCO)                          |

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР синтезированных соединений записаны на приборе MERCURY plus 300 (300 МГц) в растворе  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт – ГМДС. ИК-спектры соединений записаны на спектрометре SPECORD M80 в пасте вазелинового масла. Ход реакции и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе «ацетон – этилацетат – эфир» (1 : 1 : 1), проявляли парами йода.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР соединений 1а-д присутствуют синглет двух протонов  $-\text{CH}_2-$  группы при 3,174–3,203 м.д., два синглета  $=\text{CH}_2$  при 5,749–5,824 и 6,126–6,171 м.д., два синглета или два уширенных сигнала двух протонов NH-NH групп при 9,819–10,135 и 10,157–10,549 м.д. и уширенный сигнал одного протона карбоксильной группы при 12,340–12,500 м.д.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР соединений 2а-в присутствуют синглет шести протонов двух метильных групп при 1,932–2,000 м.д.; синглет двух протонов NH-NH групп при 10,370–11,334 м.д. и два дублета четырех протонов ароматического

кольца в области, характерной для ароматических протонов.

В ИК-спектрах синтезированных соединений в высокочастотной области наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в интервале 3360–3300 см<sup>-1</sup>, OH-групп карбоксила при 3180–3280 см<sup>-1</sup>, а также интенсивная полоса поглощения карбонила карбоксильной группы при 1690–1734 см<sup>-1</sup>, карбонила амидной группы в области 1640–1695 см<sup>-1</sup> и деформационных колебаний NH-групп гидразидов при 1570–1610 см<sup>-1</sup> и 1510–1530 см<sup>-1</sup>.

УФ-спектры соединений 1в и 2в были сняты на приборе СФ-2000 в диапазоне 200–400 нм. В качестве растворителя использовали воду. Для приготовления раствора 0,05 г вещества (точная навеска) растворяли в мерной колбе емкостью 100 мл и доводили водой до метки, 2 мл разведения переносили в мерную колбу емкостью 100 мл, доводили водой до метки и перемешивали.

Поглощение в УФ-области обусловлено π-π\* переходами бензольного хромофора. В спектрах миллипроцентного (0,001%) водного раствора исследуемого соединения 1в наблюдается два максимума поглощения при 220 нм и при 285 нм, а у соединения 2в – ярко выраженный максимум поглощения при 220 нм.

Полученные соединения представляют собой белые, желтоватые или желтые кристаллические вещества с высокой температурой плавления, хорошо или умеренно растворимые в полярных растворителях (ДМСО, ДМФА, спирт этиловый, ацетонитрил, вода) и нерастворимые в неполярных растворителях (четырёххлористый углерод, бензол).

### МОНОЗАМЕЩЕННЫЕ ГИДРАЗИДЫ ИТАКОНОВОЙ И ДИМЕТИЛМАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТ

К раствору 10 ммоль гидразидов кислоты в 20 мл диоксана добавляют раствор 10 ммоль

ангидрида итаконовой или диметилмалеиновой кислоты в 20 мл диоксана. Через два часа выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола (соед. 1а, б, в, 2а, б), смеси этанол:ДМФА (2 : 1) (соед. 1 г), смеси этанол:вода (10 : 1) (соед. 1д, 2в).

**4-Метилбензоилгидразид итаконовой кислоты (соед. 1а).** К раствору 10 ммоль (1,50 г) гидразидов 4-метилбензойной кислоты в 20 мл диоксана добавляют раствор 10 ммоль (0,98 г) ангидрида итаконовой кислоты в 20 мл диоксана. Через 2 часа выпавший белый осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход: 80% (2,10 г).

**4-Аминобензоилгидразид диметилмалеиновой кислоты (соед. 2б).** К раствору 10 ммоль (1,51 г) гидразидов 4-аминобензойной кислоты в 20 мл диоксана добавляют раствор 10 ммоль (1,40 г) ангидрида диметилмалеиновой кислоты в 20 мл диоксана. Через 2 часа выпавший желтый осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход: 88% (2,55 г).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Противомикробную активность полученных соединений по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922 и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P определяли стандартным методом серийных разведений в мясопептонном бульоне. Действие соединений оценивали по минимальной ингибирующей концентрации (МИК) веществ – максимальному разведению, приводящему к полному подавлению развития бактериальных тест-культур. Бактериостатический эффект соединений сравнивали с активностью этакридина лактата и оксалиниевой кислоты (табл. 2).

Влияние соединений 1б, 1д, 2в на гемостаз проводили на коагулометре Минилаб 701. Для исследования использовали цитратную

Таблица 2

**ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Соединение           | Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл |                                   |
|----------------------|---|-----------------------------------|
|                      | Escherichia coli ATCC 25922                         | Staphylococcus aureus ATCC 6538-P |
| 1а                   | 1000  | 1000                              |
| 1б                   | 1000  | 1000                              |
| 1в                   | 1000  | 1000                              |
| 1г                   | 500   | 1000                              |
| 1д                   | 1000  | 1000                              |
| 2а                   | 1000  | 1000                              |
| 2б                   | 1000  | 1000                              |
| 2в                   | 250   | 500                               |
| Этакридина лактат    | 2000  | 500                               |
| Оксалиниевая Кислота | 0,5-16  | 12,5-256                          |

(3,8%) кровь (9 : 1) собак (табл. 3). Для определения активности в кювету помещали 100 мкл крови и добавляли 100 мкл 0,2% раствора исследуемого соединения, для контроля вместо вещества добавляли 100 мкл изотонического раствора хлорида натрия или препарата сравнения (гепарина или этамзилата). Гепарин использовали в концентрации 1 ЕД/мл крови, этамзилат – в концентрации 0,2%. Затем пробы инкубировали в течение 60 сек. Добавляли 100

мкл 1% раствора хлорида кальция и приступали к измерению времени свертывания крови.

Изучение влияния соединений 1а, 1в, 1 г, 2б, на гемостаз проводили на коагулометре АПГ4-02-П. Для исследования использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1) кроликов (табл. 4). Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2% раствора исследуемого соединения, для контроля вместо вещества добавляли 50

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ 1Б, 1Д, 2В НА ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

| Соед.     | X-Y   | R                                    | Время свертывания, сек., контроль | Время свертывания, сек., опыт | % изменения свертываемости | P     |
|-----------|---|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------|
| 1б        | $\text{CH}_2\text{-C}=\text{CH}_2$            | $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ | $37,9 \pm 1,53$                   | $43,9 \pm 1,82$               | -15,8                      | <0,05 |
| 1д        | $\text{CH}_2\text{-C}=\text{CH}_2$            | $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$       | $30,6 \pm 1,87$                   | $32,8 \pm 1,69$               | -7,2                       | >0,05 |
| 2в        | $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$ | $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$       | $36,2 \pm 3,64$                   | $37,3 \pm 2,59$               | -3,0                       | >0,05 |
| Гепарин   |   |                                      | $29,90 \pm 0,48$                  | $36,6 \pm 1,82$               | -22,4                      | <0,01 |
| Этамзилат |   |                                      | $28,90 \pm 1,11$                  | $24,5 \pm 0,94$               | +15,2                      | <0,01 |

p – в сравнении с контролем

Таблица 4

**ВЛИЯНИЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ 1А, 1В, 1Г, 2Б  
НА ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

| Соед.     | X-Y                                     | R   | Время свертывания, сек., контроль | Время свертывания, сек., опыт | % изменения свертываемости | P      |
|-----------|---|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------|
| 1а        | CH <sub>2</sub> -C=CH <sub>2</sub>      | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 88,2 ± 1,90                       | 88,3 ± 2,29                   | -0,1                       | >0,05  |
| 1в        | CH <sub>2</sub> -C=CH <sub>2</sub>      | 4-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 90,8 ± 4,52                       | 86,9 ± 3,67                   | +4,3                       | >0,05  |
| 1г        | CH <sub>2</sub> -C=CH <sub>2</sub>      | 2-ОНС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 126,6±6,96                        | 117,9 ± 5,51                  | +6,9                       | >0,05  |
| 2б        | (CH <sub>3</sub> )C=C(CH <sub>3</sub> ) | 4-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 104,5 ± 6,80                      | 98,6 ± 5,38                   | +5,6                       | >0,05  |
| Гепарин   |   |   | 145,7 ± 9,64                      | 618,3 ± 55,88                 | -324,4                     | <0,001 |
| Этамзилат |   |   | 300,8 ± 9,59                      | 251,7 ± 9,55                  | +16,3                      | <0,01  |

*p* – в сравнении с контролем

мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препарата сравнения добавляли 50 мкл гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови или 50 мкл раствора этамзилата в концентрации 0,2%. Затем пробы инкубировали в течение 60 сек. Добавляли 50 мкл 1% раствора хлорида кальция и приступали к измерению времени свертывания крови.

Степень антикоагулянтной активности определяли по изменению времени свертывания цитратной крови и проценту изменения свертываемости в контроле и опыте и статистически обрабатывали с использованием коэффициента Стьюдента [13].

Инсектицидная активность соединений изучалась на личинках комаров Chironomidae (мотыль). В чашку Петри помещали 5 мл 0,1% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 личинок комаров. Эффект действия соединений определялся временем наступления смерти. В качестве эталонов использовали имидаклоприд (танрек), диазинон и пиримифос, широко применяемые в качестве инсектицидных средств (табл. 5).

Исследование антигельминтной активности соединений проводили на дождевых

червях по методике Николаева М.П. [11]. В чашку Петри помещали 5 мл 0,5% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 особей червей длиной 5–8 см и диаметром 3–5 мм. Далее фиксировали время наступления смерти каждой особи по прекращению

Таблица 5

**ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ  
СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Соединение            | Продолжительность жизни личинок, мин. |
|-----------------------|---------------------------------------|
| 1а                    | более 200                             |
| 1б                    | более 200                             |
| 1в                    | более 200                             |
| 1д                    | более 200                             |
| 2б                    | более 200                             |
| 2в                    | более 200                             |
| Пиримифос             | 24,5 ± 1,69                           |
| Диазинон              | 17,0 ± 1,87                           |
| Имидаклоприд (танрек) | 43,5 ± 3,39                           |

двигательной активности в ответ на механическое раздражение. Контроль: в очищенной воде черви могут жить около одних суток. В качестве эталонов применяли противогельминтные препараты пирантел и левамизол (табл. 6).

Оценка биологической активности в экспериментах на животных осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [12]. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 Общие требования к испытательным лабораториям) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Активность соединений при поверхностной анестезии изучена в опытах на рогице кролика методом Ренье [12]. Определяли глубину анестезии путем расчета индекса Ренье и продолжительность анестезии в минутах.

Таблица 6

### АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

| Соединение | Продолжительность жизни червей, мин. |
|------------|--------------------------------------|
| 1а         | более 200                            |
| 1б         | более 200                            |
| 1в         | более 200                            |
| 1д         | более 200                            |
| 2б         | более 200                            |
| 2в         | более 200                            |
| Пирантел   | 215,0 ± 0,37                         |
| Левамизол  | 20,2 ± 2,08                          |

Исследованы 1% водные растворы соединений. В качестве эталонов сравнения использованы лидокаин и тримекаин. Каждое соединение исследовано в опытах на 6 кроликах, результаты обработаны статистически с использованием коэффициента Стьюдента [13].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования показали, что полученные соединения проявляют невысокую противомикробную активность в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, как и аналогичные монозамещенные гидразиды янтарной (изомеры итаконовой кислоты) и малеиновой кислот [1,2,5]. Соединения 1 г и 2в превышают противомикробное действие по отношению к *Escherichia coli* в 4 и 8 раз, соответственно, соединение 2в в 4 раза активнее и в отношении *Staphylococcus aureus* в сравнении с этакридина лактатом, но значительно уступают действию оксолиниевой кислоты.

Исследования влияния соединений 1а, в-д, 2б, в на свертывающую систему крови показали, что только одно соединение (1б) обладает антикоагулянтной активностью, уступающей действию гепарина в 1,5 раза. Остальные изученные соединения не оказывают влияния на гемостаз. Ранее было обнаружено, что монозамещенные гидразиды янтарной кислоты, содержащие такие же заместители, как в соединениях 1в и 1д, проявили значительный антикоагулянтный эффект [9], а изоникотиноилгидразид цитраконовой кислоты, отличающийся от соединения 2в на одну метильную группу в кислотном фрагменте, обладает гемостатическим действием, сравнимым с этамзилатом [8].

Инсектицидная и антигельминтная активности были исследованы на четырех производных итаконовой кислоты (соед. 1а-в, д) и двух гидразидах диметилмалеиновой кислоты (соед. 2б, в). Все соединения не оказали

Таблица 7

**АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ПОВЕРХНОСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ**

| Исследуемое соединение | Концентрация, % | Индекс Ренье  | Продолжительность анестезии, мин. |
|------------------------|-----------------|---------------|-----------------------------------|
| 1б                     | 1               | Неактивен     |                                   |
| 2в                     | 1               | Неактивен     |                                   |
| Лидокаин               | 1               | 552,0 ± 57,9, | 35,0 ± 3,7                        |
| Тримекаин              | 1               | 559,0 ± 26,1, | 31,8 ± 4,4                        |

действия на продолжительность жизни личинок комаров и дождевых червей.

Впервые для производных 1,4-дикарбоновых кислот исследовалось местное анестезирующее действие. Ни одно соединение из двух (1б и 2в) не обладает активностью при поверхностной анестезии (табл. 7).

**ВЫВОДЫ**

Исследованные соединения не обладают значительной антимикробной активностью. Для них отсутствует инсектицидное, антигельминтное и местное анестезирующее действие. Однако круг исследованных соединений на данные виды активности недостаточно широк, чтобы делать окончательный вывод об их неперспективности. Поэтому остается актуальным поиск новых соединений в исследуемом ряду с целью выявления связи структуры с биологической активностью, а также определение других видов биологической активности данных соединений.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Колотова Н.В., Скворцова Н.Л., Козьминых В.О. и др. Синтез биологически активных ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Рукопись деп. ВИНТИ 29.09.1997. №2940-В97. – Пермь. – 1997. – С. 1–31.
2. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщ. 16. Синтез и противомикробная активность некоторых амидов и ацилгидразидов янтарной кислоты // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Том 37. – №5. – С. 10–12.
3. Долженко А.В., Козьминых В.О., Колотова Н.В. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщ. 17. Синтез и изучение антибактериальной и противосудорожной активности некоторых замещенных амидов и ацилгидразидов фталевой кислоты // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Том 37. – №7. – С. 7–9.
4. Долженко А.В., Козьминых В.О., Колотова Н.В. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщ. 10. Синтез и фармакологическая активность амидов и гидразидов янтарной кислоты // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Том 37. – №2. – С. 6–8.
5. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Замещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. Сообщ. 7\*. Синтез и фармакологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Том 33. – №5. – С. 22–28.
6. Долженко А.В., Колотова Н.В., Русских В.А. и др. Пара-аминобензоилгидразид янтарной



- кислоты – противодиабетическое средство с иммуномодулирующими свойствами. Патент №2303443. 27.07.2007. Бюлл. №21.
7. Колотова Н.В., Котегов В.П., Долженко А.В. и др. Изоникотиноилгидразид фталевой кислоты как антидиабетическое средство. Патент №2331418. 20.08.2008. Бюлл. №23.
  8. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В. Влияние производных цитраконовой кислоты на гемостаз // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №6. – С. 54–56.
  9. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В., Долженко А.В. Влияние на гемостаз производных янтарной и малеиновой кислот // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – №5. – С. 31–36.
  10. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В., Машкина Е.А. и др. Инсектицидная активность производных бутендиовых кислот // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №8. – С. 19–22.
  11. Николаев М.П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Практическое руководство. М. – Лен.: Медгиз, 1941. – 195 с.
  12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 197 с.
  13. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / Психофармакология и биологическая наркология. Том 7, выпуск 3–4. – М. 2007. – С. 2090–2120.

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ITACONIC AND DIMETILMALEINIC ACIDS` MONOSUBSTITUTED HYDRAZIDES

**N.V. Kolotova, A.V. Starkova, S.V. Chashchina,**  
Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

*Synthesis of 5 itaconic acid monosubstituted hydrazides and 3 dimetilmaleinic acid monosubstituted hydrazides is carried out. The structure of compounds is proved by IR-ranges and <sup>1</sup>H-NMR-ranges. Antimicrobial activity of compounds is studied in relation to reference strains of colibacillus Escherichia coli ATCC 25922 and Staphylococcus aureus ATCC 6538-P. Etakridine lactate and oksolinic acid were standards. Influence of compounds on a hemostasis (citric (3,8%) blood (9:1) rabbits and dogs) was studied on coagulometers APG4-02-P and Minilab 701. Solutions of heparin and etamsylate were comparison preparations. Insecticidal activity of compounds (0,1% water solutions) is investigated on larvae of mosquitoes Chironomidae (crank). As standards are used imidaklopride, diazinone and pirimifose. Antigelminthic activity of compounds (0,5% water solutions) is studied on earthworms. Pirantel and levamisole were comparison etalons. Activity of compounds (1% water solutions) at superficial anesthesia is investigated by experiences on rabbit cornea. Lidocaine and trimecaine were comparison etalons.*

**Keywords:** itaconic acid monosubstituted hydrazides, dimetilmaleinic acid monosubstituted hydrazides, antimicrobial activity, insecticidal activity, antigelminthic activity, anticoagulating activity, local anesthetizing activity

УДК 614.272

## ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**О.А. Рыжова**, доцент кафедры фармации ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» (ИГМАПО) МЗ РФ, г. Иркутск, [samarar@rambler.ru](mailto:samarar@rambler.ru)

**Т.Л. Мороз**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармации ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» (ИГМАПО) МЗ РФ, г. Иркутск, [toroz\\_tl@mail.ru](mailto:toroz_tl@mail.ru)

*В связи с важностью задачи импортозамещения лекарственных препаратов (ЛП) нами было проведено определение потребности импортозамещения ЛП для лечения сахарного диабета, включенных в территориальную программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Иркутской области. Проведенное исследование показало, что в группе лекарственных препаратов для лечения больных сахарным диабетом в РФ не производятся 12 лекарственных средств (50%) и 95% субстанций.*

**Ключевые слова:** лекарственные средства, лекарственные препараты, импортозамещение, сахарный диабет, фармацевтические субстанции

Сахарный диабет – группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие относительного или абсолютного недостатка гормона инсулина или нарушения его взаимодействия с клетками организма, в результате чего развивается гипергликемия – стойкое увеличение содержания глюкозы в крови.

Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого [1].

