



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. На протяжении 4 лет издание демонстрировало качественный подход к отбору и опубликованию работ, представляющих все направления современной фармацевтической науки. Благодаря профессиональной работе редакционной команды нам удаётся поддерживать высокий уровень научных статей, что позволило в 2015 году войти в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций по медико-биологическим и фармацевтическим специальностям. В целях повышения рейтинга журнала мы разрабатываем концепцию вхождения в международные базы цитирования, а также привлекаем к сотрудничеству зарубежных специалистов. В перспективе выпуск англоязычной версии. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

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 №17-2627

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, академик 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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ПЛЕНКИ С ЭРИТРОПОЭТИНОМ	4
Е.В. Симонян, М.В. Осиков, О.Т. Саедгалина	
ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ПЛОДАХ БОЯРЫШНИКА И ГРАНУЛАХ РЕЗАНО-ПРЕССОВАННЫХ ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА	13
О.В. Евдокимова, О.Б. Трифонова	
ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ ОТПУСКЕ И РЕАЛИЗАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	18
М.С. Соболева, И.В. Амелина	
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБУЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ	26
Т.А. Угрюмова, Н.Д. Бреднева, А.С. Путинцева, Н.П. Фирсенко	
ДУРНИШНИК ОБЫКНОВЕННЫЙ (XANTHIUM STRUMARIUM) – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР)	36
Г.Р. Бушуева	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ СМЕСЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РОССИИ И ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН (ОБЗОР)	47
Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич	
АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ НА ХИРУРГИЧЕСКИЕ ШОВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ КЕТГУТА	52
О.И. Адмакин, О.В. Нестерова, А.А. Лузин, М.П. Ощепкова, С.Р. Товмасын, К.А. Мхитарян	

CONTENTS

EXPERIMENTALLY-THEORETICAL SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND STANDARDIZATION OF TRANSDERMAL FILM WITH ERYTHROPOIETIN	4
E.V. Simonyan, M.V. Osikov, O.T. Saedgalina	
DETERMINATION OF FLAVONOIDS CONTENT IN HAWTHORN FRUITS AND CUT-PRESSED GRANULES PREPARED FROM HAWTHORN FRUITS	13
O.V. Evdokimova, O.B. Trifonova	
POSSIBILITIES OF PHARMACEUTICAL CONSULTATION UPON SALE OF CARDIOVASCULAR DRUGS	18
M.S. Soboleva, I.V. Amelina	
QUALITY CONTROL OF MEDICINES AND PROFESSIONAL TRAINING	26
T.A. Ugryumova, N.D. Bredneva, A.S. Putintseva, N.P. Firsenko	
THE XANTHIUM STRUMARIUM – A PERSPECTIVE SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS (OVERVIEW)	36
G.R. Bushueva	
COMPARATIVE ANALYSIS OF INTRAVENOUS ADMIXTURES MANUFACTURING IN MEDICAL INSTITUTIONS OF RUSSIA AND FOREIGN COUNTRIES	47
G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich	
THE ANALYSIS OF THE CURRENT CONDITION OF THE STANDARD DOCUMENTATION ON THE SURGICAL SUTURE MATERIALS AND THE ELABORATION METHODS OF SPECIFICATION FOR AUTHENTICITY OF CATGUT	52
O.I. Admakin, O.V. Nesterova, A.A. Luzin, M.P. Oshchepkova, S.R. Tovmasyan, K.A. Mkhitaryan	

УДК 615.2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ПЛЕНКИ С ЭРИТРОПОЭТИНОМ

Е.В. Симонян, канд. фарм. наук, заведующая кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск

М.В. Осиков, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск

О.Т. Саедгалина, ассистент кафедры фармации и химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск

На основании проведенных исследований предложено использовать в качестве пленочной основы Па-КМЦ, поскольку лекарственная форма полностью удовлетворяла по органолептическим показателям, адгезивной способности ($182,67 \pm 19,01$ Па), механической прочности на разрыв ($369,28 \pm 8,97$ кПа), толщине ($0,36 \pm 0,02$ мм). Была разработана спектрофотометрическая методика для количественного обнаружения эритропоэтина в ТДП с использованием внешнего стандарта – раствора калия дихромата. Рассчитаны коэффициент пересчета относительно РСО ЭПО ($0,004 \pm 0,000085$) для учета внешнего стандарта и поправочный коэффициент ($1,32 \pm 0,058$) для нивелирования влияния вспомогательных веществ. Проведена валидационная оценка по показателям линейность и правильность методики для концентраций 70%, 100% и 130% от первоначального значения, которая в среднем составляет 99,94%.

Ключевые слова: трансдермальная пленка, эритропоэтин, спектрофотометрия, калия дихромат

ВВЕДЕНИЕ

Около 80% раневых покрытий, представленных на фармацевтическом рынке, – препараты зарубежного производства. В соответствии с Государственной программой по развитию фармацевтической промышленности на период до 2020 года «Фарма-2020» и с учетом необходимости роста обеспеченности отечественными лекарственными средствами населения и учреждений здравоохранения, развитие данного направления является перспективным. В последние годы ученые рассматривают возможность применения эндогенных регуляторов гомеостаза в терапии ТТ (термическая травма). Особое внимание привлекает эритропоэтин (ЭПО), оказывающий действие на эритропоэз, нервную, сердечно-сосудистую системы и почки [1,2].

Цель исследования – выбрать состав и провести стандартизацию трансдермальной пленки (ТДП) с эритропоэтином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования был выбран эритропоэтин (BRP, European

Pharmacosoreia). Для изготовления пленок использованы 3% водные растворы полимеров синтетического и природного происхождения, обладающих формообразующими свойствами: натрия карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), метилцеллюлоза (МЦ), желатин (Ж). Для придания пленкам пластичности использовали вспомогательные вещества: глицерин в количестве 7% от общей массы пленкообразователя и полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400) – 2,5% от общей массы. При получении ТДП использовали метод полива пленочной массы на подложку (форму). Гомогенизацию пленочной массы проводили механически. Сушку ТДП осуществляли при комнатной температуре в течение 48 часов. Выбор состава ТДП проводили в соответствии с фармако-технологическими параметрами: органолептические показатели (внешний вид, цвет, прозрачность, эластичность, наличие посторонних примесей и микротрещин под микроскопом), адгезивная способность, механическая прочность на разрыв, толщина. Органолептические свойства лекарственной формы определяли визуально. Для оценки адгезивной способности пленку размером 5,0 × 5,0 см помещали на обезжиренную горизонтальную поверхность и накрывали стеклом, на которое устанавливали груз массой 50 г (время воздействия 30 минут). Стекло с помощью рычажного механизма было соединено с чашей весов, на которую последовательно помещали грузы различной массы. Фиксировали массу, при которой происходил отрыв стекла от пленки. Адгезивную способность оценивали в Па. Расчеты проводили по формуле:

$$P = \frac{m \times g}{S},$$

где m – масса груза, кг; g – ускорение свободного падения, m/c^2 ; S – площадь пленки, m^2 .

Прочность на разрыв определяли путем растяжения пленки размером 1,0 × 5,0 см, закрепленной между двумя зажимами, с помощью груза, прикрепленного к краю зажима на чаше весов. Фиксировали массу груза в момент разрыва пленки. Прочность на разрыв оценивали в кПа. Расчеты проводили по формуле:

$$P = \frac{m \times g}{S},$$

где m – масса груза, кг; g – ускорение свободного падения, m/c^2 ; S – площадь поперечного сечения пленки, m^2 . Толщину пленки измеряли с помощью микрометра (МК50, ГОСТ 6507) в центре и по краям.

Для количественного определения ЭПО в пленке применяли метод спектрофотометрии с использованием внешнего образца сравнения по методике: около 0,6 г (точная навеска) ТДП помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 8 мл воды очищенной, перемешивали в течение 30 минут до полного растворения. Затем прибавляли 15 мл 0,0001 М раствора калия дихромата в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной. Объем раствора доводили этим же растворителем до метки и оставляли на 30 минут. Оптическую плотность полученного раствора измеряли при 345 ± 3 нм на спектрофотометре СФ-56 (Россия) в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 М раствор кислоты хлороводородной.

Приготовление раствора РСО ЭПО: около 0,0017 г (точная навеска) стандартного образца ЭПО помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли и доводили водой очищенной до метки. Аликвоты объемами 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0 мл полученного раствора переносили в мерные колбы вместимостью 25 мл и далее поступали, как указано выше.

Приготовление раствора калия дихромата 0,0001 М: 0,294 г (точная навеска) калия

дихромата «ХЧ» помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Растворяли и доводили до метки раствором кислоты хлороводородной 0,1 М, перемешивали. 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки. Результаты обрабатывали с помощью программы Statistica for Windows 6.0 с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе проведенных технологических исследований был выбран состав на основе NaKMЦ, который полностью удовлетворял требованиям к трансдермальным пленкам. Результаты представлены в табл. 1.

Для проведения валидационной оценки содержания ЭПО в ТДП был выбран метод внешнего образца сравнения, так как в предварительных исследованиях установлено, что спектр РСО ЭПО в кислой и нейтральной среде имеет вид убывающей экспоненциальной функции,

следовательно, не имеет выраженных максимумов светопоглощения, что может затруднять его обнаружение. В качестве образца нами был выбран калия дихромат, спектральная кривая которого при pH 1,1–3,0 характеризуется двумя максимумами при 257 ± 2 и 350 ± 2 нм [3]. Было установлено, что спектр поглощения РСО ЭПО с раствором калия дихромата характеризуется максимумом при 350 ± 2 нм. При этом оптическая плотность раствора калия дихромата в присутствии ЭПО отличается большей величиной, что свидетельствует о потенцировании эффекта. Для определения линейности методики готовили растворы РСО ЭПО с концентрацией 100–2000 МЕ/мл. Было установлено, что линейная зависимость методики прослеживается в интервале 200–400 МЕ/мл ЭПО. Коэффициент корреляции в этом случае составляет 0,999. Так как содержание ЭПО в навеске ТДП (250 МЕ) теоретически соответствует найденному линейному диапазону, было принято решение о продолжении исследований по обнаружению ЭПО в ТДП.

Для количественной оценки ЭПО в пленке нами был рассчитан коэффициент пересчета

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЛЕНОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИМЕРОВ

Основа пленки	Органолептические показатели					Адгезивная способность, Па	Прочность на разрыв, кПа	Толщина, мм
	1*	2*	3*	4*	5*			
NaKMЦ	+	+	+	-	+	$182,67 \pm 19,01$	$369,28 \pm 8,97$	$0,36 \pm 0,02$
ПВС	+	-	+	-	+	$72,91 \pm 9,87$	$87,03 \pm 5,49$	$0,49 \pm 0,036$
ГПМЦ	-	-	+	-	-	-	-	-
МЦ	++	+	+	-	-	-	-	-
Ж	+	-	+	-	+	$83,10 \pm 8,06$	$300,58 \pm 3,96$	$0,74 \pm 0,06$

* Примечания: 1 – эластичность, 2 – липкость, 3 – прозрачность, 4 – механические включения и микротрещины, 5 – отставание от подложки; «+» – наличие признака, «-» – отсутствие признака

Таблица 2

РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА ПЕРЕСЧЕТА

№	$A_{\text{ЭПО}}$	$A_{1\text{см ЭПО}}^{1\%}$	$A_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$K_{\text{пер}}$	d_i	d^2	Валидационные характеристики
1	0,2041	30014,71	0,1922	108,96	0,0036	0,00005	0,0000000021	$S^2 =$ $= 0,0000000038$ $S = 0,0000614$ $S_{\delta} = 0,0000307$ $\Delta K = 0,000085$ $\varepsilon = 2,38\%$
2	0,1404	20647,06	0,1357	76,93	0,0037	0,00014	0,0000000201	
3	0,1989	29250	0,1774	100,57	0,0034	0,00015	0,0000000213	
4	0,1962	28852,94	0,1803	102,21	0,0035	0,00004	0,0000000017	
					$K_{\text{ср}} 0,004$		$\Sigma 0,0000000113$	

на внешний стандарт – калия дихромат, который рассчитывали по формуле:

$$K_{\text{пер}} = \frac{A_{1\text{см K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}^{1\%}}{A_{1\text{см РСО ЭПО}}^{1\%}},$$

где $A_{1\text{см K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}^{1\%}$ и $A_{1\text{см РСО ЭПО}}^{1\%}$ – удельные показатели поглощения раствора калия дихромата 0,0001 М и РСО ЭПО с калия дихроматом, соответственно. Результаты коэффициента пересчета представлены в табл. 2.