Среди эндокринных заболеваний сахарный диабет (СД) занимает основную долю (до 70%),

причем, по данным ВОЗ, им страдают примерно 120–150 млн человек. По данным Государственного регистра больных СД, на 1 января 2015 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывалось 3,7 млн чел.

Во всем мире СД является тяжелым бременем, т.к. пожизненный прием лекарственных препаратов (ЛП) требует значительных ассигнований (в развитых странах \$2–3 тыс. в год на 1 больного) – расходы составляют 4–7% от общего бюджета здравоохранения.

Помимо прямых затрат на медицинскую помощь больным СД выделяют еще и косвенные в виде экономического ущерба, обусловленного временной нетрудоспособностью больных, их низкой производительностью труда и другими нематериальными потерями.

Характерными особенностями сахарного диабета являются: тенденция к омоложению возраста дебюта, относительно поздняя диагностика как самого заболевания, так и его осложнений в связи с длительным бессимптомным течением, полиморбидность (особенно при сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением).

В 2013 г. в Иркутской области было выявлено около 63 тыс. больных сахарным диабетом, что составляет 3% жителей и соответствует среднему показателю по РФ.

В рамках областных целевых программ в регионе осуществляется закупка препаратов

для лечения больных сахарным диабетом, туберкулезом, онкологическими и другими социально значимыми заболеваниями. Так, в 2013 г. в Иркутской области на программу ОНЛП было потрачено около 1,5 млрд руб., в т.ч. 300 млн руб. на закупку сахароснижающих препаратов.

В 2013 г. в РФ на программу ОНЛП было потрачено 42,7 млрд руб., что на 5,3% больше, чем в 2012 г. В натуральном выражении было закуплено около 71,9 млн упаковок. Это на 10,9% ниже, чем в 2012 г.

В 2013 г. в РФ в программе ОНЛП доля отечественных лекарств составила 14% (6 млрд руб.), доля импортных лекарственных средств – 86% (36,7 млрд руб.). В натуральных показателях соотношение российских и импортных ЛП в программе ОНЛП, соответственно, 44% и 56% [2].

Основная задача правительства России согласно «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года» состоит в том, чтобы кардинальным образом переломить эту ситуацию и довести долю отечественных препаратов до 50% в стоимостном выражении [3].

Импортозамещение, особенно в условиях валютной нестабильности, является очевидным приоритетом государственной социальной политики, так как напрямую затрагивает базовые конституционные ценности.

В связи с важностью задачи импортозамещения ЛП целью нашей работы было определение потребности импортозамещения сахароснижающих ЛП, включенных в территориальную программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Иркутской области.

Было проанализировано 24 лекарственных средства по МНН для лечения больных сахарным диабетом, включенных в приложение 13 к «Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Иркутской области», утвержденной постановлением правительства Иркутской области от 25 декабря 2013 г. № 613-пп. При анализе использовались данные Государственного реестра ЛС.

Всего в РФ зарегистрировано 105 лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета, из них российского производства 37 препаратов, т.е. 35%. (табл. 1).

Таблица 1

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

| МНН                       | Лекарственная форма                             | Производители                  |
|---------------------------|---|--------------------------------|
| Гликвидон                 | таблетки  | Берингер Ингельхайм Эллас А.Е. |
| Акарбоза                  | таблетки  | Байер Фарма АГ                 |
| Вилдаглиптин              | таблетки  | Новартис Фарма Штейн АГ        |
| Инсулин аспарт            | раствор для внутривенного и подкожного введения | Ново Нордиск А/С               |
| Инсулин аспарт двухфазный | суспензия для подкожного введения               | Ново Нордиск А/С               |
| Инсулин гларгин           | раствор для подкожного введения                 | Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ   |
| Инсулин детемир           | раствор для подкожного введения                 | Ново Нордиск А/С               |
| Инсулин лизпро            | раствор для подкожного введения                 | АО «Эли Лилли Восток С.А.»     |

| МНН                       | Лекарственная форма                             | Производители                |
|---------------------------|---|------------------------------|
| Инсулин лизпро двухфазный | суспензия для подкожного введения               | АО «Эли Лилли Восток С.А.»   |
| Инсулин глулизин          | раствор для внутривенного и подкожного введения | Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ |
| Ситаглиптин               | таблетки, покрытые оболочкой                    | Мерк Шарп и Доум Б.В.        |
| Вилдаглиптин + метформин  | таблетки, покрытые оболочкой                    | Новартис Фарма Штейн АГ      |

В табл. 1 показано, что 12 противодиабетических препаратов по МНН вообще не выпускаются в Российской Федерации.

В проанализированной группе сахароснижающих лекарственных препаратов только 1 субстанция – Инсулин человеческий генно-инженерный – производится в РФ двумя производителями: ОАО «Герофарм-Био» и Институтом биоорганической химии им.

академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (табл. 2).

В 2006 г. ОАО «Национальные биотехнологии» (затем «Герофарм-Био») была зарегистрирована субстанция первого высококачественного инсулина и лекарственный препарат с полным циклом производства на территории Российской Федерации под торговым наименованием Ринсулин.

Таблица 2

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

| № п/п | МНН                       | Зарегистрировано по торговым наименованиям |                                  | Зарегистрировано российских субстанций |
|-------|---------------------------|--|----------------------------------|--|
|       |                           | Всего                                      | В т.ч. российских производителей |  |
| 1     | Глибенкламид              | 5  | 2                                | –                                      |
| 2     | Гликвидон                 | 1  | –                                | –                                      |
| 3     | Гликлазид                 | 9  | 5                                | –                                      |
| 4     | Гликлазид + метформин     | 1  | 1                                | –                                      |
| 5     | Глимепирид                | 12   | 6                                | –                                      |
| 6     | Метформин                 | 25   | 5                                | –                                      |
| 7     | Метформин + глибенкламид  | 6  | 2                                | –                                      |
| 8     | Репаглинид                | 2  | 1                                | –                                      |
| 9     | Акарбоза                  | 1  | –                                | –                                      |
| 10    | Вилдаглиптин              | 1  | –                                | –                                      |
| 11    | Инсулин аспарт            | 1  | –                                | –                                      |
| 12    | Инсулин аспарт двухфазный | 1  | –                                | –                                      |
| 13    | Инсулин гларгин           | 1  | –                                | –                                      |

| № п/п | МНН   | Зарегистрировано по торговым наименованиям |                                  | Зарегистрировано российских субстанций |
|-------|---|--|----------------------------------|--|
|       |   | Всего                                      | В т.ч. российских производителей |  |
| 14    | Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный)  | 6  | 3                                | –                                      |
| 15    | Инсулин детемир                                     | 1  | –                                | –                                      |
| 16    | Инсулин лизпро                                      | 1  | –                                | –                                      |
| 17    | Инсулин лизпро двухфазный                           | 1  | –                                | –                                      |
| 18    | Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) | 11   | 6                                | 2                                      |
| 19    | Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)      | 10   | 3                                | –                                      |
| 20    | Инсулин глулизин                                    | 1  | –                                | –                                      |
| 21    | Эксенатид   | 2  | 1                                | –                                      |
| 22    | Ситаглиптин   | 1  | –                                | –                                      |
| 23    | Вилдаглиптин + метформин                            | 1  | –                                | –                                      |
| 24    | Метформин + глимепирид                              | 2  | 2                                | –                                      |

В 2008 г. была зарегистрирована фармацевтическая субстанция Инсулин человеческий генно-инженерный Институтом биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

Из приведенной табл. 2 видно, что в РФ не выпускаются 18 субстанций, т.е. 95% ассортимента противодиабетических препаратов.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что в группе лекарственных препаратов для лечения больных сахарным диабетом в РФ не производятся 12 лекарственных средств (50%) и 95% субстанций.

Таким образом, наличие собственного производства противодиабетических препаратов, в первую очередь инсулинов – одна из необходимых составляющих лекарственной безопасности страны.

Импортозамещение жизненно необходимых ЛП должно реализовываться через развитие производства отечественных субстанций для гарантированного обеспечения населения РФ лекарственными препаратами с полным циклом производства на территории Российской Федерации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая эндокринология. Руководство / Н.Т. Старкова. – 3-е изд., переработанное и дополненное. – СПб: Питер, 2002. – 576 с.
2. Аналитический отчет. Фармацевтический рынок России. Итоги 2013 г. DSM-групп. – М.: DSM-групп, 2014. – 71 с.
3. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 г. №956 «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».

## PROBLEMS OF THE RUSSIAN FEDERATION TO ENSURE THE POPULATION MEDICINES TO TREAT DIABETES

**O.A. Ryzhova, T.L. Moroz**

*Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia, Irkutsk*

*Due to the importance of the problem of import medicines, our definition of import requirements of medicines was conducted for the treatment of diabetes included in the territorial program of state guarantees of free medical care to citizens in the Irkutsk region.*

*The study showed, in a group of drugs for the treatment of patients with diabetes in Russia have not made 12 drugs (50%) and 95% medicines.*

**Keywords:** drugs, medicines, import substitution, diabetes, pharmaceutical substances

УДК: [336.146+336.531.2]:61

## АНАЛИЗ ЗАТРАТ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А НА ОСНОВАНИИ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ВЫБРАННЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ

**Р.И. Ягудина**, доктор фарм. наук, профессор зав. кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

**Н.Б. Молчанова**, соискатель кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, nbmolchanova@gmail.com

Представлен анализ затрат системы здравоохранения на лекарственную терапию пациентов с гемофилией А на основании стандартов лечения, клинических рекомендаций и выбранных групп препаратов. Проведен сравнительный анализ потребности в препаратах концентратов факторов свертывания крови на примере среднестатистического пациента с тяжелой формой гемофилии А. Также был проведен сравнительный анализ затрат на годовой курс терапии пациентов, основанный на реальной потребности в препарате согласно клиническим рекомендациям и на регистрационной стоимости единицы действующего вещества препаратов. Анализ показал, что наибольшие затраты приходятся на пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

**Ключевые слова:** сравнительный анализ затрат, лекарственная терапия, гемофилия А, факторы свертывания крови, фармакокинетические параметры

Гемофилия А – это наследственное заболевание, характеризующееся врожденным нарушением синтеза факторов свертывания крови VIII, что приводит к развитию у пациентов длительных, тяжело купируемых кровотечений

в ткани, органы и суставы. В зависимости от тяжести заболевания кровотечения могут быть как обусловлены хирургическими вмешательствами или травмами, так и происходить спонтанно. Самой частой локализацией кровотечений, в свою очередь, являются коленные, локтевые и голеностопные суставы, что приводит к развитию необратимых разрушений суставов и инвалидизации пациентов, в том числе в детском возрасте, и в целом к значительному снижению качества жизни пациентов.

В связи с тем, что гемофилия А является хроническим заболеванием, единственным существующим на данный момент подходом является пожизненная заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови VIII, применяемыми в режиме «по требованию» для купирования кровотечений или в профилактическом режиме для поддержания уровня фактора в крови, что позволяет приблизить качество жизни пациентов к качеству жизни здоровой популяции. Основными задачами лечения пациентов с гемофилией являются сохранение их физического здоровья путем профилактики и лечения значимых геморрагических проявлений и обеспечение медицинских условий для физической, психологической и социальной адаптации [1–3].

Вместе с этим следует отметить, что заместительная терапия при гемофилии характеризуется развитием такого тяжелого побочного эффекта, как выработка ингибиторов к вводимому FVIII, что клинически проявляется в утрате эффекта заместительной терапии; так называемая ингибиторная форма гемофилии развивается примерно у 30% пациентов с тяжелой формой гемофилии А [4,5]. В случае диагностирования ингибиторной формы гемофилии у пациента ему назначается терапия высокими дозами фактора FVIII (индукция иммунной толерантности, ИИТ), направленная на выведение ингибитора, а также препараты с шунтирующим механизмом действия, предназначенные для купирования кровотечений в режиме «по требованию» или для их контроля в профилактическом режиме [2].

Понимание организаторами здравоохранения социальной и экономической значимости гемофилии А привело к разработке ряда механизмов, позволяющих обеспечить пациентам доступ к надлежащей терапии. Так, в 2008 г. из федеральной программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) была выделена программа централизованной закупки лекарственных средств (ЛС), предназначенных для амбулаторного лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, миелодисплазией, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей (ФЗ «О внесении изменений в федеральный закон «О федеральном бюджете на 2007 год» №132-ФЗ от 17 июля 2007 г.), также называемая программой «7 нозологий» [6]. На данный момент эта программа является одной из ведущих по объему потребления лекарственных препаратов (ЛП) в натуральном и денежном выражении программ федерального уровня, реализуемых за счет механизма централизованной закупки. Препараты, реализуемые в рамках данной программы, должны быть включены в перечень жизненно необходимых

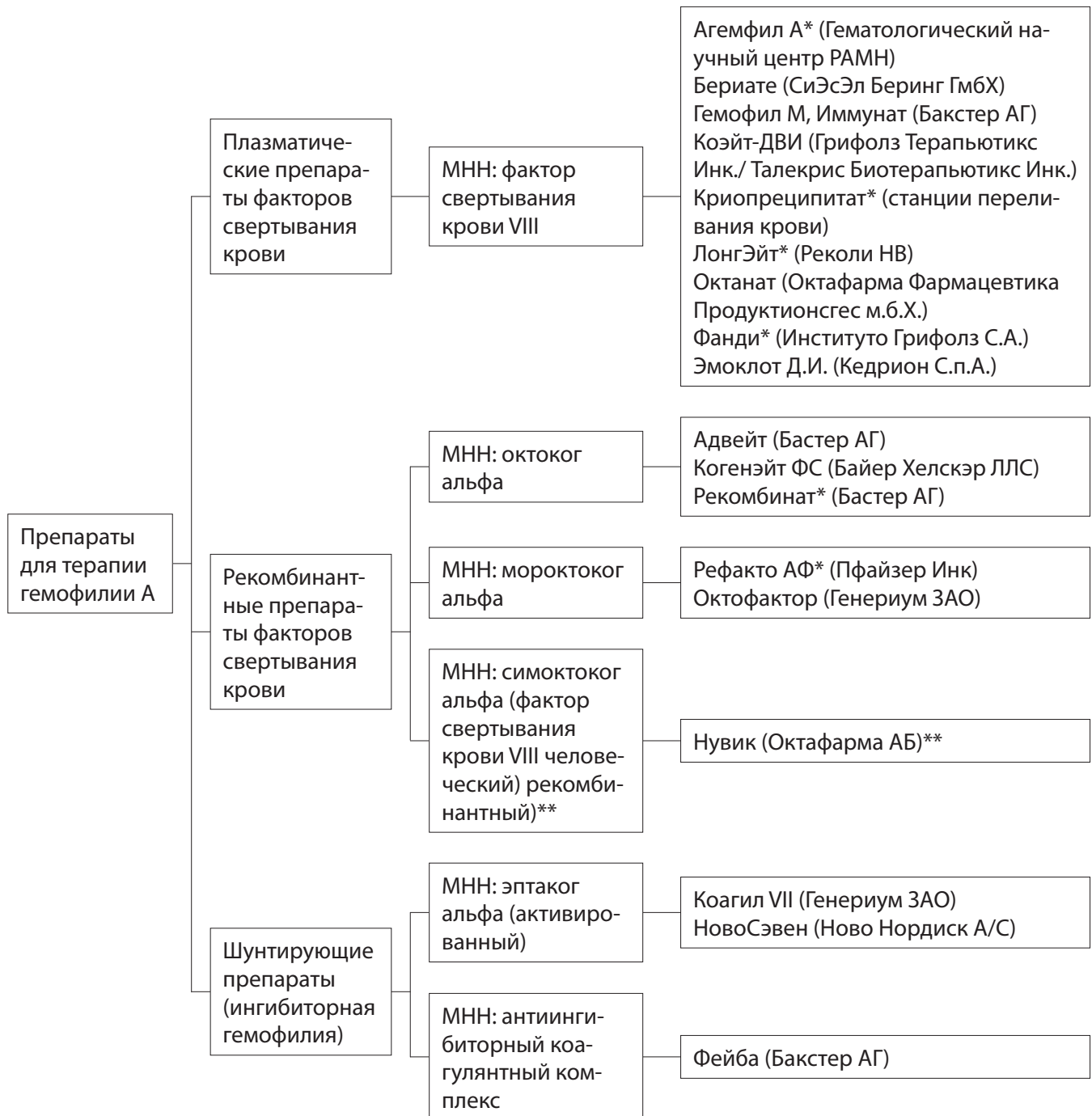
и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), а также в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов.

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 04.08.2016 г., в Российской Федерации зарегистрировано 6 международных непатентованных наименований (МНН) препаратов, предназначенных для терапии гемофилии А и ингибиторной формы гемофилии. Данные МНН представлены 19 торговыми наименованиями (ТН), и вместе с этим только 5 из них включены на данный момент в перечень ЖНВЛП и в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов и, таким образом, могут предоставляться в рамках федеральной программы «7 нозологий» [7]. Классификатор препаратов для терапии гемофилии А и ингибиторной формы гемофилии по типам препаратов представлен на рис. 1.

Как представлено на схеме, препараты факторов свертывания крови FVIII могут быть условно разделены на плазматические препараты свертывания крови – стандартизированные концентраты факторов свертывания крови, получаемые из донорской плазмы, и рекомбинантные препараты факторов свертывания крови – препараты, в ходе производства которых используются методы культивирования и генной инженерии. Плазматические препараты факторов свертывания крови являются традиционной терапией с доказанной эффективностью и безопасностью, однако следует учитывать, что даже после тщательного скрининга заготовленной плазмы и множественных процедур инактивации вирусов при использовании донорской плазмы сохраняется риск передачи вирусных и прионных инфекций. Вместе с этим объем производства плазматических препаратов ограничен, так как напрямую связан с объемом доступного сырья [8–10].

Рекомбинантные препараты, в свою очередь, не обладают данными недостатками и характеризуются более чем пятнадцатилетним





\* Препарат на данный момент не находится в обращении

\*\* Препарат не включен в перечни льготного лекарственного возмещения

**РИС. 1.** Классификатор препаратов для терапии гемофилии А и ингибиторной формы гемофилии

опытом применения, в ходе которого не было зафиксировано ни одного случая инфекционного заражения [11], а также была доказана высокая эффективность, безопасность и переносимость препаратов [12].

Препараты с шунтирующим механизмом обеспечивают гемостаз в обход действия факторов VIII, то есть действуют на другие звенья гемостаза, что позволяет купировать или профилактировать кровотечения в условиях

отсутствия эффекта терапии фактором FVIII. В настоящее время существуют 2 группы шунтирующих препаратов: антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) и активированный рекомбинантный фактор VII (эптаког альфа). Данные препараты характеризуются индивидуальными особенностями ответа пациента на каждый из препаратов – так, у 30% пациентов с ингибиторной формой гемофилии отсутствует ответ на один из двух препаратов [5].

Обеспечение препаратами для амбулаторной терапии в рамках программы «7 нозологий», в свою очередь, происходит согласно стандартам медицинской помощи, представляющим собой минимальный перечень медицинских услуг и процедур, которые должны быть оказаны пациенту в контексте определенных нозологий и пациентских моделей. Вместе с этим стандарты не предназначены для использования врачом для принятия каких-либо решений по лечению конкретного больного, так как они не учитывают индивидуальные особенности течения заболевания, разные схемы и тактики терапии [13,14]. Для принятия врачебных решений следует использовать протоколы ведения больных и клинические рекомендации, основанные на отечественном и международном опыте применения различных подходов к терапии. Так, клинические рекомендации и протоколы применяют в том числе для планирования объемов медицинской помощи, а также для разработки и реализации стандартов медицинской помощи и обоснования затрат на ее оказание [15]. Таким образом, наиболее высокое качество оказываемой пациентам терапии достигается при индивидуализированном подборе препарата, режима терапии и дозировки препарата на основании возраста и веса пациента, тяжести заболевания и таких социальных особенностей пациента, как его активность, приверженность терапии и др. [2,3].

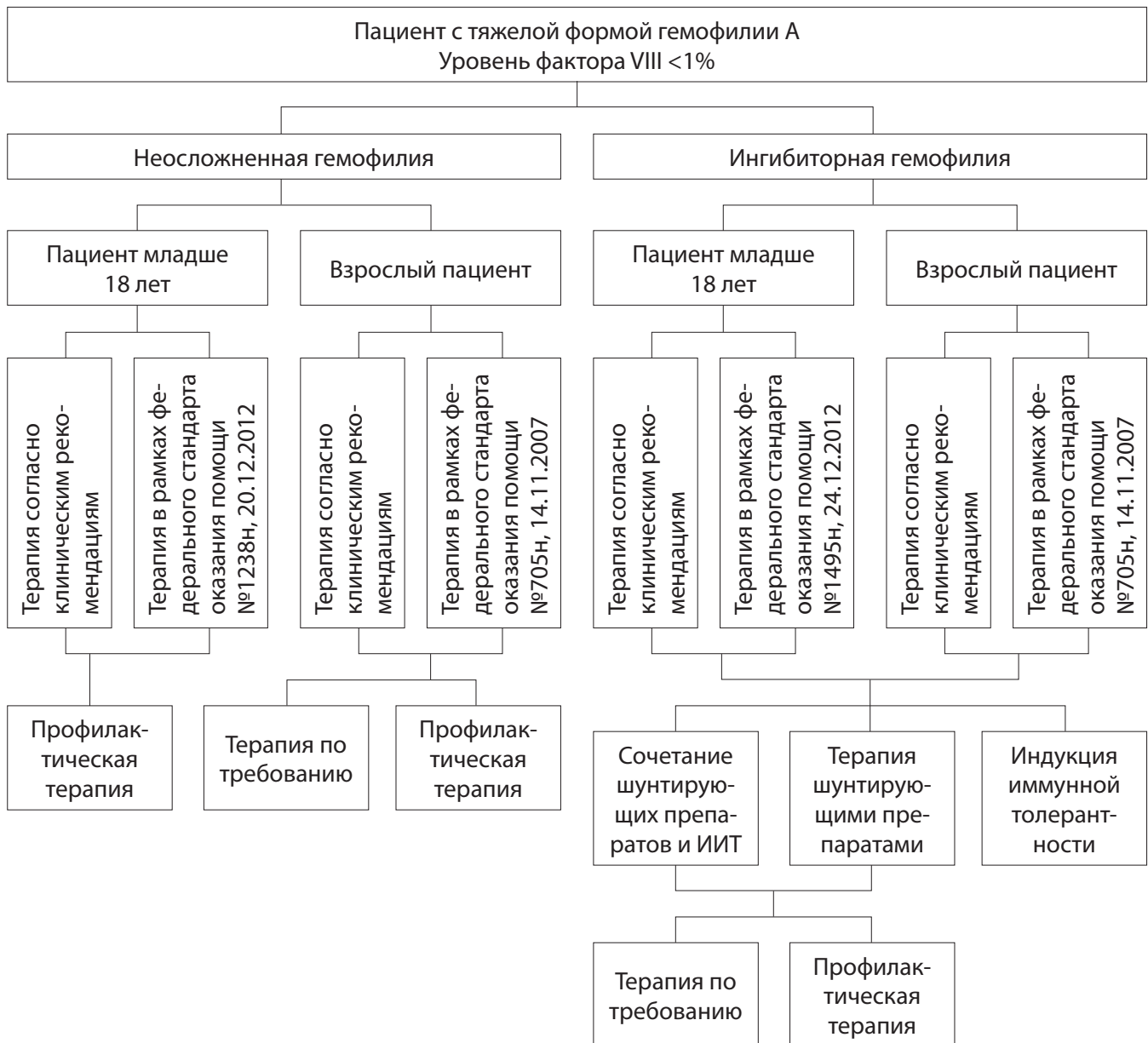
Для сравнительной оценки объема и стоимости оказания помощи различным моделям

пациентов с гемофилией А на основании различных источников принятия решений нами были проанализированы действующие на данный момент стандарты и клинические рекомендации по терапии пациентов, и был смоделирован средний ежегодный объем потребления препарата в зависимости от его МНН и режима терапии, а также стоимость амбулаторной терапии пациентов препаратами концентрата фактора VIII на примере среднестатистического пациента с гемофилией детского и взрослого возраста. Анализ был проведен на примере пациента с тяжелой гемофилией А, при которой уровень активности фактора свертывания VIII в крови <1%, так как именно эти пациенты обуславливают максимальное социально-экономическое бремя заболевания.

В основу анализа легла схема выбора терапии для пациентов с тяжелой формой гемофилии А, представленная на рис. 2.

Как видно из представленной на рис. 2 схеме, как для неосложненной (неингибиторной), так и для ингибиторной формы гемофилии А вне зависимости от возраста пациента существуют стандарты терапии и клинические рекомендации, которые подразумевают различные режимы терапии и доступные препараты. Так, взрослые пациенты с неосложненной формой гемофилии А и в рамках стандартов, и в рамках рекомендаций имеют доступ как к профилактической терапии, так и к терапии по требованию; пациентам детского возраста, в свою очередь, и в рамках стандартов, и в рамках рекомендаций предписана только профилактическая терапия, так как это только так называемая первичная профилактика, начатая до развития первого суставного кровотечения. Это единственный режим терапии, позволяющий предотвратить нарушения в суставах и, таким образом, избежать артропатии и инвалидности пациентов и значительного снижения качества их жизни.

На данный момент в Российской Федерации существует и используется 4 федеральных



**РИС. 2.** Схема альтернативных режимов при выборе терапии для пациентов детского и взрослого возраста с неосложненной и ингибиторной гемофилией А

стандарта медицинской помощи пациентам с коагулопатиями, которые делятся на стандарты для пациентов детского возраста, обновленные в 2012 г., а также стандарт для взрослых пациентов, который не актуализировался с 2007 г.

Стандарты оказания помощи для пациентов детского возраста:

- Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В (профилактика кровотечений

или кровоизлияний при неосложненном течении и после успешной индукции иммунной толерантности) [16].

- Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В, профилактики кровотечений и кровоизлияний при наличии ингибиторов к факторам свертывания крови VIII или IX [17].
- Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, элиминации ингибитора (антител) к фактору

свертывания крови VIII – индукция иммунной толерантности [18].

Стандарт оказания помощи для взрослых пациентов:

- Стандарт медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда [19].

Обновление стандартов оказания помощи детям в 2012 г. позволило включить МНН факторов свертывания крови, зарегистрированные после 2007 г., а также максимально приблизить отечественные стандарты к международной практике лечения пациентов с гемофилией А. Вместе с этим следует отметить, что стандарт терапии взрослых пациентов также требует актуализации как с точки зрения включенных в него МНН факторов свертывания крови, так и с точки зрения дозировок и кратности назначения препаратов, что позволит обеспечить пациентов всех возрастных групп одинаковым доступом к лекарственной помощи с учетом наиболее современных, эффективных и безопасных подходов к терапии.

Также в Российской Федерации на данный момент действуют федеральные клинические рекомендации:

- Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии Национального гематологического общества под редакцией академика Савченко В.Г., 2014 г. [2].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей под редакцией профессора Румянцева А.Г., 2015 г. [1].

Расчет стоимости фармакотерапии состоял из следующих последовательных этапов:

1. Расчет средней стоимости единицы действующего вещества (ЕД/мг).
2. Расчет стоимости средней разовой дозы, получаемой пациентом.
3. Расчет стоимости курса фармакотерапии.

Стоимость ЛП пересчитывалась на стоимость единицы действующего вещества в ЛП по формуле [2,9]:

$$C(\text{ед}) = \frac{\overline{C(\text{уп})}}{D \times N}, \quad (1)$$

где  $C(\text{ед})$  – стоимость единицы действующего вещества (руб.);

$\overline{C(\text{уп})}$  – средняя цена упаковки ЛП (руб.);  
 $D$  – дозировка – количество действующего вещества в единице ЛП;  $N$  – количество единиц ЛП (ампул) в упаковке (шт.).

После расчета стоимости единицы ЛП были рассчитаны стоимости прописываемых разовых доз ЛП по формуле [20,21]:

$$C(\text{курс}) = C(\text{ед}) \times \text{ЭКД} \times m, \quad (2)$$

где  $C(\text{курс})$  – стоимость курсовой дозы (руб.);  
 $C(\text{ед})$  – стоимость единицы ЛС (руб.); ЭКД – эквивалентная курсовая доза препарата (ед.);  
 $m$  – средняя масса тела пациента (кг).

Эквивалентная курсовая доза препарата в случае оценки терапии по стандарту медицинской помощи была непосредственно взята из стандарта. В случае оценки на основании клинических рекомендаций расчет проводится согласно следующей формуле.

Профилактическая терапия:

$$\text{ЭКД} = V_{\text{п}} \times E_{\text{д}} \times \text{ЭКД} \times n \times 52, \quad (3)$$

где ЭКД – эквивалентная курсовая доза, соответствующая годовой терапии (ед.);  $V_{\text{п}}$  – вес пациента (кг);  $E_{\text{д}}$  – число соответствующих единиц действия препарата на введение на 1 кг веса пациента (ед.);  $n$  – частота введения препарата в неделю; 52 – число недель в году.

В настоящее время наиболее часто применяемым режимом профилактики неосложненной гемофилии является инфузия препарата FVIII в дозе 20–40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю. Однако у детей раннего возраста

могут быть сложности с венозным доступом; в этом случае можно начинать с введения более высоких доз, например, 50–70 МЕ/кг 1–2 раза в неделю [2]. Дозировки шунтирующих препаратов будут, в свою очередь, отличаться; так, длительная профилактическая терапия АИКК проводится в дозе 50–100 Ед/кг каждые 12 часов как при проведении ИИТ, так и отдельно от ИИТ [2,8,22]. Также можно проводить краткосрочную (в течение 3-х месяцев) профилактическую терапию эптакогом альфа в режиме 90–270 мкг/кг 1 раз в день [2,23].

Терапия по требованию:

$$\text{ЭКД} = \text{Вп} \times \text{Ед} \times \text{n} \times \text{ABR}, \quad (4)$$

где ЭКД – эквивалентная курсовая доза, соответствующая годовой терапии (ед.); Вп – вес пациента (кг); Ед – число соответствующих единиц действия препарата на введение на 1 кг веса пациента (ед.); n – среднее количество инъекций для купирования одного

кровотечения; ABR – число кровотечений в год.

Для эмпирического расчета дозировки для купирования кровотечения при неосложненной гемофилии средняя дозировка факторов свертывания крови VIII была принята за 25 МЕ/кг при однократном введении [17]. Средняя дозировка АИКК для купирования кровотечения составляет 70–90 Ед/кг массы тела при однократном введении, средняя дозировка эптакога альфа – 90–120 мкг/кг при средней кратности введения – 2 [5,24].

Индукция иммунной толерантности:

$$\text{ЭКД} = \text{Вп} \times \text{Ед} \times 365, \quad (5)$$

где ЭКД – эквивалентная курсовая доза, соответствующая годовой терапии (ед.); Вп – вес пациента (кг); Ед – число соответствующих единиц действия препарата на введение на 1 кг веса пациента (ед.); 365 – число дней в году, отражающее ежедневное введение препарата.

Таблица 1

### СРЕДНИЕ ДОЗИРОВКИ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ШУНТИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А И ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ И ДАННЫМ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ, ЕДИНИЦЫ ДЕЙСТВИЯ

| МНН                                    | Профилактическая терапия, на 1 кг массы тела / кратность в неделю | Терапия по требованию, на 1 кг массы тела |
|--|---|---|
| Фактор свертывания крови VIII*         | 25 / 3  | 25  |
| Октоког альфа*                         | 25 / 3  | 25  |
| Мороктоког альфа*                      | 25 / 3  | 25  |
| Эптаког альфа**                        | 270 / 7   | 121,5                                     |
| АИКК***                                | 85 / 3  | 84,6                                      |
| Фактор свертывания крови VIII* при ИИТ | 125 / 7   | –   |

\* Единицей действия препарата являются международные единицы, МЕ

\*\* Единицей действия препарата являются мкг в данном случае или КЕД в стандартах помощи взрослым пациентам (1 мг = 50 КЕД)

\*\*\* Единицей действия препарата являются активные единицы, Ед

Для пациентов с высокорезагирующим ингибитором независимо от титра ингибитора на момент начала ИИТ рекомендована начальная схема 100–150 МЕ/кг FVIII каждые 12 часов; для пациентов с низкорезагирующим ингибитором рекомендовано начинать ИИТ по схеме 50–100 МЕ/кг FVIII ежедневно или каждый второй день.

Сводная информация по использованным в рамках сравнительного анализа разовым дозировкам на килограмм массы тела и режимам терапии представлена в табл. 1.

Для проведения оценки потребления препаратов как в рамках стандартов оказания помощи, так и на основании клинических рекомендаций были приняты следующие допущения:

1. Средний вес взрослого пациента – 75 кг.
2. Средний вес пациента детского возраста – 35 кг.
3. Средняя частота кровотечений у пациента с неосложненной тяжелой формой гемофилии – 32,3 [25].

4. Средняя частота кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии – 43,9 [25,10].

Сравнительные результаты оценки потребности в препаратах факторов свертывания FVIII и шунтирующих препаратах на основании стандартов помощи и клинических рекомендаций представлены в табл. 2 и 3.

Как представлено в табл. 2, препарат мороктоког альфа отсутствует в утвержденных стандартах терапии, а также не обладает показанием к применению для пациентов детского возраста и, таким образом, не может назначаться пациентам младше 18 лет. Плазматические препараты под МНН фактор свертывания крови VIII, а также рекомбинантный препарат под МНН октоког альфа такими ограничениями не обладают.

В целом анализ показывает, что стандарты терапии для пациентов детского возраста, обновленные в 2012–2013 гг., при пересчете на средний вес пациента, равный 35 кг, предполагают возможность более высокой

Таблица 2

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОТРЕБНОСТИ В ПРЕПАРАТАХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ FVIII ПРИ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А, ЕДИНИЦЫ ДЕЙСТВИЯ

| Тип терапии   | МНН                           | Стандарты медицинской помощи | Клинические рекомендации |
|---|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Пациенты детского возраста – средний вес 35 кг</b> |                               |                              |                          |
| Профилактическая терапия                              | Октоког альфа                 | 210 000                      | 136 500                  |
|   | Фактор свертывания крови VIII | 210 000                      | 136 500                  |
| <b>Взрослые пациенты – средний вес 75 кг</b>          |                               |                              |                          |
| Профилактическая терапия                              | Октоког альфа                 | 240 000                      | 292 500                  |
|   | Мороктоког альфа              | –                            | 292 500                  |
|   | Фактор свертывания крови VIII | 252 000                      | 292 500                  |
| Терапия по требованию                                 | Октоког альфа                 | 24 000                       | 60 563                   |
|   | Мороктоког альфа              | –                            | 60 563                   |
|   | Фактор свертывания крови VIII | 32 000                       | 60 563                   |

Таблица 3

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОТРЕБНОСТИ В ПРЕПАРАТАХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ FVIII ПРИ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А, ЕДИНИЦЫ ДЕЙСТВИЯ

| Тип терапии   | МНН                           | Стандарты медицинской помощи | Клинические рекомендации |
|---|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Пациенты детского возраста – средний вес 35 кг</b> |                               |                              |                          |
| Профилактическая терапия                              | АИКК                          | 540 000                      | 464 100                  |
|   | Эптаког альфа*                | 1 512 000                    | 3 449 250*               |
| ИИТ   | Фактор свертывания крови VIII | 2 190 000                    | 1 596 875                |
| <b>Взрослые пациенты – средний вес 75 кг</b>          |                               |                              |                          |
| Терапия по требованию                                 | АИКК                          | 36 000                       | 278 546                  |
|   | Эптаког альфа                 | 86 400                       | 400 039                  |
| Профилактическая терапия                              | АИКК                          | –                            | 994 500                  |
|   | Эптаког альфа*                | –                            | 7 391 250*               |
| ИИТ   | Фактор свертывания крови VIII | 1 890 000                    | 3 421 875                |

\* Препарат имеет зарегистрированные показания только к краткосрочной профилактике длительностью не более 3 месяцев; расчет был проведен для годовой профилактической терапии с целью возможности прямого сравнения препаратов, мкг

дозировки, чем реальная потребность пациента. Однако следует понимать, что вес пациентов детского и подросткового возраста различается, и при весе более 54 кг потребность составит 210 600 и формально уже превысит стандарт. Реальные потребности взрослых пациентов согласно клиническим рекомендациям, в свою очередь, значительно превышают дозировки, указанные в стандартах, что подчеркивает необходимость их актуализации.