В предварительных исследованиях ЭПО в ТДП были определены спектры поглощения пленки «плацебо» и пленки с ЭПО (рис. 1). Данные рисунка свидетельствуют о том, что ЭПО в составе пленки способствует смещению максимума светопоглощения в область 210 ± 5 нм, что может указывать на взаимодействие компонентов ТДП с ЭПО, но в целом спектры идентичны, поэтому целесообразно рассчитать коэффициент для нивелирования влияния вспомогательных компонентов пленки

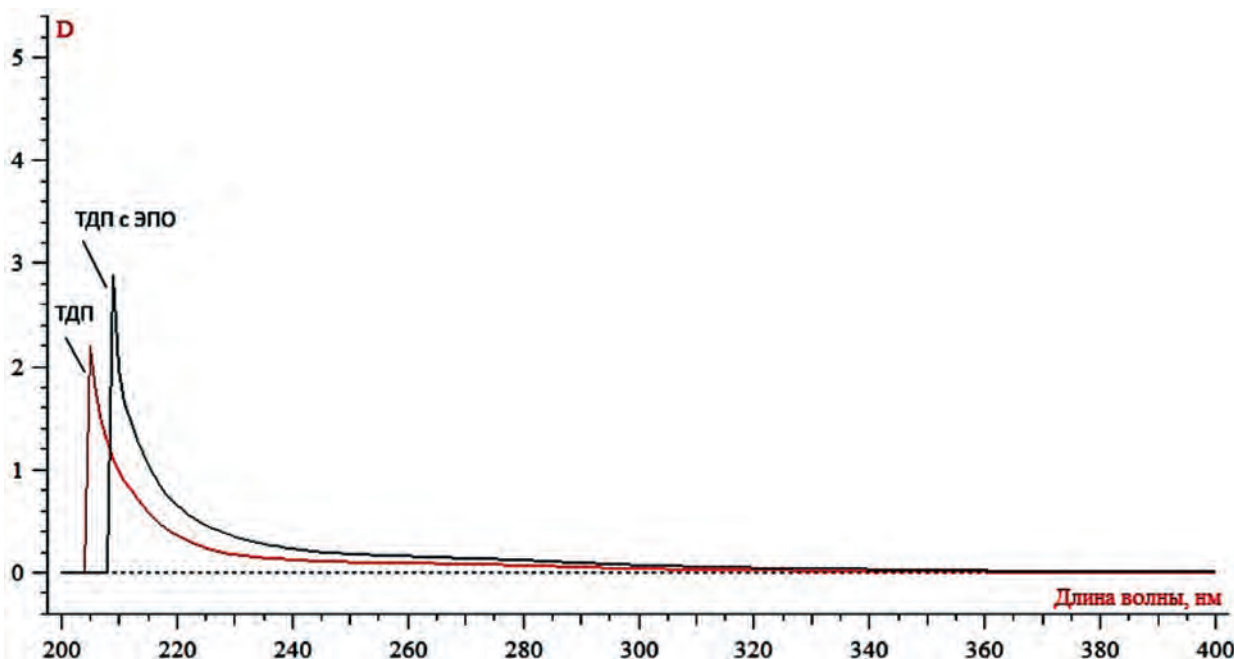


РИС. 1. УФ-спектр поглощения ТДП и ТДП с ЭПО

РАСЧЕТ ПОПРАВочНОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДЛЯ ПЛЕНКИ

№ п/п	$A_{\text{ТДП}}$	$A_{\text{ТДПЭПО}}$	$K_{\text{ТДП}}$	d_i	d^2	Валидационные характеристики
1	0,0189	0,0237	1,25	0,067	0,0045	$S^2 = 0,004$ $S = 0,063$ $S_{\delta} = 0,024$ $\Delta K = 0,058$ $\varepsilon = 4,40\%$
2	0,0269	0,0326	1,21	0,109	0,0119	
3	0,0203	0,0276	1,36	0,038	0,0014	
4	0,0186	0,0255	1,37	0,049	0,0024	
5	0,0238	0,0321	1,35	0,027	0,0008	
6	0,0179	0,0245	1,37	0,047	0,0022	
7	0,0173	0,0231	1,34	0,014	0,0002	
			$K_{\text{ср}} 1,32$		$\Sigma 0,024$	

при расчетах содержания ЭПО. Расчеты проводили по формуле:

$$K_{\text{ТДП}} = \frac{A_{\text{ТДПЭПО}}}{A_{\text{ТДП}}},$$

где $A_{\text{ТДПЭПО}}$ и $A_{\text{ТДП}}$ – оптическая плотность пленки с ЭПО и пустой пленки при длине

волны, соответствующей максимуму светопоглощения ТДП с ЭПО в методике с калия дихроматом (345 нм). Расчеты представлены в табл. 3.

В основном спектрофотометрическом исследовании содержания ЭПО в ТДП с использованием внешнего стандарта было установлено, что максимум светопоглощения отмечается

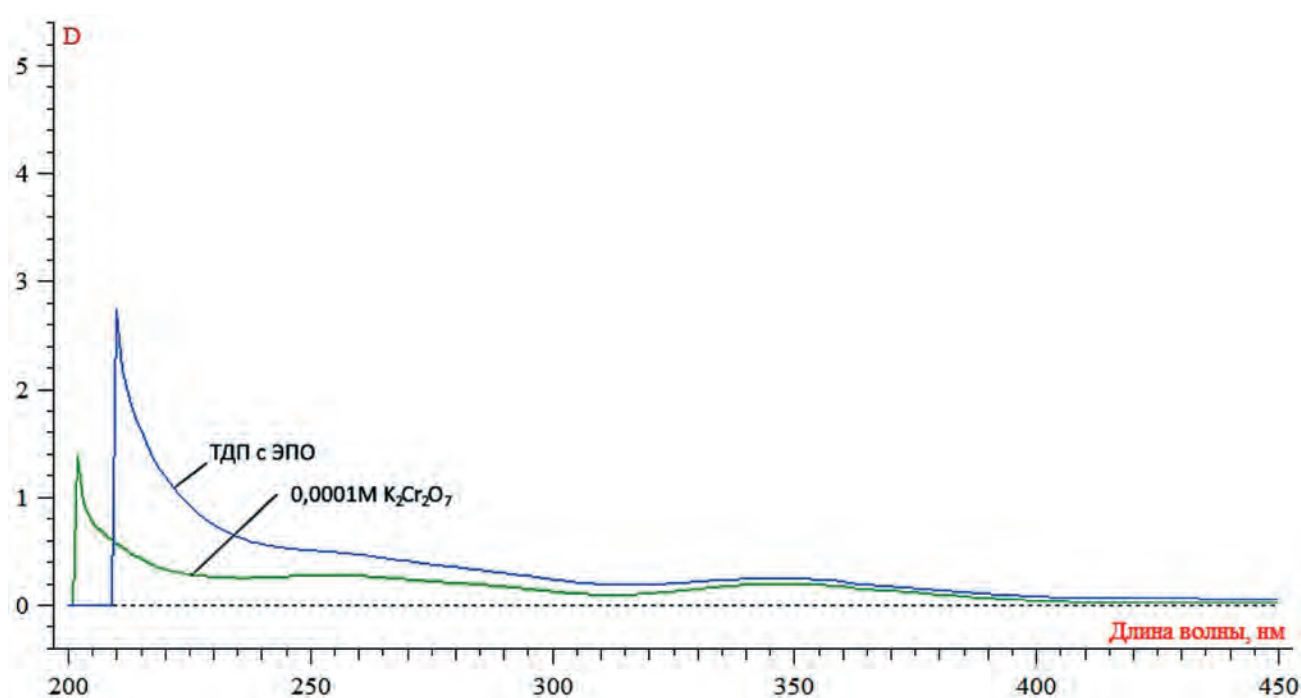


РИС. 2. УФ-спектр поглощения ТДП ЭПО с 0,0001 М калия дихроматом

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭПО В СОСТАВЕ ТДП МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНЕШНЕГО СТАНДАРТА

№	$A_{\text{ТДП ЭПО}}$	$A_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$	Содержание ЭПО, г	d_i	d^2	Валидационные характеристики
1	0,258	0,1922	0,000006270	0,000000205	$4,22 \times 10^{-14}$	$S^2 = 4,56 \times 10^{-14}$ $S = 2,14 \times 10^{-7}$ $S_\delta = 9,55 \times 10^{-8}$ $\Delta X = 0,00000025$ $\varepsilon = 3,79\%$
2	0,1939	0,1357	0,000006323	0,000000152	$2,31 \times 10^{-14}$	
3	0,1843	0,1372	0,000006580	0,000000105	$1,10 \times 10^{-14}$	
4	0,2408	0,1774	0,000006794	0,000000319	$10,02 \times 10^{-14}$	
5	0,2298	0,1774	0,000006408	0,000000067	$0,46 \times 10^{-14}$	
			$X_{\text{ср}} = 0,000006475$		$\Sigma 10,82 \times 10^{-14}$	

при длине волны 345 ± 3 нм (рис. 2). Результаты количественного определения ЭПО в пленке представлены в табл. 4. Расчет содержания ЭПО производили по формуле с учетом коэффициентов, рассчитанных ранее:

$$X, \text{ г} = \frac{A_{\text{ТДП ЭПО}} \times a_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7} \times 25 \times 1 \times 15 \times p \times K_{\text{ПЕР}}}{A_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7} \times a_{\text{ТДП ЭПО}} \times 100 \times 100 \times 25 \times K_p}$$

где $A_{\text{ТДП ЭПО}}$ и $A_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$ – оптическая плотность пленки с ЭПО и калия дихромата, соответственно; $a_{\text{ТДП ЭПО}}$ и $a_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$ – навеска пленки с ЭПО и калия дихромата, соответственно; $K_{\text{ПЕР}}$ – коэффициент пересчета на внешний стандарт, $K_{\text{ТДП}}$ – поправочный коэффициент для пленки.

Для определения правильности методики готовили пленки в трех концентрациях

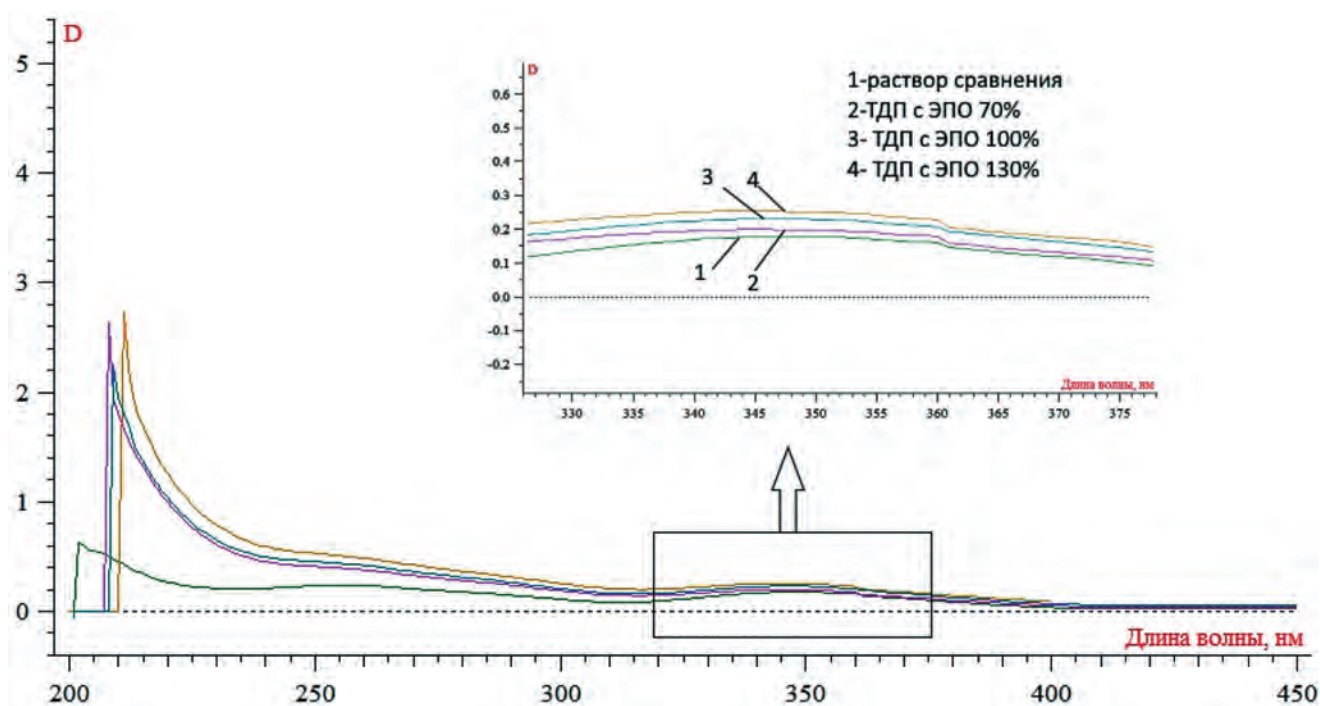


РИС. 3. УФ-спектр пленок с ЭПО в концентрации 70%, 100% и 130% от номинального содержания