В целом анализ терапии ингибиторных пациентов показал те же тенденции, что и анализ терапии пациентов без ингибитора. Дозировки стандартов терапии для пациентов детского возраста подразумевают возможность профилактики шунтирующими препаратами, и в случае АИКК не превышают реальную потребность; в случае препарата эптаког альфа возможность долгосрочной профилактики (свыше 3 месяцев) не предназначена инструкцией к применению препарата,

а расчет профилактической дозировки на год был осуществлен с целью возможности прямого сравнения препаратов. Взрослый стандарт, в свою очередь, подразумевает терапию только в режиме по требованию, а разница в дозировках показывает, что в стандарте заложено значительно меньшее число кровотечений в год по сравнению с тем, что показывает реальная практика. Вместе с этим только профилактическая терапия шунтирующими препаратами позволяет обеспечить пациентам защиту от регулярных суставных и жизнеугрожающих кровотечений, вероятность которых при осложненной форме гемофилии значительно выше.

Для дальнейшей оценки затрат на различные схемы терапии были использованы объемы потребления препарата согласно клиническим рекомендациям, так как они показывают реальную потребность пациентов в терапии надлежащего уровня.

Таблица 4

**СРЕДНИЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ  
СТОИМОСТИ ЕДИНИЦЫ ДЕЙСТВИЯ  
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ  
А И ИНГИБИТОРНОЙ ГЕМОФИЛИИ  
НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ РЕГИСТРА ЦЕН  
НА ПРЕПАРАТЫ ЖНВЛП, БЕЗ НДС, РУБ.**

Нами была проанализирована средняя стоимость единиц действия препаратов на основании предельной цены производителя на препараты перечня ЖНВЛП по состоянию на 1 августа 2016 г.

Представленные в табл. 4 цены были использованы для дальнейшего анализа; затраты на терапию различными препаратами факторов свертывания крови и шунтирующими препаратами в течение года представлены в табл. 5.

Таким образом, анализ затрат на курс терапии показал, что наибольшие затраты приходятся на пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Однако следует учитывать, что реальные затраты на препараты для отдельно взятых пациентов могут варьировать в зависимости от веса пациента, реальной потребности в объеме введения, а также динамической тендерной стоимости факторов свертывания крови.

Вместе с этим данный анализ не учитывает потенциальную разницу в эффективности применяемых препаратов и режимов терапии, а также разницу дозирования различных групп препаратов как в режиме по требованию, так и в профилактическом режиме,

| МНН                           | Средняя регистрационная стоимость ед, руб. |
|-------------------------------|--|
| Фактор свертывания крови VIII | 11,90                                      |
| Октоког альфа                 | 13,23                                      |
| Мороктоког альфа              | 11,27                                      |
| Эптаког альфа                 | 22,40                                      |
| АИКК                          | 47,35                                      |

выявляемую в реальной практике. Так, ряд мета-анализов показывает, что период полувыведения препаратов МНН мороктоког альфа значительно ниже, чем препаратов МНН октоког альфа, что требует увеличения дозировки мороктоког альфа в 2,53 раза для достижения уровня фактора VIII 1МЕ/децилитр

Таблица 5

**ЗАТРАТЫ НА ТЕРАПИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОДЕЛИ ПАЦИЕНТА В ГОД, РУБ.**

| Тип терапии   | МНН                           | Клинические рекомендации, ед. | Затраты на курс терапии, руб. |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Пациенты с неосложненной гемофилией А</b>          |                               |                               |                               |
| <b>Пациенты детского возраста – средний вес 35 кг</b> |                               |                               |                               |
| Профилактическая терапия                              | Октоког альфа                 | 136 500                       | 1 805 895                     |
|   | Фактор свертывания крови VIII | 136 500                       | 1 624 350                     |
| <b>Взрослые пациенты – средний вес 75 кг</b>          |                               |                               |                               |
| Профилактическая терапия                              | Октоког альфа                 | 292 500                       | 3 869 775                     |
|   | Мороктоког альфа              | 292 500                       | 3 296 475                     |
|   | Фактор свертывания крови VIII | 292 500                       | 3 480 750                     |



| Тип терапии   | МНН                           | Клинические рекомендации, ед. | Затраты на курс терапии, руб. |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Терапия по требованию                                 | Октоког альфа                 | 60 563                        | 801 242                       |
|   | Мороктоког альфа              | 60 563                        | 682 539                       |
|   | Фактор свертывания крови VIII | 60 563                        | 720 694                       |
| <b>Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А</b>     |                               |                               |                               |
| <b>Пациенты детского возраста – средний вес 35 кг</b> |                               |                               |                               |
| Профилактическая терапия                              | АИКК                          | 464 100                       | 21 975 135                    |
|   | Эптаког альфа*                | 1 822 500                     | 77 263 200                    |
| ИИТ   | Фактор свертывания крови VIII | 850 500                       | 19 002 813                    |
| <b>Взрослые пациенты – средний вес 75 кг</b>          |                               |                               |                               |
| Терапия по требованию                                 | АИКК                          | 278 546                       | 13 189 129                    |
|   | Эптаког альфа                 | 400 039                       | 8 960 868                     |
| Профилактическая терапия                              | АИКК                          | 994 500                       | 47 089 575                    |
|   | Эптаког альфа*                | 7 391 250                     | 165 564 000                   |
| ИИТ   | Фактор свертывания крови VIII | 3 421 875                     | 40 720 313                    |

\* Препарат имеет зарегистрированные показания только к краткосрочной профилактике длительно-стью не более 3 месяцев; расчет был проведен для годовой профилактической терапии с целью возможности прямого сравнения препаратов

по сравнению с октокогом альфа при применении в профилактическом режиме [26,27]. Также существуют различные данные, показывающие как эквивалентность дозировок плазматических и рекомбинантных препаратов, а также схожесть профиля безопасности с точки зрения иммуногенности, так и более низкие дозировки и более высокую безопасность плазматических препаратов. Кроме того, полноценный сравнительный анализ профилактической терапии должен учитывать эффективность терапии, включающую снижение общей частоты кровотечений, снижение частоты суставных кровотечений, госпитализаций и др.

Таким образом, анализ существующих подходов к терапии пациентов с гемофилией А, включая затраты на лекарственное обеспечение данной группы пациентов, подтвердил высокую социальную и экономическую

значимость данного заболевания. Сравнительная оценка отдельных групп препаратов требует дальнейшего анализа с учетом эффективности препаратов и фармакокинетических параметров. Вместе с этим особое внимание должно быть уделено пациентам с ингибиторной гемофилией, так как они находятся в особой группе риска с клинической точки зрения, а также требуют наибольшего бюджета.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей, 2015.
2. Савченко В.Г., Зозуля Н.И., Свиринов П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии, 2014.

3. *Протокол ведения больных. Гемофилия (утв. Минздравсоцразвития России 30.12.2005) // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2006. – №3. – С. 18–74.*
4. *Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии: дисс. на соиск. уч. степени д.м.н. 14.01.21 – гематология и переливание крови.*
5. *Astermark J., Sharyne M., Donfield D., DiMichele M. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood, 15 January 2007, volume 109, number 2.*
6. *Федеральный закон от 17.07.2007 №132-ФЗ (ред. от 23.11.2007) «О внесении изменений в Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2007 год».*
7. *Государственный реестр лекарственных средств по состоянию на 20 июня 2014 г.*
8. *Blumel J., Schmidt I., Effenberger W., Seitz H., Willkommen H., Brackmann H.H., Lower J., Eishubinger A.M. // Transfusion. 2002. V. 42. №11. P. 1473–1481.*
9. *Evatt B.L. // Haemophilia. 1998. V. 4. №4. P. 628–633.*
10. *Yokozaki S., Fukuda Y., Nakano I., Katano Y., Toyoda H., Takamatsu J. // Blood. 1999. V. 94. №10. P. 3617.*
11. *Mannucci P.M., Vonomi A.B. The Safety of Plasma-derived versus Recombinant Concentrates // World Federation of Hemophilia, 2004.*
12. *Андреева Т.А., Селиванов Е.А. Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2010, т. 9, №1.*
13. *На помощь! Российская газета – Федеральный выпуск №6474 (202), 05.09.2014.*
14. *Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Бороздина О.А., Николаева Н.А. Стандартизация в здравоохранении. Преодоление противоречий законодательства, практики, идей // ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 208 с.*
15. *Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56034-2014 / Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения. 2014.*
16. *Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1238н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В (профилактике кровотечений или кровоизлияний при неосложненном течении и после успешной индукции иммунной толерантности)».*
17. *Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1235н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В, профилактике кровотечений и кровоизлияний при наличии ингибиторов к факторам свертывания крови VIII или IX».*
18. *Приказ Минздрава России от 24.12.2012 №1495н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, элиминации ингибитора (антител) к фактору свертывания крови VIII – индукция иммунной толерантности».*
19. *Приказ Минздравсоцразвития России от 14.11.2007 №705 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда».*
20. *Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. – М.: Издательство Ньюдиамед, 2008. – 777 с.*
21. *Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56044-2014 / Оценка медицинских технологий. Общие положения. 2014 (утв. Приказом Росстандарта 568-ст от 11.06.2014).*
22. *Leissinger C., Gringeri A., Antmen B. et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors // N. Engl. J. Med. 2011, 365:1684–1692.*

23. Valentino L.A., Mamonov V., Hellmann A. et al. *A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management* // *J. Thromb. Haemost.* 2012 March, 10(3):359–67.
24. Gruppo R.A., Brown D., Wilkes M.M., Navickis R.J. *Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis – a meta-analysis* // *Haemophilia.* 2003 May. 9(3):251–60.
25. Johnston A. *The relevance of factor VIII (FVIII) pharmacokinetics to TDM and hemophilia a treatment: is B domain-deleted FVIII equivalent to full-length FVIII?* // *Ther. Drug Monit.* 2012 Feb. 34(1):110–7.
26. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Сампиев М.С., Мишин Г.В., Терехов А.Д. *Эндопротезирование крупных суставов у больных гемофилией. Геминформ.* 2011–2012(25):10–5.
27. Оценка медицинских технологий. Под общей редакцией член-корр. РАМН Белоусова Ю.Б. – М.: ООО «Издательство ОКИ», 2013.
28. Antunes S.V., Tangada S., Stasyshyn O. et al. *Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors (published online ahead of print August 1, 2013)* // *Haemophilia.* 2014, 20(1):65–72.
29. Gringeri A., Leissinger C., Cortesi P.A. et al. *Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study* // *Haemophilia.* 2013 Sep. 19(5):736–43.
30. Gringeri A. *Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products* // *Blood Transfus.* 2011 Oct. 9(4): 366–370.
31. Tagliaferri A., Franchini M., *The expanding role of prophylaxis with recombinant activated factor VII* // *Blood Transfus.* 2013 Jan. 11(1):12–13.

## HEALTHCARE SYSTEM COST ANALYSIS OF DRUG THERAPY IN HEMOPHILIA A PATIENTS BASED ON STANDARDS OF CARE, CLINICAL GUIDELINES AND DEFINE DRUG GROUPS

**R.I. Yagudina, N.B. Molchanova,**

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

*Comparative analysis of demand in concentrates of blood clotting factors on the example of an average patient with severe hemophilia A was performed. Comparative analysis of the annual treatment costs based on the real product demand according to clinical guidelines, as well as the registered prices per active unit was also performed. The analysis showed that the highest costs occur in patients with inhibitor hemophilia A. At the same time, the current analysis protocol did not consider the effectiveness of the drugs and regimens, as well as potential differences in dosing in the various groups of drugs in either on-demand or prophylaxis regimens, detected in real practice.*

**Keywords:** comparative cost analysis, drug therapy, hemophilia A, coagulation factors, pharmacokinetic parameters

УДК 615.451

## ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЫРЬЯ КУРКУМЫ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

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

**Д.А. Доброхотов**, канд. фарм. наук, доцент кафедры общей химии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, [dennicas@mail.ru](mailto:dennicas@mail.ru)

**В.С. Кочанов**, ассистент кафедры общей химии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

*В ходе анализа научной литературы и патентной документации было выявлено значительное количество исследований, посвященных изучению биологически активных веществ корневищ куркумы, а также особенностей их воздействия на патологические процессы. При этом установлено отсутствие нормативной документации на данный вид лекарственного растительного сырья, что подтверждает актуальность всестороннего фармакогностического изучения корневищ куркумы с целью разработки нормативной документации.*

**Ключевые слова:** куркума, куркумин, стандартизация, корневища куркумы

Куркума (*Curcuma L.*) – род однодольных травянистых растений семейства имбирные, отличающихся высокими пряно-вкусовыми качествами и широко применяемых в качестве пряности, а также как источник ценного лекарственного растительного сырья. Среди многочисленных видов куркумы на сегодняшний день наибольшее распространение в качестве пряности получила куркума длинная (*Curcuma Longa L. = C. domestica Vahl*). Родиной куркумы является Индия, где она широко

культивируется по сей день. История культивирования насчитывает несколько тысячелетий. В качестве пряностей куркума была завезена в Грецию, где с IV века до нашей эры использовалась под названием «желтый имбирь». Уже в древности корневища куркумы (*Rhizomata Curcumae*) являлись одним из самых употребительных средств восточной натуральной медицины, причем в китайской народной медицине считается, что куркума подходит ко всем трем конституционным типам, что делает данное растение безопасным и не вызывает побочных явлений. С позиции Аюрведы куркума обладает противовоспалительным, антибактериальным, защитным для печени, очищающим кровь, устраняющим предменструальный синдром у женщин Вата-типа (стройное телосложение, подвижные нервные процессы), противоопухолевым при раке предстательной железы, молочной железы, полипах в кишечнике.

Для людей с перенапряжением печени (конституции Пита) куркума считается средством, улучшающим пищеварение и устраняющим избыток холестерина низкой плотности, а людям, склонным к полноте (тип Капха), врачи Аюрведы ее назначают для улучшения активности ферментов и снижения тяги

к сладкому и мучному. Поскольку куркума обладает противовоспалительным эффектом, то считается полезной и при эндометриозе, полипах в кишечнике и других разрастаниях, вокруг которых развивается воспаление.

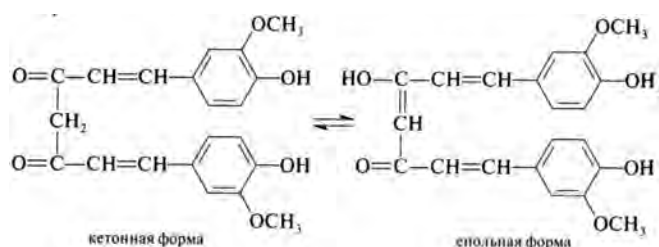
Авиценна считал корневища куркумы одним из важнейших компонентов сильнодействующих лекарственных средств. В каноне врачебной науки корневища куркумы упоминаются более 30 раз как средство для лечения заболеваний печени, желчного пузыря, способствующее выведению камней, противовоспалительное и обезболивающее средство. Авиценна считается автором знаменитого «Красного пластыря»: «*Один манн измельченной и просеянной окиси свинца, 2 ритра оливкового масла, 10 ритров уксуса взбивают до сгущения, после чего подмешивают 11 ритров измельченной куркумы, применять при свинке разных твердых опухолей, (для) заживления свищей и гнойных ран*» [1]. А лекарство «Сурнитахан» считалось самым эффективным при «опухоли десен, расслаблении и выпадении зубов, а также при гнилых зубах». В его состав входили гранатовые корки, корневища куркумы, лист сумаха и галлы.

Широко применяли корневища куркумы в своей практике Диоскорид и Гален [1]. Позднее в качестве средства, предохраняющего от инфекционных заболеваний, отвар куркумы использовали насельники (монахи) кармелитских монастырей. Парацельс использовал отвар корневищ при поносе и заболевании печени.

Позднее корневища куркумы были включены в различные фармакопеи, в том числе Российскую Фармакопею. Причем с I по III издания Российской Фармакопеи были включены корневища куркумы 3 видов: *Curcuma Longa L.* (= *C. domestica Vahl*, Куркума длинная), *Curcuma viridiflora Roxb* (Куркума зеленоцветковая), *Curcuma zedoaria Roscoe* (Куркума зедоария).

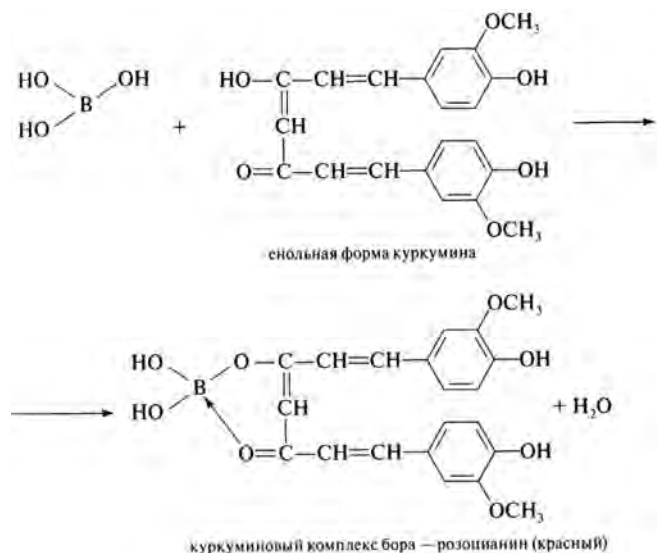
Вплоть до Фармакопеи VII сохранялась статья «*Rhizoma Zedoariae*» на сырье куркумы зедоария, рекомендуемой в качестве желчегонного средства. Следует отметить, что данные фармакопейной статьи включали не только подробное описание используемого сырья, но и описания ряда испытаний, доказывающих подлинность используемого сырья и предотвращающих попадание в сырье примеси корневищ куркумы ароматной. В качестве определения подлинности корневищ предлагалось окрашивать экстрактом бумагу, при добавлении щелочки окраска приобретала вместо желтого цвета красновато-бурый оттенок. Определение подлинности корневищ куркумы с использованием растворов гидроксида натрия, гидроксида калия и раствора аммиака предлагается и в «*Основах фармакогнозии*» профессора В.А. Тихомирова.

Официальный фармакопейный анализ широко использует качественные реакции с применением так называемой «куркумовой бумаги», которую готовят пропитывая белую фильтровальную бумагу спиртовой настойкой корневищ куркумы либо спиртовым раствором красящего пигмента куркумина. В частности, цветная реакция с куркумином используется для определения подлинности борной кислоты по реакции образования куркуминового комплекса [2,3,4,5,6].