Таблица 5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ ДЛЯ ПЛЕНОК С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 70% ОТ НОМИНАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ

№	$A_{\text{ТДП эпо}}$	$A_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$	Содержание ЭПО, г	d_i	d^2	Валидационные характеристики
1	0,2091	0,1921	0,00000496	0,000000032	$0,11 \times 10^{-14}$	$S_2 = 1,76 \times 10^{-15}$ $S = 1,33 \times 10^{-7}$ $S_\delta = 0,59 \times 10^{-7}$ $\Delta X = 0,00000015$ $\varepsilon = 3,10\%$
2	0,2108	0,1921	0,00000470	0,000000230	$5,29 \times 10^{-14}$	
3	0,2174	0,202	0,00000502	0,000000088	$0,77 \times 10^{-14}$	
4	0,224	0,202	0,00000502	0,000000091	$0,82 \times 10^{-14}$	
5	0,2103	0,1921	0,00000496	0,000000026	$0,07 \times 10^{-14}$	
			$X_{\text{cp}} = 0,00000493$		$\Sigma 7,06 \times 10^{-14}$	

в процентах относительно первоначального значения 70%, 100% и 130%. Спектры пленок с различными концентрациями с добавлением калия дихромата представлены на рис. 3. Результаты количественного анализа пленок с концентрацией 70% и 130% от исходного значения представлены в табл. 5 и 6, соответственно.

Полученный средний процент восстановления в трех проводимых концентрациях

составил 99,94% для ЭПО в пленке, что укладывается в допустимые пределы приемлемости $100 \pm 5\%$ (табл. 7).

ВЫВОДЫ

1. Разработан состав ТДП с ЭПО, соответствующий требованиям, предъявляемым к пленкам по фармако-технологическим

Таблица 6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ ДЛЯ ПЛЕНОК С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 130% ОТ НОМИНАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ

№	$A_{\text{ТДП эпо}}$	$A_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$	Содержание ЭПО, г	d_i	d^2	Валидационные характеристики
1	0,2589	0,1565	0,00000870	0,000000089	$0,08 \times 10^{-13}$	$S_2 = 9,71 \times 10^{-14}$ $S = 3,12 \times 10^{-7}$ $S_\delta = 1,39 \times 10^{-7}$ $\Delta X = 0,0000004$ $\varepsilon = 4,65\%$
2	0,258	0,1565	0,00000868	0,000000075	$0,06 \times 10^{-13}$	
3	0,2411	0,1357	0,00000885	0,000000238	$0,56 \times 10^{-13}$	
4	0,247	0,1572	0,00000875	0,000000144	$0,21 \times 10^{-13}$	
5	0,2536	0,1774	0,00000806	0,000000545	$2,97 \times 10^{-13}$	
			$X_{\text{cp}} = 0,00000861$		$\Sigma 3,88 \times 10^{-13}$	

Таблица 7

**РАСЧЕТ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ ПЛЕНОК
С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ЭПО**

Концентрация ЭПО, %	Теоретическое содержание ЭПО в пленке, г	Найденное содержание ЭПО в пленке, г	Процент восстановления, %
70%	0,00000470	0,00000493	104,89
100%	0,00000672	0,00000648	96,43
130%	0,00000874	0,00000861	98,51
Средний процент восстановления			99,94

параметрам: органолептические показатели (внешний вид, цвет, прозрачность, эластичность, наличие посторонних примесей и микротрещин под микроскопом), адгезивная способность ($182,67 \pm 19,01$ Па), механическая прочность на разрыв ($369,28 \pm 8,97$ кПа), толщина ($0,36 \pm 0,02$ мм).

2. Разработана методика УФ-спектрофотометрии для количественного обнаружения эритропоэтина в трансдермальной пленке с использованием внешнего стандарта – раствора калия дихромата 0,0001 М.

3. Для учета влияния внешнего стандарта был рассчитан коэффициент пересчета относительно РСО ЭПО ($0,004 \pm 0,000085$). Для нивелирования влияния вспомогательных веществ лекарственной формы был рассчитан поправочный коэффициент ($1,32 \pm 0,058$) для пленки «плацебо».

4. Проведена валидационная оценка методики по показателям линейность и правильность методики для концентраций 70%, 100% и 130% от первоначального значения, которая в среднем составляет 99,94%, что удовлетворяет валидационным требованиям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Осиков М. В., Григорьев Т. А., Федосов А. А. Современные представления о гемостазио-

логических эффектах эритропоэтина // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – Т. 1, №5. – С. 196–200.

2. Осиков М. В., Ахматов К. В., Федосов А. А. Дифференциация роли эритропоэтина и процедуры гемодиализа в коррекции аффективных расстройств у больных хронической почечной недостаточностью // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – Т. 1, №3. – С. 138–142.

3. Илларионов А. И. Оптические образцы сравнения в спектрофотометрическом анализе органических соединений / А. И. Илларионов, Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский. – Иркутск: Иркутский государственный университет путей сообщения. – 2008. – 153 с.

4. Голованенко А. Л., Смирнова М. М., Алексеева И. В., Блинова О. А. Основные подходы к стандартизации пленок // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 2. – С. 420–420.

5. Симонян Е. В., Хачатрян М. А. Использование спектрофотометрии и ВЭЖХ для определения фармацевтической доступности и количественной оценки кислоты ацетилсалициловой и никотиновой в суппозиториях // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2016. – № 5–4. – С. 602–607.

EXPERIMENTALLY-THEORETICAL SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND STANDARDIZATION OF TRANSDERMAL FILM WITH ERYTHROPOIETIN

E.V. Simonyan, M.V. Osikov, O.T. Saedgalina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

On the basis of the conducted researches it is proposed to use as film bases Na-CMC, because the pharmaceutical form is fully satisfied according to the organoleptic characteristics, adhesive ability ($182,67 \pm 19,01$ Pa) mechanical tensile strength ($369,28 \pm 8,97$ kPa), the thickness ($0,36 \pm 0,02$ mm). Spectrophotometric methods was developed for the quantitative detection of erythropoietin in TDF using the external standard solution of potassium dichromate. The conversion factor calculated relatively of the SSS EPO ($0,0358 \pm 0,000085$) to account for the external standard and a correction factor ($1,32 \pm 0,058$) to eliminate the influence of auxiliary substances. Validation assessment of methodology is conducted in terms of the linearity and accuracy of the technique for concentrations of 70%, 100% and 130% of the initial value, which average of 99.94%.