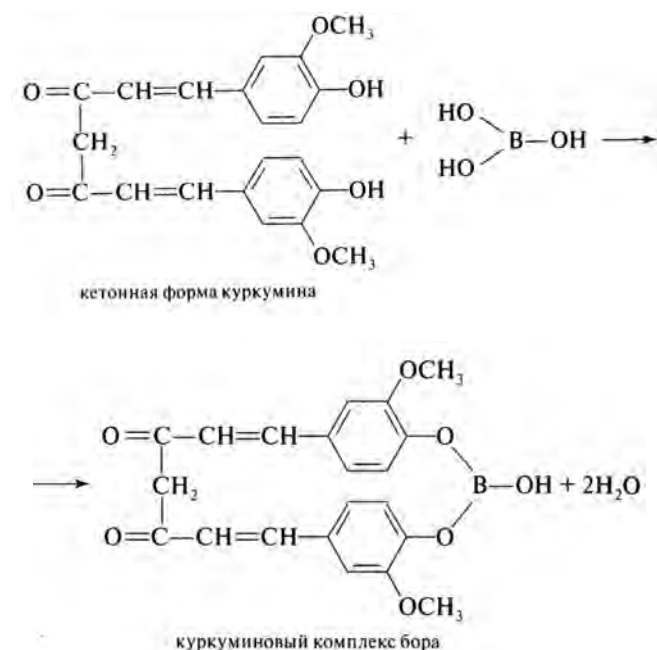


Щелочные растворы куркумина имеют красно-коричневый цвет, кислые – светло-желтый. При реакции куркумина с борной кислотой (в кислой среде бораты образуют борную кислоту) образуется куркуминовый комплекс бора. Некоторые исследователи полагают, что

в реакции комплексообразования участвует енольная форма куркумина и образуется куркуминовый комплекс бора – розоцианин красного цвета.



Другие исследователи считают, что в реакции образования красного куркуминового комплекса вступает кетонная таутомерная форма куркумина:



Наряду с широким использованием в аналитической практике экстракт и порошок корневища куркумы входят в состав различных лекарственных средств.

Корневища куркумы в настоящее время включены в номенклатуру однокомпонентных (простых) гомеопатических лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению на территории Российской Федерации, а также многокомпонентных гомеопатических средств желчегонного действия.

На сегодняшний день в Российской Федерации реализуются многокомпонентные растительные препараты, включающие как экстракт куркумы, так и эфирное масло куркумы.

Также порошок корневищ куркумы и экстракт куркумы широко включают в состав различных БАДов как известных компаний-производителей, реализующих продукцию в аптечной сети, так и фирм, реализующих товары через интернет-магазины.

Широкое распространение лекарственных средств, содержащих куркуму, и БАДов с экстрактом и порошком куркумы находится в несомненном противоречии с отсутствием нормативной базы на сырье и получаемый на его основе экстракт. Складывается ситуация, когда компоненты препаратов (порошок куркумы, экстракт куркумы) присутствуют во многих лекарственных формах. Однако сама куркума в качестве источника официального сырья в России не применяется.

**Целью** данного исследования является всестороннее изучение научной литературы, патентной нормативной документации, отражающей современное состояние проблемы, связанной с возможностью расширения базы лекарственного растительного сырья, за счет включения пряно-масличного сырья – корневищ куркумы различных видов, содержащих различные группы биологически активных веществ в терапевтических количествах и обладающих широким спектром медицинского применения.

Для реализации поставленной цели нами были использованы документальный, системный и структурно-логический метод, контент-анализ, мониторинг научных статей

Таблица 1

## ОБЗОР ЛП, СОДЕРЖАЩИХ ПРЯНО-МАСЛИЧНОЕ СЫРЬЕ КОРНЕВИЩ КУРКУМЫ

| Препарат   |                                   |  |
|--|-----------------------------------|--|
| <b>Бальзам Маурера Оригинальный (Maurer`s balsam original)</b> | <b>Группа</b>                     | Адаптогенное средство  |
|  | <b>Фармакологическое действие</b> | Адаптогенное, противоязвенное, спазмолитическое, детоксикационное, антибактериальное, ранозаживляющее, улучшающее кровоток средство  |
|  | <b>Состав</b>                     | Водно-спиртовое извлечение из сырья, содержащее: анис, бадьян, волчец кудрявый, гвоздику, горечавку, дягиль аптечный, золототысячник, имбирь, куркуму, колган, камфору, кардамон, колючник, кориандр, корицу, лавр, лимонную корку, майран, манну, мирру, можжевельник, пименту, полынь, розмарин, ромашку, тмин, почки тополя, фиалковый корень |
|  | <b>Противопоказания</b>           | Гиперчувствительность, эпилепсия, цирроз печени, алкоголизм (в т. ч. непереносимость этанола), беременность, период лактации   |
|  | <b>Побочные действия</b>          | Аллергические реакции  |
|  | <b>Страна-изготовитель</b>        | Австрия  |
|  | <b>Форма выпуска</b>              | Во флаконах по 50, 250 и 500 мл  |
| <b>Сироп «Доктор MOM»</b>                                      | <b>Группа</b>                     | Отхаркивающее, муколитическое и противовоспалительное действие   |
|  | <b>Фармакологическое действие</b> | Комбинированный препарат растительного происхождения, обладает бронхолитическим, муколитическим, отхаркивающим и противовоспалительным действием   |
|  | <b>Состав</b>                     | Базилика священного экстракт, солодки голой экстракт, куркумы длинной корневища экстракт, имбиря лекарственного экстракт, адатоды васика экстракт, паслена индийского экстракт, ментол, девясила кистецветного экстракт, перца кубебы экстракт, терминалии белерика экстракт, алое барбаденсис экстракт  |
|  | <b>Противопоказания</b>           | Повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст (до 3 лет). Применение препарата при беременности и лактации. В связи с отсутствием опыта применения у беременных и кормящих женщин назначение препарата данной группе не рекомендуется   |
|  | <b>Побочные действия</b>          | Возможны аллергические реакции   |
|  | <b>Страна-изготовитель</b>        | Индия  |
|  | <b>Форма выпуска</b>              | Сироп во флаконе 100 мл  |

| Препарат   |                                   |   |
|--|-----------------------------------|---|
| <b>Оригинальный большой бальзам Биттнера (Original Grosser Bittner Balsam)</b> | <b>Группа</b>                     | Общетонизирующее, мягкое седативное, кардиотропное, желчегонное, спазмолитическое, дезинтоксикационное, легкое диуретическое, антисептическое, противовоспалительное, десенсибилизирующее, репаративное, анальгезирующее  |
|  | <b>Фармакологическое действие</b> | Обезболивающее местное, противовоспалительное местное, седативное, общетонизирующее, метаболическое   |
|  | <b>Состав</b>                     | Манна, куркума, дягиль аптечный, мирра, горечавка желтая, орех мускатный, колючник, солодка, девясил высокий, золототысячник, бутон гвоздичного дерева, галгант, имбирь, волчец кудрявый, тысячелистник мускатный, касатик германский, коровяк, померанец горький, аир, полынь горькая, кубеба, анис звездчатый, апельсин, вахта трехлистная, камфора, 40% этиловый спирт   |
|  | <b>Противопоказания</b>           | Повышенная чувствительность к отдельным компонентам препарата, почечная недостаточность, цирроз печени, печеночная недостаточность, обтурационные заболевания желчевыводящих путей, беременность, период грудного вскармливания, алкоголизм, детский возраст до 12 лет. При местном применении: кожные заболевания, повреждения, раздражение кожи, открытые и кровоточащие раны в области предполагаемого нанесения препарата |
|  | <b>Побочные действия</b>          | Возможны аллергические реакции  |
|  | <b>Страна-изготовитель</b>        | Австрия   |
|  | <b>Форма выпуска</b>              | Флаконы 50, 250, 500 мл   |
| <b>Хологогум</b>   | <b>Группа</b>                     | Желчегонное средство  |
|  | <b>Фармакологическое действие</b> | Желчегонное средство, стимуляция панкреатической секреции   |
|  | <b>Состав</b>                     | Экстракт спиртовой чистотела сухого, экстракт спиртовой куркумы сухой, экстракт шпината, масло мяты перечной, масло куркумы, фосфолипиды  |
|  | <b>Противопоказания</b>           | Гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции печени, обтурация желчных путей, гнойно-воспалительное заболевание желчного пузыря, печеночная кома  |
|  | <b>Побочные действия</b>          | Аллергические реакции   |
|  | <b>Страна-изготовитель</b>        | Германия  |
|  | <b>Форма выпуска</b>              | Капсулы в упаковке по 30 и 50 штук  |
| <b>Холагол</b>   | <b>Группа</b>                     | Желчегонные средства и препараты желчи в комбинации   |
|  | <b>Фармакологическое действие</b> | Желчегонное, спазмолитическое   |



| Препарат             |  |  |
|----------------------|--|--|
| <b>Холагол</b>       | <b>Состав</b>  | Красящее вещество корневища куркумы, кора крушины, магния салицилат, эфирное масло куркумы, спирт этиловый, масло оливковое  |
|                      | <b>Противопоказания</b>  | Гиперчувствительность, острые воспалительные заболевания гепатобилиарной системы, тяжелые повреждения почек, беременность, кормление грудью, возраст до 12 лет   |
|                      | <b>Побочные действия</b>   | Тошнота, изжога, рвота   |
|                      | <b>Страна-изготовитель</b>   | Чехия  |
|                      | <b>Форма выпуска</b>   | Флаконы по 10 мл   |
| <b>Холафлукс</b>     | <b>Группа</b>  | Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Гепатотропные лекарственные средства. Желчегонные лекарственные средства  |
|                      | <b>Фармакологическое действие</b>  | Комбинированный растительный препарат, действие которого обусловлено свойствами входящих в него компонентов. Чертополох, чистотел, одуванчик, куркума оказывают желчегонное действие; чертополох – также гепатопротекторное (защищающее ткань печени); лапчатка, чистотел, тысячелистник, солодка – спазмолитическое (снимающее спазмы); тысячелистник, солодка – противовоспалительное; ревеня, алоэ – слабительное. Препарат улучшает отток желчи и процесс опорожнения желчных протоков |
|                      | <b>Состав</b>  | Экстракт листьев шпината, экстракт плодов чертополоха, экстракт травы лапчатки гусиной, экстракт травы чистотела, экстракт травы тысячелистника, экстракт корня солодки, экстракт корня ревеня, экстракт корня и травы одуванчика, экстракт корневища куркумы, экстракт алоэ, масло куркумы  |
|                      | <b>Противопоказания</b>  | Выраженные нарушения функции печени, обтурационная (связанная с механическим препятствием оттоку желчи по желчевыводящим путям) желтуха, эмпиема (скопление гноя) желчного пузыря, кишечная непроходимость, печеночная кома (полная потеря сознания, характеризующаяся отсутствием реакций организма на внешние раздражители, развившаяся вследствие тяжелого заболевания печени)  |
|                      | <b>Побочные действия</b>   | Не выявлено  |
|                      | <b>Страна-изготовитель</b>   | Германия   |
| <b>Форма выпуска</b> | Флаконы по 150 и 300 мл. Сухое вещество для приготовления чая во флаконах по 37,5 или 75 г |  |

в периодических изданиях. Были проработаны стандарты, непосредственно регламентирующие качество пряно-масличного сырья в пищевой промышленности и продуктов его переработки, ряд документов, регламентирующих контроль качества и обращение пищевых продуктов в США и Евросоюзе (Federal Food, Drug and Cosmetics Act; директивы Совета ЕС 65/65/EEC).

Стандартизация корневищ куркумы в Российской Федерации осуществляется на основании сертификатов качества и безопасности на выпускаемую продукцию компании-производителя, документов о регистрации растительного сырья на территории РФ на соответствие гигиеническим нормативам, установленным СанПиН 2.3.560-96 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов» [7]. К сожалению, анализ сырья, проводимый в соответствии с указанными документами, не дает возможности в полной мере оценить ценность пищевых и биологически активных веществ в исследуемом сырье. Вместе с тем анализ научной литературы показывает устойчивый рост научного интереса исследователей к широкому изучению корневищ куркумы, включая как определение товароведческих характеристик в пищевых отраслях промышленности [8], так и анализ фармакологической активности и изучение биологически активных веществ. Следует отметить, что интерес исследователей привлекает также анализ фенольных соединений корневищ куркумы – куркуминоидов, основной компонент которых куркумин начали исследовать еще в середине 1970-х годов. В результате лабораторных клинических исследований было установлено наличие антиоксидантной и противовоспалительной активности как у куркумина, так и у экстракта корневищ куркумы.

Было установлено, что куркуминоиды являются веществами, значительно снижающими побочные эффекты химиотерапии.

В исследованиях А.С. Ярмухамедова установлено наличие корреляционных взаимодействий между иммунологическими и гематологическими показателями интактных мышей под воздействием экстракта корневищ куркумы. Автором также доказано восстановление показателей нарушенного иммунитета у животных с вторичными иммунодефицитными состояниями различной этиологии (острый токсический гепатит, гемолитическая анемия, лучевая и ожоговые болезни, гипертиреоз) [9] при использовании смеси куркумина с кверцетином.

Изучение антибактериальной активности экстрактов корневищ куркумы, полученных с использованием этилового спирта с разными концентрациями, показало наибольшую активность извлечений на 40% этиловом спирте, обладающих выраженным антибактериальным действием почти на всех используемых тест-культурах. Высокая антибактериальная активность извлечения из корневищ куркумы широко используется в пищевой промышленности для снижения показателя общей бактериальной обсемененности масляных кулинарных кремов при добавке экстракта куркумы от 0,25 до 1,5% от общей массы крема. Установлена прямая зависимость от концентрации растительной добавки в кондитерский крем к ее ингибирующему действию [10].

Анализ научной литературы убедительно доказывает наибольшую заинтересованность исследователей в изучении разнообразных фармакологических свойств куркумы и экстрактов на ее основе. Фитохимические исследования встречаются реже и часто носят констатационный характер. В последние годы прослеживается тенденция к проведению исследований, направленных на стандартизацию сырья куркумы и разработку современной нормативной документации.

В исследованиях Н.К. Горчаковой установлено желчегонное гепатопротекторное действие экстракта корневищ куркумы, а также

проведены первичные исследования по стандартизации исходного сырья и получаемой на его основе субстанции [11].

Как известно, определение подлинности лекарственного растительного сырья подразумевает определение микродиагностических признаков как в цельном сырье, так и в измельченном. Серьезный вклад в отработку микродиагностических признаков корневища куркумы внесли исследования [12,13,14,15,16], в результате которых было установлено, что для цельного сырья типично присутствие в паренхиме (поперечный срез корневища) толстостенных извилистых клеток со структурированным окрашенным содержимым в виде складчатости; в паренхиме разбросаны пучки, состоящие из проводящих элементов – ксилем (сосудов), сопровождающиеся механической обкладкой, состоящей из узкопросветных волокон; встречаются сосуды лестнично-сетчатого типа (продольный разрез); проводящие пучки кроме сосудов содержат пигментные клетки, значительно более мелкие по сравнению с размерами сосудов, на больших увеличениях (не менее  $\times 100$ ) в них обнаруживается ржаво-коричневое содержимое, разделенное поперечными трещинами; пигментные клетки также встречаются в паренхиме.

Определение подлинности сырья в современной нормативной документации подразумевает также идентификацию ряда биологически активных веществ, обуславливающих его терапевтическую ценность.

Несомненно, куркуминоиды являются наиболее важной в фармакологическом отношении группой соединений, представленных в корневище куркумы куркумином, деметоксикуркумином и бисдеметоксикуркумином.

Их соотношение может изменяться в зависимости от фазы вегетации или места сбора. Все куркуминоиды обладают одинаковым фармакологическим действием, которое определяется наличием гептадиенового фрагмента. Именно поэтому вся процедура идентификации

должна быть направлена на выявление этой группы соединений.

Чаще всего для идентификации куркуминоидов в сырье используется метод спектрофотометрии. Использование данных методик обусловлено наличием максимума поглощения при  $425 \pm 3$  нм. Однако такой же характер спектра будет присущ извлечениям из сырья любого вида куркумы. В этой связи идентификация сырья по УФ спектру будет недостаточно объективной. Поэтому для идентификации и количественного определения целесообразнее использовать метод ВЭЖХ. В качестве элюента использовали водно-ацетонитрильные смеси различной концентрации, а в качестве модификатора – кислоту муравьиную. В условиях, предложенных исследователями [8], был получен ряд хроматограмм, из которых следовало, что только при элюировании 37–35% ацетонитрилом с 1–2% кислоты муравьиной удастся достичь удовлетворительного разделения.

По результатам валидации установлено, что приведенная методика является специфичной для определения содержания куркуминоидов в сырье, характеризуется корректной точностью и воспроизводимостью при величине относительного стандартного отклонения 3,48%, что позволяет использовать ее для достоверной оценки качества сырья.

Содержание суммы куркуминоидов колебалось от 1,21 до 2,77%. На основании полученных данных установили нижний предел содержания куркуминоидов в сырье не менее 1,0%.

Интересным, на наш взгляд, является установленная [17] в предыдущих исследованиях высокая степень этерификаций карбоксильных групп пектинов, выделяемых из корневищ куркумы длинной, что является обоснованием для возможности использования данных пектинов в качестве вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм (гелеобразователей, загустителей и стабилизаторов).

Учитывая анализ литературных данных, на наш взгляд, целесообразным является всестороннее фармакогностическое изучение корневищ куркумы с целью разработки нормативной документации и более широкого внедрения в медицинскую практику.

## ВЫВОДЫ

На основании изученных литературных данных выявлены широкие возможности использования корневищ куркумы и экстракта на их основе для коррекции различных патологических состояний, учитывая широкий комплекс фармакологической активности, включающий противовоспалительное, адаптогенное, противоязвенное, спазмолитическое, детоксикационное, антибактериальное, улучшающее кровотоки средство и ранозаживляющее действие.