Keywords: transdermal film, erythropoietin, spectrophotometry, potassium dichromate

УДК 615.453.3

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ПЛОДАХ БОЯРЫШНИКА И ГРАНУЛАХ РЕЗАНО-ПРЕССОВАННЫХ ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА

О.В. Евдокимова, доктор фарм. наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории разработки и доклинических исследований лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, oevdokimova20101@mail.ru

О.Б. Трифонова, аспирант лаборатории разработки и доклинических исследований лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, olga.trifonova@europlant-group.ru

Представлены исследования по разработке методики количественного определения суммы флавоноидов в плодах боярышника и лекарственной форме из них методом дифференциальной спектрофотометрии. На основании полученных данных подобраны оптимальные условия и предложена методика определения суммы флавоноидов с использованием в качестве стандартного образца гиперозида. Приведены результаты валидации предложенной методики. Установлены критерии приемлемости разработанной методики и предложена норма содержания биологически активных веществ в сырье боярышника.

Ключевые слова: плоды боярышника, гранулы резано-прессованные, дифференциальная спектрофотометрия, гиперозид

Плоды боярышника занесены в Государственный реестр лекарственных средств, а также описаны в большинстве лекарственных справочников и фармакопей – Государственная фармакопея Российской Федерации XI издания, Европейская фармакопея, Немецкая фармакопея, Британская травяная фармакопея, Британская фармакопея,

Французская фармакопея, Китайская фармакопея [1–7].

Согласно фармакопейной статье (ФС) на плоды боярышника, оценку его качества проводят хроматоспектрофотометрическим методом. Используемая методика определения суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид требует больших затрат времени, реактивов, многостадийна [1]. В Изменениях № 3 к ст. 32 «Плоды боярышника» приводятся два показателя содержания суммы флавоноидов (в пересчете на гиперозид и в пересчете на рутин) как альтернативные. Альтернативная методика предусматривает использование дифференциальной спектрофотометрии. Однако эта методика оценивает содержание биологически активных веществ в пересчете на рутин, который не является основным в сумме флавоноидов, содержащихся в плодах боярышника [8,9]. Поэтому разработка методики, не требующей больших затрат времени, реактивов и не многостадийной, в отличие от методики, приведенной в ФС ст. 32 «Плоды боярышника», но при этом позволяющей оценивать биологически активные вещества по основному флавоноиду, в отличие от методики, приведенной в Изменениях № 3 к ст. 32 «Плоды боярышника», актуальна.

Целью настоящего исследования являлась разработка и валидация новой методики количественного определения суммы флавоноидов в плодах боярышника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами изучения служили промышленные партии плодов боярышника, соответствующие требованиям ФС ст. 32 «Плоды боярышника», и опытные образцы гранул резано-прессованных (ГРП) [10], полученные из плодов боярышника.

На первом этапе исследований проведен анализ спектров спиртовых извлечений из изучаемых образцов (1 : 50). При использовании спектрофотометрического метода, основанного на реакции комплексообразования с алюминия хлоридом, в спектре извлечений появлялся максимум поглощения при 410 + 2 нм, который совпал с максимумом поглощения спектра гиперозида с алюминия хлоридом, и это позволяет проводить анализ при данной длине волны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для подбора оптимальных условий экстракции флавоноидов из сырья было исследовано влияние ряда факторов: степени измельчения сырья, характера экстрагента, режима экстракции, продолжительности экстракции.

На основании полученных результатов подобраны оптимальные условия: степень измельчения сырья – 1 мм, экстрагент – спирт 96%, режим экстракции – 3-кратное (по 50, 30 и 20 мл), продолжительности экстракции – 3 раза по 60 мин, предложена методика определения суммы флавоноидов с использованием в качестве стандартного образца гиперозида.

Методика. Около 5,0 г (точная навеска) сырья, измельченного до величины частиц,

проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм, помещают в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл спирта 96%, присоединяют к обратному холодильнику, нагревают на кипящей водяной бане в течение 60 мин., после охлаждения до комнатной температуры содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. В колбу со шлифом прибавляют 30 мл спирта 96%, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают в течение 60 мин. После охлаждения раствор фильтруют через тот же фильтр в ту же колбу. В колбу со шротом прибавляют 20 мл спирта 96%, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают в течение 60 мин. После охлаждения раствор фильтруют через тот же фильтр в ту же колбу. Объем раствора в колбе доводят спиртом 96% до метки (раствор А испытуемого раствора).

10 мл раствора А испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 6 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2%, доводят спиртом 96% до метки и перемешивают (раствор Б испытуемого раствора). Оптическую плотность раствора Б испытуемого раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 10 мл раствора А испытуемого раствора, 0,1 мл концентрированной уксусной кислоты, помещенный в мерную колбу вместимостью 25 мл и доведенный спиртом 96% до метки.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 100 \times 25 \times 100}{380 \times a \times 10 \times (100 - W)} = \frac{A \times 2500}{a \times 38 \times (100 - W)},$$

где: А – оптическая плотность раствора Б испытуемого раствора;

380 – удельный показатель поглощения комплекса гиперозида с алюминия хлоридом при длине волны 410 нм;

a – навеска сырья, в граммах;

W – влажность сырья, в процентах.

Валидацию методики проводили по следующим критериям: линейность, повторяемость, внутрилабораторная воспроизводимость и правильность [11,12].

Определение *линейности* проводили на 6 уровнях концентраций гиперозида – 30%, 50%, 90%, 100%, 120%, 160%, от нормируемого значения. Значение оптической плотности рассчитывали как среднее из трех измерений. Критерием приемлемости линейности являлся коэффициент корреляции, и если его величина близка единице, то совокупность данных можно описать прямой линией. Величина коэффициента корреляции должна быть не менее 0,995. Коэффициент корреляции составил 0,9994.

Повторяемость методики определяли на одном образце сырья в 6 повторностях в течение короткого промежутка времени с использованием одних и тех же реактивов и оборудования. Критерий приемлемости выражался величиной относительного стандартного отклонения, которое не должно было превышать 10%. Оно составило 4,43%, что свидетельствует о прецизионности методики в условиях повторяемости.