Несмотря на наличие в литературе данных о содержании в корневище куркумы разнообразных групп биологически активных веществ, отсутствует нормативная документация на корневище куркумы, позволяющая осуществлять стандартизацию лекарственного растительного сырья, что подтверждает актуальность научных исследований, направленных на всестороннее фармакогностическое изучение корневищ куркумы с последующей разработкой современных методов исследования.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Левинштейн И. И. История фармации и организации фармацевтического дела. – М. – Л., 1939.
2. Поздеев А. В. Использование препарата на основе куркумы в качестве потенциального радиопротектора / А. В. Поздеев, В. К. Промоненков, Н. П. Лысенко, И. В. Тихонов // Ветеринарная медицина. – М., 2010. № 3–4. С. 68–69.
3. Поздеев А. В. Исследование препарата на основе куркумы в качестве радиопротектора / А. В. Поздеев, Н. П. Лысенко, В. К. Промоненков // Научно-методич. журнал «Вестник Костромского государственного университета им. Н. А. Некрасова». – Кострома, 2010. № 4. С. 11–18.
4. Поздеев А. В. Оценка противолучевых свойств препаратов куркумы / А. В. Поздеев, Н. П. Лысенко, В. К. Промоненков // Биотехнология: токсикологическая, радиационная и биологическая безопасность: Сб. материалов междунар. научно-практ. конф., посвящ. 50-летию ФЦТРББ. – Казань, 2010. С. 261–265.
5. Поздеев А. В. Получение и оценка радиозащитных свойств природного куркумина / Воен. акад. ВРХБЗиИВ. Реферат. Сб. тр. науч. конф. молодых ученых «Актуальные проблемы теории и практики РХБ защиты. Перспективы развития вооружения и средств РХБ защиты». – Кострома, 2011. С. 28–31.
6. Поздеев А. В. Исследование радиозащитных свойств куркумина при летальных дозах облучения сельскохозяйственных животных (овец) / Воен. акад. РХБЗ. Отчет о научн. конф. научно-педаг. состава ВА РХБЗ. – Кострома, 2014. – Исх. в УНВ РХБЗ № 55/13 от 18.12.14 г.
7. СанПиН 2.3.560–96 Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов.
8. Орловская Т. В. Фармакогностическое исследование некоторых культивируемых растений с целью расширения их использования в фармации. Автореферат.
9. Ярмухамедов А. С. Иммуномодулирующая активность экстракта куркумина, препарата кверцетина и их смеси. Автореферат.
10. Самченко О. Н. Разработка и оценка потребительских свойств продуктов питания

- с использованием йодсодержащего растительного сырья. Автореферат.
11. Горчакова Н. К. Фармакогностическое изучение куркумы длинной, интродуцированной в СССР: Автореф. дисс. канд. фармац. наук: 15.00.02. – М., 1984. – 15 с.
  12. Орловская Т. В. Аминокислотный и минеральный состав корневищ куркумы длинной / Т. В. Орловская, Ибрагим Самер Али, В. А. Челомбитько // Известия вузов. Сев.-Кавк. регион. – 2007. – Спецвыпуск: Проблемы фармации, фармакологии и рациональной терапии. С. 102–104.
  13. Орловская Т. В. Определение антибактериальной активности некоторых эфирных масел / Т. В. Орловская, М. В. Мазурина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. / Пятигорск. ГФА. – Вып. 66. – 2011. С. 555–556.
  14. Орловская Т. В. Показатели норм качества корневищ куркумы длинной / Т. В. Орловская, В. А. Челомбитько // Фармация из века в век: Труды научно-практ. конф. – СПб., 2008. – Ч. 3. Анализ и стандартизация лекарственных средств. С. 104–108.
  15. Орловская Т. В. Исследование фенольного комплекса корневищ куркумы длинной / Т. В. Орловская, В. А. Челомбитько // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск. ГФА. – Вып. 65. 2010. С. 96–98.
  16. Орловская Т. В. Морфолого-анатомическое изучение корневищ куркумы длинной / Т. В. Орловская, В. А. Челомбитько // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск. ГФА. – Вып. 63. 2008. С. 74–76.
  17. Орловская Т. В. Изучение углеводов *Curcuma longa* / Т. В. Орловская, В. А. Челомбитько // Химия природных соединений. – 2006. № 4. С. 389–390.
  18. Белоусов П. В., Чимерис А. В. Основы китайской фитотерапии. – Алма-Аты, 2000. – 182 с.
  19. Гаврилин М. В. Содержание куркуминоидов в корневищах куркумы длинной / М. В. Гаврилин, Т. В. Орловская, С. П. Сенченко // Фармация. – 2010. № 3. С. 30–32.
  20. Гаврилин М. В. Валидация методики определения куркуминоидов в корневищах куркумы длинной / М. В. Гаврилин, Т. В. Орловская, С. П. Сенченко // Фармация. – 2010. № 6. С. 18–22.
  21. Гаврилин М. В. Содержание куркуминоидов в корневищах куркумы длинной / М. В. Гаврилин, Т. В. Орловская, С. П. Сенченко // Фармация. 2010. № 3. С. 30–32.
  22. Дополнения и изменения № 5 к санитарно-эпидемическим правилам СанПин 2.3.3 1078–01 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов СанПин 2.3.2.2227–07. – М., 2007. – 261 с.
  23. Бекчанов Х. Н., Абдуллаева А. А., Хасанов У. Х. Оценка качества корневищ куркумы длинной, выращенной в условиях Узбекистана / Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент. 2009. С. 178.
  24. Джюев Ф. К., Басиева Т. С. Тормозящий эффект куркумина на развитие индуцированных метилнитрозомочевинной опухолей у крыс // Фундаментальные исследования. – 2007. № 8. С. 64.
  25. Аналитическая химия. Аналитика 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ: Учебник / Ю. Я. Харитонов. – 6-е изд., испр и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. – 688 с.: илл.
  26. Чочиева А. Р. Химиопрофилактика рака молочной железы в эксперименте. Автореферат.
  27. Семенова А. А. Методология комплексной оценки качества пищевых добавок

- и обоснование их адекватного применения в мясной промышленности. Автореферат.
28. Орловская Т. В. Фармакогностическое исследование некоторых культивируемых растений с целью расширения их использования в фармации. Автореферат.
  29. Кондратьев А. Д. Влияние низких концентраций несимметричного диметилгидразина на активные формы кислорода в объектах окружающей среды. Автореферат.
  30. Гаврилин М. В. Орловская Т. В. Сенченко С. П. Содержание куркуминоидов в корневищах куркумы длинной // Фармация. 2010. № 3. С. 30–32.
  31. Козьяков А. С., Кривенко В. В. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения: Справочник «Наукова думка», 1989.
  32. Горяев М. И. Эфирные масла флоры СССР / Издательство Академии наук Казахской ССР, 1952.
  33. Николаев С. М., Анцупова Т. П. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / ВО «Наука», 1992.
  34. Rackova L., Kostalova D., Bezakova L., Fialova S., Baueroва K., Toth J., Stefek M., Vanko M., Holkova I., Oblozinsky M. Сравнительные исследования антиоксидантной активности куркумина и экстракта из порошка корней куркумы длинной (Словакия) // Пищевая и перерабатывающая промышленность. Реферативный журнал. – Москва: Государственное научное учреждение «Центральная научная сельскохозяйственная библиотека РАСХН». 2012. № 2. С. 497.
  35. Никитина Н. А., Бабий И. Л., Калашникова Е. А., Мовлянова Н. В., Малиновская Н. А., Сочинский А. В. Эффективность комплексной терапии хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей у детей // Перинатология и педиатрия. Издательство: Эксперт ЛТД. 2011, № 4 (48). С. 68.
  36. Любимов Г. Ю., Гольдина И. А., Гришина Л. В., Гайдуль К. В. Влияние масляного экстракта *Cirsium Longa* L. на рост карциномы легких Льюис в эксперименте // Российский иммунологический журнал. – Москва: Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр Российской академии наук «Издательство «Наука». 2014. Т. 8. № 3 (17). С. 702–704.
  37. Айзман Р. И., Корощенко Г. А., Гайдарова А. П., Суботялов М. А., Луканина С. Н., Сахаров А. В. Механизмы действия порошка корневища растения *Cirsium Longa* на углеводный обмен при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у крыс // Бюллетень сибирской медицины. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет. 2014, Т. 13. № 6. С. 105–112.
  38. Айзаман Р. И., Гайдарова А. П., Корощенко Г. А., Сахаров А. В. Влияние порошка корневищ *Cirsium Longa* на морфофункциональные показатели почек крыс с экспериментальной моделью сахарного диабета // Вестник Тюменского государственного университета «Экология и природопользование». – Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета. 2015. Т. 1. № 2 (2). С. 166–172.
  39. Зиятдинова Г. К., Низамова А. М., Будников Г. К. Кулонометрическая оценка железовосстанавливающей способности некоторых продуктов питания // Бутлеровские Сообщения. – Казань: Инновационно-издательский дом «Бутлеровское наследие». 2011. Т. 24. № 4. С. 72–79.
  40. Зиятдинова Г. К., Нгуен Конг Ф., Будников Г. К. Оценка антиоксидантных свойств мицеллярных экстрактов специй методом гальваностатической кулонометрии с электрогенерированными гексацианоферат (III) ионами // Журнал аналитической химии. – Москва: Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр Российской академии наук «Издательство «Наука». 2015. Т. 70. № 8. С. 854.

## HISTORICAL EXPERIENCE AND PROSPECTS OF USING TURMERIC RAW MATERIAL IN MEDICINE AND PHARMACY

**V.S. Kochanov, O.V. Nesterova, D.A. Dobrokhotov,**

*The analysis of scientific publications and patent documentation reveals a considerable amount of researches of the bioactive ingredients of turmeric rhizomes, as well as their effect on the pathological processes. Lack of standardized documentation for this type of medicinal plants was found out confirming the relevance of a comprehensive pharmacognosical study of turmeric rhizomes to develop regulatory documentation.*

**Keywords:** turmeric, curcumin, standardization, the rhizome of turmeric

УДК 614.1:614.23:368.06

## РЕФОРМИРОВАНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОТНОШЕНИЕ СРЕДНЕГО И МЛАДШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА К РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

**Е.А. Тарасенко**, к.с.н., доцент, кафедра управления и экономики здравоохранения ФГАОУ ВО Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», г. Москва

**М.Я. Эйгель**, к.э.н., доцент, кафедра управления и экономики здравоохранения ФГАОУ ВО Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», г. Москва

*Анализируется текущий опыт реформирования системы здравоохранения для повышения качества и доступности оказания медицинских услуг с меньшими экономическими затратами, связанный с определением оптимального состава кадрового обеспечения медицинских организаций, а также отношение среднего и младшего медицинского персонала к реструктуризации лечебно-профилактических учреждений.*

**Ключевые слова:** организация здравоохранения, реформирование системы здравоохранения, реструктуризация лечебно-профилактических учреждений, человеческие ресурсы, кадровая политика системы здравоохранения

Улучшение качества оказываемой пациентам медицинской помощи и повышение ее клинической и экономической эффективности – одна из базовых задач развития системы здравоохранения [WHO, 2000]. В условиях реформирования отечественного здравоохранения в целом, а также существенной организационной реструктуризации и экономических преобразований государственных лечебно-профилактических учреждений (далее – ЛПУ) повышаются и требования, предъявляемые руководством федеральных и московских ЛПУ как к *эффективности деятельности среднего*

*и младшего медицинского персонала, так и к качеству оказываемой медицинской помощи.* Исследования, выполняемые в России, большей частью ограничиваются изучением методологических аспектов определения качества медицинской помощи [Линденбра-тен А.Л., 2015, 2016; Тарасенко Е.А., 2014; Эйгель М.Я., 2013], удовлетворенности пациентов уровнем качества медицинской помощи [Кочкина Н.Н., Красильникова М.Д., Шишкин С.В., 2015; Шишкин С.В., Чирикова А.Е., 2014], необходимостью реструктуризации ЛПУ [Шишкин С.В., Аполихин О.И., Сажина С.В., Шадеркин И.А., Золотухин О.В., Просянных М.Ю., 2015; Берташ С.А., Эйгель М.Я., 2013], изменения кадровой политики в системе общественного здравоохранения [Шейман И.М., Шевский В.В., 2014; Тарасенко Е.А. 2014], внедрения эффективного контракта в систему общественного здравоохранения [Кадыров Ф.Н., Югай М.Т., Филатов В.Н., 2014] и отношения врачей к структурным преобразованиям в сфере здравоохранения [Панкевич В.И., Школьникова М.А., Югай М.Т., 2015].

Однако достаточно мало исследуется мнение среднего и младшего медицинского персонала относительно реформирования системы общественного здравоохранения и реструктуризации ЛПУ, уровень приверженности персонала медицинской организации в результате проводимых преобразований,



отношение к изменениям в структуре труда, к повышению его интенсивности и возросшей ответственности. В этой связи представляется важным выяснить:

- отношение среднего и младшего медицинского персонала к последствиям организационной реструктуризации и экономических преобразований ЛПУ в целом,
- факторы, структуру и стимулы трудовой мотивации среднего и младшего медицинского персонала.

В условиях социально-экономических преобразований и реформирования общественного здравоохранения деятельность среднего и младшего медицинского персонала должна соответствовать возросшим требованиям, предъявляемым пациентами и органами управления общественным здравоохранением к организации работы медицинского персонала государственно-профилактических учреждений, к качеству и доступности оказываемых медицинских услуг.

В результате проведенного исследования<sup>1</sup> было выяснено, что в настоящее время медсестринский и младший медицинский персонал как в стационарах и поликлинических отделениях московских ЛПУ, так и в больнице федерального значения несет повышенную нагрузку при решении задач лечения, планирования и осуществления ухода за пациентами по сравнению с дореформенным периодом.

*Восприятие, складывающееся у медицинских сестер и младшего медицинского персонала относительно происходящей в Москве*

*с конца 2014 г. реформы здравоохранения, включая модернизацию государственной системы оказания медицинской помощи, реструктуризацию и укрупнение медучреждений, оптимизацию медсестринского персонала, достаточно двойственное.*

Всех опрошенных можно условно разделить на три группы:

- «смирившиеся / вынужденные сторонники»,
- «запуганные»,
- «убежденные сторонники / выигравшие».

Можно также сделать предположение, что ранее существовала еще и четвертая группа средних и младших медицинских сотрудников – «открытые противники / проигравшие от реструктуризации», которые не соответствовали и/или не хотели соответствовать возросшим требованиям и которых уволили по сокращению штатов или же они сами уволились. Это прежде всего медсестринский персонал, который был уволен или уволился в последние 1,5 года, не готовый к возросшим требованиям к качеству медицинской помощи и ее интенсивности и не вписавшийся в проводимую в медицинских учреждениях реструктуризацию. К этой группе относятся также санитарки, которых увольняют в результате передачи их функций на аутсорсинг.

Большинство опрошенных респондентов можно охарактеризовать как «смирившиеся / вынужденные сторонники» реструктуризации лечебно-профилактических учреждений. Меньшинство же условно можно разделить на две диаметрально противоположные

<sup>1</sup> Всего за август–октябрь 2015 г. было проведено 32 глубинных интервью со средним и младшим медицинским персоналом:

- 9 глубинных интервью с медицинскими сестрами в больнице №23,
- 3 глубинных интервью с младшим медсестринским персоналом в больнице №23,
- 9 глубинных интервью со средним медицинским персоналом городской поликлиники №64,
- 9 глубинных интервью с медицинскими сестрами в Научно-исследовательском Клиническом институте педиатрии им. акад. Ю. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
- 2 глубинных интервью с младшим медицинским персоналом в Научно-исследовательском Клиническом институте педиатрии им. акад. Ю. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

группы. Во-первых, это «убежденные сторонники / выигравшие» от реструктуризации, и ими являются, как правило, главные медицинские сестры ЛПУ и старшие сестры отделений всех ЛПУ, а также молодые и амбициозные медицинские сестры и вновь нанятый средний медицинский персонал. В чем их выигрыш? Прежде всего это возросшая заработная плата, которая повысилась как за счет оказания платных медицинских услуг, так и за счет увеличения количества пациентов по квотам ВМП (программа высокотехнологичной медицинской помощи).

Во-вторых, это повышение социального статуса и возросшая роль, которую сейчас стали играть главные и старшие медицинские сестры во всех ЛПУ, а также рост автономности, интересные задачи и расширение функционала (частично выполнение функционала докторов по проведению измерительных диагностических процедур и выписыванию рецептов хронически больным), например, медсестер поликлиники №64. Сохранившие свое рабочее место и вновь нанятые медицинские сестры, которые прошли весьма жесткий кастинг в процессе отбора персонала в условиях экономического кризиса и повышения цен, рады, что их взяли на работу, с удовольствием трудятся, испытывают прямой интерес к медсестринскому делу, оценивают себя как высококомпетентных работников: им приятно осознавать, что они действительно лучшие (с 2015 г. в поликлинике введен рейтинг – медицинские сестры проходят внешнюю оценку своего уровня профессионализма со стороны коллег, руководства и пациентов), и, соответственно, они готовы к повышенным требованиям со стороны руководства.

Критерии принятия на работу вновь нанимаемых медицинских сестер напрямую влияют на качество оказываемой ими медицинской помощи и ее восприятие со стороны пациентов:

- повышенные требования к профессиональным навыкам и умениям, например,

не бояться и уметь безболезненно/легко ставить капельницы и инъекции новорожденным и малышам в голову и пяточку;

- повышенные требования к деонтологии – умению вежливо, уважительно и сострадательно общаться с маленькими пациентами и пациентами подросткового возраста, с матерями детей-пациентов;
- полное соблюдение всех требований, связанных с санитарным состоянием, отсутствием прогулов и проч.

Тем не менее пока в стационарах не закрыт ряд вакансий медицинских сестер. Причина – высокие требования к медсестрам. Заведующие отделениями вьедливо отбирают персонал, поскольку им пришлось самим сокращать средний и младший медицинский персонал, который ранее вел себя мало профессионально.

Во-вторых, это те, кто является «запуганными», которые согласны работать даже за меньшую заработную плату и при более интенсивных условиях труда, чтобы сохранить имеющуюся работу на фоне проходивших в ЛПУ в 2015 г. сокращений и увольнений медицинских сестер и младшего медицинского персонала. Они испытывают моральное напряжение по поводу своей точки зрения, расходящейся с официально утвержденной версией, и стараются открыто ее не излагать. Как правило, к этой группе относится большинство опрошенных представителей младшего медицинского персонала, которые понимают, что в случае сокращений не получат больших денежных компенсаций, как, например, средний медицинский персонал, при этом не обладают достаточной квалификацией, чтобы чувствовать себя уверенно на рынке труда. Одна из опрошенных санитарок, работающих в хирургическом отделении больницы №23, за 3 месяца до интервью сама пережила сокращение в другом отделении больницы, которое оценивает как весьма существенный, травматичный личный опыт, который не готова пережить вновь,

поэтому очень «держится за работу», счастлива возможности трудоустройства в новом отделении и согласна практически на любые условия работы. Это можно также объяснить тем, что у младшего медицинского персонала есть доступ к существенным неофициальным платежам пациентов за оказание дополнительных санитарно-гигиенических услуг. Необходимо также учитывать тот факт, что число работающих санитарок в некоторых больницах сокращается, их функционал сейчас пока частично выполняется сестрами-хозяйками, а в будущем функции младшего медицинского персонала будут переданы на аутсорсинг (такое явление уже произошло в московской поликлинике №64, где теперь нет штатных санитарок).

Среди опрошенных респондентов *«открытых противников»* реструктуризации и укрупнения медучреждений выявлено нигде не было, что можно объяснить тем, что их ранее сократили с выплатой компенсации или они ушли по собственному желанию, не согласившись с новыми правилами игры. Возможен – хотя и маловероятен – вариант, что руководство ЛПУ их просто решило не приглашать на интервью, поскольку заранее знало об их так называемой «неблагонадежности».

Группу *«смирившихся / вынужденных сторонников»* образуют медицинские сестры и младший медицинский персонал, которые являются добротными профессионалами, принявшими новые правила игры, готовые при необходимости дополнительно учиться, осваивать новый функционал, брать не свои собственные ранее для себя функции и работать более интенсивно, чтобы соответствовать новым требованиям. Они осознают тот факт, что не в состоянии изменить существующие правила игры, им проще подстроиться и соответствовать новым требованиям, чтобы сохранить имеющееся рабочее место. При этом они понимают, что изначально были более сильными профессионалами и находятся

в своеобразном «круге избранных» – тех, кого выбрало и на кого решило сделать ставку руководство отделений стационара и поликлиник при реструктуризации и изменении алгоритма работы и штатного расписания. Сам по себе это достаточно мотивирующий факт для них: осознание своей ценности для руководства, высокого уровня профессионализма и собственной способности соответствовать новым вызовам. В поликлинике также к опрошенным представителям среднего медицинского персонала, которых можно отнести к условной группе *«смирившихся / вынужденных сторонников»*, имеет смысл причислить и половину опрошенных медицинских сестер, которые работают в первичной диагностике пациентов и на выписывании рецептов в поликлинике. К миксу весьма противоречивых чувств у них добавляется и глубочайшее чувство удовлетворения за счет того, что их функционал был расширен за счет предоставления возможности *самим проводить* первичные обследования пациентов перед приемом у врача, *самим выписывать* рецепты. Добавление дополнительной самостоятельности, изменения в процессе принятия решений в сторону увеличения собственной ответственности и усиление значимости и возможности оказывать влияние на принятие решений врачами, *самим коммуницировать* с пациентом и выглядеть в глазах пациента профессионально (практически доктором), увеличение собственной значимости в глазах врачей, несомненно, *колоссально повышает мотивацию* среднего медицинского персонала. При этом практически все медицинские сестры отмечают, что *«выигравшими»* при введении первичной медсестринской диагностики и передаче функций по выписке рецептов являются врачи, чье время удалось разгрузить.

Группу *«убежденных сторонников / выигравших»* образуют, как правило, опытные профессионалы с высшим медсестринским

образованием и достаточно серьезным стажем работы, которые являются надежными проводниками идей руководства медучреждений, хорошо вписавшись в новую структуру ЛПУ, и получают достаточно солидную заработную плату (большую по объему, чем ранее, до реструктуризации ЛПУ). К ним относятся практически все опрошенные главные и старшие медицинские сестры, а также большинство вновь нанятого среднего медицинского персонала. Они убеждены, что свершившаяся реструктуризация и оптимизация кадров способствовали более эффективной работе московских ЛПУ, экономии ресурсов и в конечном счете пошли на пользу пациентам, поскольку повысили доступность

при отсутствии снижения качества медицинских услуг. Они не испытывают морального напряжения по поводу оптимизации медсестринского персонала, включая увольнения по собственному желанию без компенсаций, объясняя, что ушли наиболее слабые профессионально и мало подготовленные к текущим задачам медицинские сестры предпенсионного и пенсионного возраста, которые не смогли и/или не были готовы соответствовать новым требованиям. В московской больнице №23 увольняемым медсестрам выплачивалась компенсация, младший медицинский персонал ее не получил. К этой же группе можно отнести и часть опрошенных медицинских сестер, которые работают в первичной

### ВОСПРИЯТИЕ, СКЛАДЫВАЮЩЕЕСЯ У МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР И МЛАДШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ОТНОСИТЕЛЬНО ПРОИСХОДЯЩЕЙ В МОСКВЕ С КОНЦА 2014 Г. РЕФОРМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

| Московская поликлиника  | Московская больница   | НИИ  |
|---|---|--|
| Более половины опрошенных на текущий момент – «смирившиеся / вынужденные сторонники». Менее половины опрошенных – «убежденные сторонники / выигравшие» и «запуганные» | Более половины опрошенных на текущий момент – «смирившиеся / вынужденные сторонники». Меньшинство опрошенных: «убежденные сторонники / выигравшие» и «запуганные» | Более половины опрошенных на текущий момент – «убежденные сторонники / выигравшие». Менее половины опрошенных – «смирившиеся / вынужденные сторонники» |

### ПРОВОДИЛОСЬ ЛИ СОКРАЩЕНИЕ СРЕДНЕГО И МЛАДШЕГО МЕДПЕРСОНАЛА?

| Московская поликлиника  | Московская больница   | НИИ  |
|---|---|--|
| Проводилось небольшое сокращение штата (при этом некоторые уволились сами: пенсионного возраста, некоторые ушли в декрет или из-за болезни). Вакансий нет | Проводилось небольшое сокращение штата (при этом некоторые уволились сами: пенсионного возраста, некоторые ушли в декрет или из-за болезни). Вакансий нет | Как таковых сокращений по реформе не было. Однако руководство заменило чуть менее половины медицинских сестер из-за несогласия и/или несоответствия проводимым преобразованиям. В целом в настоящий момент укомплектованность средним медицинским персоналом в норме (есть вакансии, тщательно выбирают кандидатов). |

## КАК ИЗМЕНИЛАСЬ УКОМПЛЕКТОВАННОСТЬ МЛАДШИМ МЕДИЦИНСКИМ ПЕРСОНАЛОМ ОТДЕЛЕНИЯ?

| Московская поликлиника  | Московская больница         | НИИ  |
|-------------------------|-----------------------------|--|
| Переведен на аутсорсинг | Прошло небольшое сокращение | Прошло частичное сокращение. С 01.01.2016 г. полностью будет переведен на аутсорсинг |

## ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ МЕДСЕСТРИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В СВЯЗИ С ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ РЕСТРУКТУРИЗАЦИЕЙ ЛПУ

| Московская поликлиника   | Московская больница  | НИИ  |
|--|--|--|
| Большая часть опрошенных медицинских сестер имеет высшую или первую категорию, главная медсестра и старшие медицинские сестры имеют высшее образование | Практически все опрошенные медицинские сестры имеют высшую или первую категорию, главная медсестра и старшие медицинские сестры отделений имеют высшее образование | Большая часть опрошенных медицинских сестер имеет высшую или первую категорию, главная медсестра и старшие медицинские сестры имеют высшее образование |

## ПОЯВЛЕНИЕ ИННОВАЦИЙ В УПРАВЛЕНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

| Московская поликлиника  | Московская больница | НИИ  |
|---|---------------------|--|
| Появление новых типов медсестер: (1) консультирующих на аппаратах записи к врачу; (2) проводящих первичную диагностику и выписку рецептов хронически больным; (3) работающих в специально организованном отделении медицинской реабилитации геронтологических больных по участковому принципу | Отсутствуют         | 1. «Бригадный подряд», когда весь состав медсестринского персонала делает инъекции и ставит капельницы, которые ранее ставила процедурная сестра<br>2. Введение внешней рейтинговой оценки качества работы медсестер со стороны пациентов, коллег и руководства<br>3. Введение стимулирующих выплат в зависимости от рейтингов |

диагностике пациентов и на выписывании рецептов в поликлинике, которые отмечают, что реструктуризация позитивным образом сказалась на делах ЛПУ: разгрузился поток пациентов, не стало очередей, повысились шансы пациентов быстрее попасть к доктору.

Практически все опрошенные респонденты в поликлинике №64 указали на большую

эффективность новой организации обслуживания пациентов в поликлинике и на возросшую доступность медицинской помощи для пациентов (внедрена инновационная методика обслуживания, благодаря которой исчезли очереди ожидания в коридорах и стало меньше недовольных доступностью медицинской помощи). Помимо этого уменьшилась нагрузка

на врачей из-за того, что часть их функционала по первичной диагностике пациентов и выписыванию рецептов хронически больным, находящимся на учете, взяли на себя медицинские сестры с фельдшерским образованием.

Практически все опрошенные респонденты в больнице, относящейся к Московскому департаменту здравоохранения, и в Клиническом институте педиатрии отметили более рациональное использование больничных коек и сокращение средней длительности пребывания пациента на них в результате интенсификации диагностики и лечения. Большинство оценивают это как позитивный факт и для отдельных пациентов, и для потока пациентов в целом, поскольку возросла доступность стационарной медицинской помощи.

Также большинство опрошенных медсестер и младшего медицинского персонала сделали упор на том, что в результате интенсификации лечения и диагностики пациентов произошла интенсификация труда медицинских сестер и младшего медицинского персонала. Особенно это касается хирургических отделений, когда медицинским сестрам и санитаркам гораздо чаще, чем до реструктуризации больницы, приходится сопровождать на каталках пациентов на обследования и операции, что достаточно тяжело физически (грузить и выгружать тяжелого пациента из каталки) и затратно по времени.

В Клиническом институте педиатрии также произошла серьезная интенсификация работы медсестринского персонала за счет увеличения пациентов по квотам ВМП (высокотехнологической медицинской помощи). Больные дети, как правило, со всей страны поступают с серьезными диагнозами и в тяжелом состоянии, соответственно, увеличивается количество назначаемых капельниц и инъекций. Так, например, в кардиологическом отделении, чтобы вовремя проставить все процедуры и не создавать очереди, медсестринский персонал стал работать по принципу бригады, где все члены команды могут подменять друг друга и умеют выполнять все необходимые манипуляции. К примеру, есть должность процедурной медицинской сестры, которая должна делать инъекции и ставить капельницы, а есть должности старшей медицинской сестры отделения (ее функционал – руководство медсестринским персоналом отделения) и постовых медицинских сестер (ответственны за пациентов закрепленных палат). Ранее старшая медсестра и постовые медсестры не делали медицинские инъекции и капельницы, теперь в результате реструктуризации они приходят на помощь процедурной медсестре – при наличии очереди/цейтнота все вместе работают.

*Избыточность/недостающая отчетность и контроль в результате реструктуризации ЛПУ:* никто из респондентов

### ИЗМЕНИЛАСЬ ЛИ ЗАГРУЖЕННОСТЬ / УВЕЛИЧИЛАСЬ ЛИ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТРУДА СРЕДНЕГО И МЛАДШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВОДИМОЙ РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ ЛПУ?

| Московская поликлиника  | Московская больница  | НИИ   |
|---|--|---|
| Возрастание интенсификации труда. Практически все респонденты отмечают серьезное увеличение загруженности | Возрастание интенсификации труда. Практически все респонденты, работающие в хирургических отделениях, указывают на значительное усиление загруженности, в других отделениях также произошло усиление загруженности | Возрастание интенсификации труда. Практически все респонденты указывают на серьезное усиление загруженности |

## ИЗБЫТОЧНОСТЬ/НЕДОСТАЮЩАЯ ОТЧЕТНОСТЬ И КОНТРОЛЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ ЛПУ

| Московская поликлиника   | Московская больница  | НИИ  |
|--|--|--|
| В целом все осталось по-прежнему, контроль лишь немного увеличился, отчетность не возросла | В целом все осталось по-прежнему, контроль лишь немного увеличился, отчетность не возросла | Серьезное усиление контроля, а также требований со стороны руководства к тщательности ведения документации |

в московских больнице №23 и поликлинике №64 не жаловался на избыточную или недостающую отчетность, однако большинство отметили в позитивном ключе, что контроль немного увеличился. В Клиническом институте педиатрии большинство опрошенных сказали, что со стороны руководства существенно возросли требования к тщательности ведения документации и контроль.

### ИЗМЕНЕНИЯ В ФУНКЦИЯХ И ОБЪЕМЕ РАБОТЫ СРЕДНЕГО И МЛАДШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

*Наличие новых трудоемких функций специалистов в результате реформ:* в результате проводимой реструктуризации, возрастания оборота коек и интенсификации труда среднего и младшего медицинского персонала больниц порой некому помочь медицинским сестрам транспортировать лежащих пациентов на каталках, в результате им помогают врачи-мужчины, что является, несомненно, неправильной тратой человеческих ресурсов. Решение проблемы: образовать мобильную бригаду мужчин-санитаров именно для транспортировки больных в крупных больницах.

В московской поликлинике №64 кардинальным образом изменилось структурирование функционала средних медицинских работников: помимо главной и старших медицинских сестер, чьи функционал и условия труда остались прежними (возросла лишь

их интенсивность), у медицинских сестер, которые ранее были прикреплены к врачам и сидели вместе с врачами на участках, функционал кардинальным образом поменялся:

- ✓ появились медицинские сестры, работающие у автоматизированного аппарата электронной записи к врачу (система EMIAS) (их функционал – только оказывать информационные услуги пациентам);
- ✓ появились медицинские сестры (с фельдшерским образованием), которые работают только в первичной диагностике пациентов и на выписывании рецептов в поликлинике.

Также медицинская сестра в филиале поликлиники №64, ранее стоявшая у автоматизированного аппарата электронной записи к врачу (система EMIAS) и помогавшая больным с записью по талону к докторам, озвучила следующую точку зрения: *подобная работа весьма монотонна и малоквалифицирована, она очень расхолаживает медицинских сестер, поскольку не требует больших медицинских знаний, является скучной и однообразной, а в долгосрочном периоде резко будет понижать уровень профессиональной компетентности медицинских сестер («Мне жалко тех молодых девочек, которые сейчас там стоят, ведь они пришли только после медицинского училища – зачем им было столько учиться, они все забудут».* – Из глубинного интервью). Респондентка сделала предположение, что средний медицинский персонал, работающий на аппарате EMIAS, в ближайшее время начнет увольняться или попытается

## ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ ТРУДОЕМКИХ ФУНКЦИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕФОРМ

| Московская поликлиника   | Московская больница  | НИИ   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Монотонный и малоквалифицированный труд у аппарата системы EMIAS;</li> <li>• Медсестры занимаются первичной диагностикой пациентов и выписыванием рецептов</li> </ul> | Уход за тяжелобольными пациентами резко возрос, в т.ч. объем их перевозки на каталках (медсестры порой не справляются с потоком, привлекают мужчин-врачей) | Инъекции и капельницы внутри отделения теперь ставят старшая, постовая и процедурная медсестры. Сестра-хозяйка частично выполняет функции санитарки |

внутри поликлиники переходить на другие должности, как и она сама, которая переходит на работу к врачу в открываемое отделение геронтологии – медицинской реабилитации пожилых пациентов.

Для того чтобы предотвратить демотивацию среднего медицинского персонала на аппаратах системы EMIAS, можно:

1) установить очередность работы всего среднего медицинского персонала на аппаратах системы EMIAS;

2) набрать новый или научить младший медицинский персонал технологиям консультирования на аппаратах системы EMIAS (в любой сложной ситуации они будут предлагать талон к врачу общей практики).

В связи с реструктуризацией ЛПУ у медицинских сестер и младшего медицинского персонала в московской больнице не произошло изменение функционала, однако достаточно существенно возросли интенсивность труда и объем работы за счет прошедших сокращений кадрового состава. У старших медицинских сестер отделений интенсивность и объем труда тоже возросли. Особенно возросла интенсивность труда у младшего медицинского персонала за счет

оборачиваемости коек и необходимости помогать дополнительно медицинским сестрам с транспортировкой пациентов. Практически все опрошенные воспринимают возросшую интенсивность достаточно позитивно – как неизбежное условие работы в новых обстоятельствах: *«Рабочий день проходит быстрее, поскольку приходится чаще бегать, вертеться, больше обязанностей»* (медицинская сестра, больница).

Однако большинство опрошенных респондентов поликлиники №64 и больницы №23 вначале отмечают, что они качественнее не стали работать: как ранее работали, так и сейчас работают одинаково очень хорошо, однако благодаря дополнительным вопросам признаются, что сейчас за рабочую смену стали выполнять гораздо больше работы, чем ранее, до реструктуризации. При этом половина медицинских сестер считает, что из-за реструктуризации ЛПУ и отмены участковых медсестер качество работы с пациентами снизилось, поскольку пациенты теперь чувствуют к себе меньше внимания со стороны медсестер. Лишь респонденты Клинического института педиатрии однозначно отмечают возросшее качество своей работы.

## ИЗМЕНЕНИЯ В ИНТЕНСИВНОСТИ И ОБЪЕМЕ РАБОТЫ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

| Московская поликлиника                       | Московская больница                          | НИИ  |
|--|--|--|
| Большинство респондентов отмечают увеличение | Большинство респондентов отмечают увеличение | Большинство респондентов отмечают увеличение |



## ИЗМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ВЫПОЛНЯЕМОЙ РАБОТЫ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

| Московская поликлиника   | Московская больница   | НИИ   |
|--|---|---|
| Половина респондентов считает, что качество ухудшилось, так как медсестра теперь меньше уделяет внимания пациенту, чем раньше, когда она работала на участке с врачом и имела возможность для персонифицированной продолжительной коммуникации с пациентами и построения с ними отношений. Качество медпомощи они напрямую связывают с продолжительной коммуникацией | Большинство респондентов отмечают, что качество всегда было хорошее, оно не возросло в результате проводимой реструктуризации | Большинство респондентов однозначно отмечают увеличение качества работы |

Большинство опрошенных медсестер, включая главную медсестру и старших медсестер отделений московских поликлиники, больницы и НИИ, отмечают, что достаточно существенно возросли интенсивность труда и объем работы.

Главные врачи больниц и поликлиник говорили о том, что в результате проводимой реструктуризации им удалось существенно поднять заработную плату среднего и младшего медицинского персонала. Средняя заработная плата медицинских сестер и младшего медицинского персонала зависит от должности, стажа, количества дежурств. На осень 2015 г. только в Научно-исследовательском Клиническом институте педиатрии им. акад. Ю. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова введен стимулирующий коэффициент в зависимости от качества выполняемой работы (качество работы оценивается заведующим отделением и в зависимости от него платится надбавка). В результате уровень удовлетворенности заработной платой достаточно высокий, медицинские сестры цепко держатся за свою работу. Из интервью со старшей медсестрой отделения: *«Да, мне девочки сказали: «За такие деньги мы будем все вам делать, что скажете, мы готовы к любым подвигам». Вы знаете, какой у нас очень сильный теперь стал коллектив».*

### АКТУАЛЬНЫЕ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НАПРЯЖЕНИЯ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ (СРЕДНИЙ И МЛАДШИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПЕРСОНАЛ)

Важно отметить, что в поликлинике №64 осуществленное разделение медсестринского персонала на работающих на автоматах записи к врачам, в первичной диагностике пациентов и на выписывании рецептов при *сохранении одинаковой заработной платы* уже порождает пока скрытый конфликт, который в будущем будет только усиливаться, если работающему среднему медицинскому персоналу в первичной диагностике пациентов и на выписывании рецептов не увеличить заработную плату по сравнению с медицинскими сестрами, работающими на автоматах записи к врачам. Объяснение: средний медицинский персонал, работающий в первичной диагностике пациентов и на выписывании рецептов, оценивает сложность своей работы и ее ответственность и интенсивность намного выше, чем работу на автоматах.