Определение *внутрилабораторной воспроизводимости* методики проводили два инженера-химика на трех образцах в трех повторностях. Критерий приемлемости выражался величиной относительного стандартного отклонения, которое не должно было превышать 10%. Оно составило 5,91%, что указывает на прецизионность методики в условиях воспроизводимости.

Правильность методики устанавливали путем измерения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в растворах, полученных путем

добавления разного количества стандарта (4 уровня). Критерием приемлемости являлся средний процент восстановления: его средняя величина должна была находиться в пределах $100 \pm 5\%$. Показано, что процент восстановления находился в пределах от 98,48% до 104,67%, и его средняя величина составила 102,26%. На основании полученных результатов данную методику можно считать прошедшей валидацию.

В ходе исследований установлено, что методика предусматривает оценку содержания в пересчете на флавоноид, который содержится в сырье боярышника в наибольшем количестве, – на гиперозид. Она легко воспроизводима, доступна, занимает минимум рабочего времени, не требует дорогостоящих реактивов.

Анализ промышленных партий сырья и опытных образцов гранул резано-прессованных из плодов боярышника показал, что содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид колеблется от 0,04% до 0,09% с использованием разработанной методики, а содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин колеблется от 0,07% до 0,15% с использованием методики действующей документации (табл.).

В связи с тем, что методика изменена и пересчет содержания суммы биологически активных веществ ведется не на рутин (М.м. 610.521), а на гиперозид (М.м. 464.379), это повлияло на значение величины содержания биологически активных веществ. Полученные нами данные позволяют предложить норму содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, оцененную с помощью разработанной методики, – не менее 0,04%.

ВЫВОДЫ

Разработана методика количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в боярышника плодах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ПЛОДАХ БОЯРЫШНИКА И ГРАНУЛАХ РЕЗАНО-ПРЕССОВАННЫХ ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА

Партия боярышника плодов / образец ГРП из боярышника плодов	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид (методика разработанная), %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин (методика из Изменения № 3 к ст. 32 «Плоды боярышника» [10], %
40214	0,04	0,09
10215	0,07	0,08
20315	0,06	0,10
50915	0,05	0,15
20116	0,09	0,10
30216	0,04	0,07
40216	0,04	0,07
50216	0,08	0,10
60316	0,05	0,07
80416	0,04	0,07
90416	0,04	0,08
ГРП 1	0,05	0,07
ГРП 2	0,06	0,09
ГРП 3	0,05	0,09

Установлены параметры линейности, повторяемости, воспроизводимости и правильности разработанной методики.

Предложена норма содержания биологически активных веществ в боярышника плодах и гранулах резано-прессованных из плодов боярышника для включения в нормативную документацию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея СССР XI изд., вып. 2. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
2. *British Herbal Pharmacopoeia* 1996. – Published by British Herbal Medicine Association, 1996. – 212 p.
3. *British herbal pharmacopoeia*. Exeter, British Herbal Medicine Association, 1996.
4. *DAB 10 (1991) Deutsches Arzneibuch (German Pharmacopoeia) 10th edn*. Deutscher Apotheker Verlag, – Stuttgart, Germany.
5. *Pharmacopée Francaise*. – X edition. – Vol. 3: *List des plantes medicinales de la Pharmacopée Francaise X edition*. – Paris: Agence française de securite sanitaire des produits de sante, 2005.
6. *Pharmacopoeia European 8.0 04/2013:1220*. Hawthorn Berries.
7. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. – Vol. I (English ed.). – Beijing, Chemical Industry Press, 1997.
8. Кашникова М. В. Фармакогностическое изучение боярышника. Автореф. дисс.... канд. фарм. наук. – М., 1984.

9. Кашникова М. В., Самылина И. А. Фитохимическое и фармакологическое изучение некоторых видов боярышника // МРЖ. – 1984. – Т. 22. – №11. – Публ. 1577.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. ОФС.1.4.1.0022.15. – М.: Медицина, 2016.
11. Евдокимова О. В. Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в столбиках с рыльцами кукурузы // Фармация. – 2008. – №7. – С. 14–17.
12. Евдокимова О. В. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в траве пастушьей сумки // Традиционная медицина. – 2011. – №1 (24). – С. 50–53.

DETERMINATION OF FLAVONOIDS CONTENT IN HAWTHORN FRUITS AND CUT-PRESSED GRANULES PREPARED FROM HAWTHORN FRUITS

O.V. Evdokimova, O.B. Trifonova

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

The article describes results of the study aimed at development of the method for quantitative determination of the sum of flavonoids in hawthorn fruits and their dosage form by differential spectrophotometry. Using hyperoside as a reference standard and based on the obtained data optimal conditions for the method were proposed. Method validation results are also described in the article. Acceptability criteria for the developed method were established and the limits of biologically active substances in hawthorn raw material were proposed.

Keywords: hawthorn fruits, cut-pressed granules, differential spectrophotometry, hyperoside

УДК 615.15+659.22:366.12

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ ОТПУСКЕ И РЕАЛИЗАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.С. Соболева, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Хабаровск, martimser@mail.ru,

И.В. Амелина, канд. фарм. наук, зав. кафедрой организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Хабаровск, amerina@bk.ru

Приводится обзор возможностей использования и перспектив развития фармацевтического консультирования в Российской Федерации. Анализируются нормативно-правовые акты, регламентирующие ответственность работников аптек. По данным обзора резюмируются основные аспекты фармацевтического консультирования в отношении безрецептурных лекарственных средств, предлагаются пути совершенствования отпуска и реализации рецептурных препаратов пациентам с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приведены данные современных исследований о приверженности к медикаментозной терапии и роли фармацевтических работников в формировании комплаентности.

Ключевые слова: фармацевтическое консультирование, аптеки, нормативно-правовые акты, комплаентность, сердечно-сосудистые заболевания

Персонализированный подход к пациенту может стать одним из основных конкурентных преимуществ аптечной организации. В условиях отсутствия жесткой нормативно-правовой регламентации процесса фармацевтического консультирования в Российской

Федерации во многих аптечных организациях разработаны варианты «шаблонов» работы с покупателями и пациентами. В связи с внедрением новых стандартов подготовки кадров и учитывая необходимость прохождения процедуры аккредитации с 2016 г., для многих специалистов, напрямую работающих с населением, актуальным является вопрос полномочий, а также формата и объема фармацевтических консультаций. Безусловно, существует ограничение в виде зарегистрированной инструкции по применению к препарату. Однако всегда ли рационально ограничиваться только обозначенными в ней параметрами? Допустимо ли расширение консультационных услуг в случае хронических заболеваний, где помимо проблем эффективности и безопасности медикаментозной терапии важным аспектом является экономическая доступность и формирование высокой приверженности пациентов к применению лекарственных препаратов?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ опубликованных в базах данных (РИНЦ, PubMed) современных российских и зарубежных исследований об основных проблемах фармацевтического

консультирования в РФ и возможностях его оптимизации, а также роли комплаентности пациентов с хроническими заболеваниями (на примере сердечно-сосудистых патологий).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам социологического исследования основополагающей в деятельности фармацевтического специалиста остается совещательная модель взаимоотношения с пациентами (68%). Среди опрошенных 71% работников аптек ориентируются на продажу дорогостоящих и промоцируемых компаниями лекарственных препаратов (ЛП), а 27% допускают подмену назначений врача, причем не только в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) на дженерик (59,7%), но и терапевтическую замену (49,6%) [1]. Полученные результаты, безусловно, демонстрируют нарушение законодательства об обращении ЛП.

В то же время, если рекомендации проводятся относительно ЛП безрецептурного отпуска (ОТС – Over the Counter), то назначение врача не является обязательным. В таком случае и предложение препаратов, и ассортимент, и схема применения могут определяться самим фармацевтом или провизором в соответствии с инструкцией по применению [2,3].

В связи с вступлением 1 июля 2013 г. в действие приказа Министерства здравоохранения № 1175н¹ одним из возможных путей повышения удовлетворенности фармацевтической

помощью является консультирование по ассортименту и свойствам оригинальных и дженериковых препаратов [4]. Кроме того, все большее распространение получает проблема самолечения, к сожалению, не всегда ответственного, наблюдается рост затрат на медицинское обслуживание, функциональную и лабораторную диагностику. Для оказания профессиональной помощи пациентам необходимо регулярное повышение квалификации врачей и работников аптек [5,6].

Основными нормативно-правовыми актами, регулирующими фармацевтическое консультирование, являются:

1. ФЗ №61 от 12 апреля 2010 г.², ст. 56 п. 4 – аптечные организации, индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, несут ответственность за несоблюдение правил изготовления и отпуска ЛП в соответствии с законодательством РФ;

2. Приказ МЗ РФ №785 от 14 декабря 2005 г.³, п. 2.11 – в случае отсутствия в аптечном учреждении выписанного врачом ЛП работник аптечного учреждения может осуществлять его синонимическую замену с согласия пациента;

3. Приказ МЗ РФ №647н⁴ от 31.08.2016 г., п. III.8 – руководитель субъекта розничной торговли ЛП организует доступ к информации о порядке применения или использования товаров аптечного ассортимента, то есть процесс фармацевтического консультирования, а также информирования покупателей о наличии товаров, в т. ч. о лекарственных препаратах нижнего ценового сегмента.

¹ Приказ МЗ РФ №1175н от 20 декабря 2012 г. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

² ФЗ №61 от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств».

³ Приказ МЗ РФ №785 от 14.12.2005 г. «О порядке отпуска лекарственных средств».

⁴ Приказ МЗ РФ от 31.08.2016 г. №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

В пункте IV.15 указывается, что к основным функциям фармацевтических работников относятся: предоставление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента, их стоимости, фармацевтическое консультирование, информирование о рациональном применении лекарственных препаратов в целях ответственного самолечения.

4. ФЗ №323 от 21 ноября 2011 г.⁵, ст. 98 п. 2 – фармацевтические работники несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации за нарушение прав в сфере охраны здоровья, причинение вреда жизни и/или здоровью при оказании гражданам медицинской помощи.

Основными аспектами при проведении фармацевтического консультирования ОТС-препаратов являются:

1. Порядок отпуска, фармакологическое действие и группа препарата.

2. Опрос пациента о состоянии его здоровья и жалобах (возраст, симптомы, диагноз, хронические заболевания, прием ЛП, беременность, лактация и т. д.).

3. Указание на необходимость консультации с врачом (обязательно в случае появления новых симптомов или ухудшения состояния).

4. Предложение товаров аптечного ассортимента, в т. ч. синонимичная замена в рамках МНН с учетом состояния, а также возможных предпочтений пациента (эффективность, безопасность, удобство применения, количество приемов в сутки, цена препарата, фирма-производитель и т. д.).

5. Схемы применения ЛП, взаимодействие с пищей.

6. Режим хранения препаратов и их транспортировка.

7. Возможные побочные эффекты и действия пациентов при их проявлении, противопоказания [7–11].

Одним из преимуществ самолечения и обращения к фармацевтическим работникам является снижение не только затрат в системах обязательного и дополнительного медицинского страхования, но и расходов самих пациентов. Для сельской местности ввиду сложностей получения квалифицированной медицинской помощи зачастую обращение в аптеку является одной из наиболее доступных альтернатив. Однако пациенты должны осознавать необходимость обращения к врачу, в т. ч. при неэффективности самолечения или ухудшении состояния, в случае хронического заболевания – для назначения терапии и контроля эффективности [12,13].

Интересные результаты и перспективность данного вида фармацевтических услуг продемонстрированы в исследовании Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Оценивалась целесообразность телефонных консультаций специализированной службы о рациональном назначении и использовании ЛП [14].

При этом, несмотря на ряд преимуществ самолечения, обострились и некоторые взаимосвязанные проблемы. Со стороны врачей – в отношении полноценного оформления рецептов, а также назначения препаратов по МНН. Со стороны работников аптек – к отпуску рецептурных (Rx) ЛП без надлежащим образом оформленного рецепта [15,16]. Существующая практика, безусловно, вносит вклад в проблему антибиотикорезистентности, снижения контроля глюкозы у пациентов с сахарным диабетом и артериального давления при гипертонической болезни, а также контроля терапии других хронических заболеваний.

В целом при проведении медикаментозной терапии и консультировании пациентов, в т. ч. фармацевтическом, особую значимость имеет формирование приверженности пациентов к лечению хронических патологий. Не являются исключением и распространенные среди

⁵ ФЗ №323 от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

населения сердечно-сосудистые нозологии (ССЗ). Например, около 50% случаев повторных госпитализаций с гипертоническими кризами обусловлены