Необходимо ввести эффективный контракт для медсестринского персонала в поликлиниках, включая индивидуальные надбавки, поскольку в отличие от врачей они не видят возможностей, каким образом им даже немного

повысить свою заработную плату, если они захотят ее увеличить. У медицинских сестер на одной должности одинаковая заработная плата, независимо от уровня интенсивности труда и отношения к качеству работы. Часть медицинских сестер в больнице решает вопрос повышения заработка и уровня дохода тем, что дополнительно в свои выходные дни работает еще медсестрами в частных медицинских центрах.

Если нет возможности денежно мотивировать, то медицинские сестры называли замечательной возможностью предоставление по выбору дополнительного оплачиваемого дня отгула или награждение почетными грамотами/письмами благодарности.

Большинство опрошенных медицинских сестер в больницах и поликлинике достаточно искренне говорили о профессиональной и корпоративной приверженности: о любви к профессии, о том, что любят помогать пациентам, ценят сложившийся теплый психологический климат внутри отделений между медсестрами и не мыслят себя вне стен «родного» ЛПУ.

Можно сделать вывод о том, что менеджмент всех ЛПУ отлично справился с выбором лояльного младшего медицинского персонала и медицинских сестер, которых оставили в результате реструктуризации медицинских учреждений: абсолютное большинство опрошенных медицинских сестер и санитарок проявляют достаточно сильную корпоративную приверженность, малую профессиональную мобильность и готовы к интенсивному труду.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *The World Health Organization (WHO). The World Health Report 2000 – Health systems: improving performance, 2000.*
2. *Линденбратен А.Л. Использование критериев и показателей качества медицинской деятельности / Заместитель главного врача, 2016, №4. С. 56–60.*
3. *Линденбратен А.Л. Методические подходы к оценке качества организации медицинской помощи // Здоровоохранение, 2015, №1. С. 74–78.*
4. *Тарасенко Е.А. Рейтинги учреждений здравоохранения как инструмент независимой оценки качества медицинских услуг // Здоровоохранение, 2014, №1. С. 68–74.*
5. *Кочкина Н.Н., Красильникова М.Д., Шишкин С.В. Доступность и качество медицинской помощи в оценках населения / Высшая школа экономики. Серия WP8. Государственное и муниципальное управление, 2015.*
6. *Шишкин С.В., Чирикова А.Е. Взаимодействие врачей и пациентов в современной России: векторы изменений // Мир России, 2014, №2. С. 154–182*
7. *Шишкин С.В., Аполихин О.И., Сажина С.В., Шадеркин И.А., Золотухин О.В., Просянников М.Ю. Повышение эффективности специализированной медицинской помощи: опыт структурных преобразований // Вопросы государственного и муниципального управления, 2015, №2. С. 79–99.*
8. *Шейман И.М., Шевский В.И. Кадровая политика в здравоохранении: сравнительный анализ российской и международной практики // Вопросы государственного и муниципального управления, 2015, №1. С. 143–163.*
9. *Тарасенко Е.А. Перспективные направления организации работы сестринского персонала: зарубежный опыт и уроки для России // Здоровоохранение, 2014, №8. С. 94–102.*
10. *Кадыров Ф.Н., Югай М.Т., Филатов В.Н. Проблемы введения эффективного контракта в сфере здравоохранения: возможности и риски // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 2014. Т. 6. №1. С. 87–97.*
11. *Панкевич В.И., Школьникова М.А., Югай М.Т. Удовлетворенность врачей своим трудом в государственных и частных медицинских организациях // Вестник Росздравнадзора, 2015, №5. С. 69–78.*

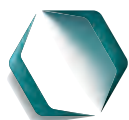
## HEALTHCARE REFORM: ATTITUDES OF NURSES AND NURSE'S ASSISTANTS TOWARDS HOSPITALS RESTRICTING

**Ye.A. Tarasenko, M.Ya. Eygel**

*Higher School of Economics (National Research University), Moscow, Russia*

*The article deals with the current Russian experience in public healthcare system' manpower planning in order to improve the quality and accessibility of medical care at the lowest economic cost, linked to the optimum ratio of healthcare staff with different profiles and its duties, and nurses' attitudes towards hospitals' restricting.*

**Keywords:** public healthcare, healthcare system reform, hospital's restricting, human resources, manpower policy of the healthcare system



**Generium**  
Pharmaceutical



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

## Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

|                                     |                                 |                                   |                                   |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Эптаког альфа (активированный)      | 1,20<br>(60 КЕД/<br>60 тыс. МЕ) | 2,40<br>(120 КЕД/<br>120 тыс. МЕ) | 4,80<br>(240 КЕД/<br>240 тыс. МЕ) |
| натрия хлорид (Eur. Ph.)            | 5,84                            | 11,68                             | 23,36                             |
| кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.) | 2,94                            | 5,88                              | 11,76                             |
| глицилглицин (Eur. Ph.)             | 2,64                            | 5,28                              | 10,56                             |
| полисорбат-80 (Eur. Ph.)            | 0,14                            | 0,28                              | 0,56                              |
| маннитол (Eur. Ph.)                 | 60,00                           | 120,00                            | 240,00                            |

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

### Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

### Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726  
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.  
[www.generium.ru](http://www.generium.ru)



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

# Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер \_\_\_\_\_

Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: фактор свертывания крови IX (нонаког альфа). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

| Активное вещество:<br>нонаког альфа (rFIX) | 250 ME | 500 ME | 1000 ME |
|--|--------|--------|---------|
| Вспомогательные Вещества, мг:              |        |        |         |
| гистидин (Eur. Ph.)                        | 3,88   | 7,76   | 15,52   |
| сахароза (Eur. Ph.)                        | 25,00  | 50,00  | 100,00  |
| глицин (Eur. Ph.)                          | 48,80  | 97,60  | 195,20  |
| натрия хлорид (Eur. Ph.)                   | 5,85   | 11,70  | 23,40   |
| полисорбат-80 (Eur. Ph.)                   | 0,14   | 0,28   | 0,56    |

250 ME эквивалентны 1 мг rFIX.

Растворитель — вода для инъекций по Р №001670/01-170708, Изменения №№1-3 (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия). Описание: аморфная масса белого цвета.

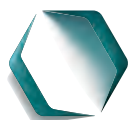
#### Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови IX) в возрасте 18 лет и старше.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к белкам хомячков или непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует).

Для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.



**Generium**  
Pharmaceutical

*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной  
жизни*



# Октофактор

Мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013  
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.  
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора  
для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

|  |        |        |         |         |
|--|--------|--------|---------|---------|
| Активное вещество:<br>мороктоког альфа | 250 ME | 500 ME | 1000 ME | 2000 ME |
|--|--------|--------|---------|---------|

Вспомогательные вещества, мг:

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| натрия хлорид (Eur. Ph.)  | 36,00 |
| сахароза (Eur. Ph.)       | 12,00 |
| гистидин (Eur. Ph.)       | 6,00  |
| кальция хлорид (Eur. Ph.) | 1,00  |
| полксамер 407 (Eur. Ph.)  | 0,40  |

1 флакон с растворителем содержит:

натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций — 5 мл.  
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.  
Код АТХ: B02BD02

**Описание:** Аморфная масса от белого до белого со слегка  
желтоватым оттенком цвета.

**Характеристика препарата:**

Активное вещество препарата - рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII продуцируется модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

**Показания к применению:**

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 18 лет и старше.  
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

**Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726  
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.  
[www.generium.ru](http://www.generium.ru)

# ДОРИПРЕКС®

## Доверьте профессионалам жизнь с пациентами

Оригинальный карбапенем для терапии  
тяжелых госпитальных инфекций

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дорипрекс®

Регистрационный номер: ПСР-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 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 повышенным клиренсом креатинина (CrCl)  $\geq 150$  мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментующими 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 фторинолоны, пенициллины широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой, а также антибиотики любой фармакологической 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 также 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, коррекция дозы не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Не требуется коррекции дозы. **Побочное действие.** Очень часто и часто: 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 антибиотики, могут возникать серьезные, а иногда и летальные реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотики. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на дорипенем его необходимо сразу же отменить и провести соответствующее лечение. Серьезные 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 антибиотики. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на дорипенем 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, превышавших 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.** Эскпозиция метаболитов дорипенем-M-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-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: сентябрь 2016 г.

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





- Усовершенствованная технология матричного фентанилового пластыря **2-го поколения**<sup>1, 2</sup>
- Оригинальная матрикс-контролирующая мембрана<sup>1, 2</sup>
- Удобство и простота применения<sup>1-4</sup>
- Минимальное влияние на психомоторную и когнитивную функции<sup>5</sup>
- Лёгкость перехода на Фендивию с других анальгетиков<sup>6</sup>
- **Полный диапазон дозировок**, включая низкодозированный пластырь 12,5 мкг/ч<sup>6</sup>



**ФЕНДИВИЯ™**

трансдермальная терапевтическая система с фентанилом  
72 ЧАСА КОНТРОЛИРУЕМОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

1. Wagner T. et al. Poster presented at 6th Congress of European Federation of IASP, Sept. 2009. 2. Marier JF et al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Performance of Novel Matrix Transdermal Delivery System of Fentanyl to the Commercially Available Reservoir Formulation in Healthy Subjects. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46: 642. 3. Matrifen. SmPC. 4. Tan HS and Pfister WR. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. Pstt Vol. 2, No 2, Feb 1999. 5. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K et al. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 38-47. 6. Data on file, Nycomed.

**Сокращённая информация по медицинскому применению. Показания к применению:** хронический болевой синдром сильной и средней выраженности, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками; боли, вызванные онкологическим заболеванием; болевой синдром неонкологического генеза, требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам; угнетение дыхательного центра, в том числе острое угнетение дыхания; раздражённая, облучённая или повреждённая кожа в месте аппликации; возраст до 18 лет; препарат не следует применять для лечения острой и послеоперационной боли. **Безопасность трансдермальных пластырей, содержащих фентанил, при беременности не установлена. Способ применения и дозы:** препарат применяется трансдермально. Активное действующее вещество высвобождается в течение 72 часов. Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально и должна оцениваться регулярно после каждого применения. **Побочное действие:** наиболее опасным побочным действием является угнетение дыхания. **Особые указания:** препарат следует использовать, как часть комплексного лечения боли у пациентов при условии адекватной медицинской, социальной и психологической оценке их состояния. Препарат Фендивия относится к II списку наркотических препаратов. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.





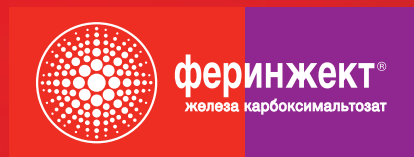
≡ Vifor Pharma

Инновационная 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 применению.**

**Торговое название препарата:** Феринжект® (Ferinjekt®). **Регистрационный номер:** ЛСР-008848/10. **МНН или группировочное название:** железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжект® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл 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. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. **С осторожностью:** Нарушение функции печени, хронические заболевания почек, пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг, острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжект® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

**Полная информация содержится в инструкции по применению.**

Дата выхода рекламы: сентябрь 2016 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.  
Пер. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.

На правах рекламы



**МОЩНЫЙ  
СОЮЗ**  
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД  
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ<sup>1, 2</sup>

**АЗИЛСАРТАН  
ПРЕВОСХОДИТ  
ДРУГИЕ САРТАНЫ\*  
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ  
ЭФФЕКТЕ<sup>3, 4</sup>**

**ХЛОРТАЛИДОН  
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ  
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ  
БАЗУ<sup>5-9</sup>  
ПО СНИЖЕНИЮ  
РИСКА ССО\*\*  
У ПАЦИЕНТОВ С АГ**

  
**Эдарби® Кло**  
азилсартана медоксомил + хлорталидон

**МОЩНЫЙ СОЮЗ**

Реклама

**Сокращённая информация по применению**

**Торговое название:** Эдарби® Кло. **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата. Рефрактерная гипокалиемия. Анурия. Беременность и период грудного вскармливания. Одновременный приём алискирена и алискиренсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжёлым нарушениями функции почек. Тяжёлые формы сахарного диабета. Возраст до 18 лет. Нарушения функции печени тяжёлой степени. Почечная недостаточность тяжёлой степени. **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипокалиемия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отёки, крапивница, гипонатриемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатинфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; нарушение функции почек; нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипокалиемия. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\* Валсартан, олесартан. \*\* ССО – сердечно-сосудистые осложнения. **1.** Инструкция по применению препарата. **2.** Cushman W.C., et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318. **3.** Sica D., et al. J. Clin Hypertens, 2011; 13: 467–472. **4.** White W.B., et al. Hypertension, 2011; 57: 413–420. **5.** Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA, 1979; 242: 2562–2571. **6.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation, 1990; 82: 1616–1628. **7.** Dorsch M.P., et al. Hypertension, 2011; 51: 689–694. **8.** SHEP Cooperative Research Group. JAMA, 1991; 265: 3255–3264. **9.** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA, 2002; 288: 2981–2997.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1  
Тел. + 7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625  
Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2016 г.

# ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ® — повод пересмотреть первую линию терапии ВИЧ-инфекции

- Быстрая и устойчивая эффективность<sup>1-4</sup>
- Высокий барьер для развития резистентности<sup>1-4</sup>
- Хорошая переносимость и низкая частота прерывания терапии<sup>1-4</sup>
- Прием один раз в сутки<sup>5,\*</sup>

## Краткая инструкция по применению препарата Тивикай®

Регистрационный номер: ЛП-002536.

МНН: долуटेграви́р.

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долуटेграви́р натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долуटेграви́ра).

**Фармакологические свойства:** Долуटेграви́р ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ. Долуटेграви́р быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) после приема дозы в форме таблеток составляет 2-3 часа. Таблетки Долуटेграви́ра можно принимать независимо от приема пищи. Согласно данным, полученным *in vitro*, долуटेграви́р в значительной степени (приблизительно на 99,3%) связывается с белками плазмы крови человека. Долуटेграви́р проникает в цереброспинальную жидкость. Долуटेграви́р главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазой УДФ-ГТ1А1 с незначительным компонентом изофермента СУР3А (9,7% общей принятой дозы в исследовании баланса массы у людей). Долуटेграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, в неизменном виде незначительно выводится через почки (<1% дозы). 53% общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Конечный период полувыведения долуटेграви́ра составляет около 14 часов. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы.

**Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долуटेграви́ру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом или пилсикаинидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг.

**С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие долуटेграви́ра, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием долуटेграви́ра.

**Способ применения и дозы:** Долуटेграви́р можно принимать независимо от приема пищи. *Взрослые (от 18 лет и старше).* Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы (ИНИ): Рекомендованная доза долуटेграви́ра составляет 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифамицином и тиранави́ром в сочетании с ритонави́ром рекомендованная доза долуटेграви́ра должна составлять 50 мг 2 раза в сутки. Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ИНИ (документированной или подозреваемой клинически): Рекомендованная доза долуटेграви́ра

составляет 50 мг 2 раза в сутки. Решение о применении долуटेграви́ра у таких пациентов должно приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ИНИ. У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, невирапином, рифамицином или тиранави́ром в сочетании с ритонави́ром. *Дети в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более.* Рекомендованная доза долуटेграви́ра для пациентов, которые ранее не получали лечение ИНИ, составляет 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы долуटेграви́ра детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНИ.

**Применение при беременности и лактации:** Долуटेграви́р можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ-инфицированным пациенткам рекомендован отказ от грудного вскармливания детей, чтобы избежать вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

**Побочное действие:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции. В течение первой недели лечения долуटेграви́ром отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долуटेграви́р выводится главным образом путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долуटेграви́р также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долуटेграви́ра в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект долуटेграви́ра. Одновременное применение долуटेграви́ра и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долуटेграви́ра в плазме крови.

**Передозировка:** При необходимости – стандартная симптоматическая терапия и соответствующее наблюдение.

**Срок годности:** 2 года.

**Производитель:** «Глакс Вэллок С.А.», Испания.

*Перед назначением препарата, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.*

**Литература:** 1. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 2. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-43. 4. Molina JM et al. Lancet HIV. 2015; 2:e127-36. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай®.

\* При совместном приеме с определенными препаратами или при подтвержденной резистентности к ИНИ рекомендованная доза Тивикай® — 50 мг дважды в день.



# Джардинс® – легкое решение весомых проблем

Джардинс® – инновационный препарат класса SGLT2# ингибиторов для терапии сахарного диабета 2 типа, который может быть назначен как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином<sup>1</sup>

## Джардинс®

- значимое снижение HbA<sub>1c</sub> и дополнительно снижение массы тела<sup>2-5\*</sup>
- эффективное дополнение к текущей сахароснижающей терапии, включая метформин, метформин + препараты СМ и инсулин<sup>2-5</sup>
- низкий риск развития гипогликемии, обусловленный инсулиннезависимым механизмом действия<sup>1</sup>
- удобный прием – 1 раз в сутки<sup>1</sup>

Джардинс®   
(эмпаглифлозин)

<sup>#</sup>Гипотетический пациент

<sup>#</sup>SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа

\*Джардинс® не предназначен для снижения массы тела

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс®. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулиннезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которым метформина считается нецелесообразным в виду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гиповолемии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии; при инфекциях мочеполовой системы. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин, представлены ниже с указанием их абсолютной частоты. Частота нежелательных явлений представлена в виде следующей градации: очень частые (≥ 1/10), частые (от ≥ 1/100 до < 1/10), очень частые. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс®. Особые указания: препарат Джардинс® не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата Джардинс® содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата Джардинс® с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс®, пер. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:208-219. 3. Häring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404.

5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»:  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingenheim.ru

 **Boehringer  
Ingelheim**

## 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.**

# План работы научно-образовательных школ по рассеянному склерозу (РС) Российского Комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) на 2017 год



Техническим организатором научно-образовательных мероприятий РОКИРС является ООО Компания «Актуальные Медицинские Технологии» (АМТ), обеспечивающая проведение школ по РС с 2012 года.



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >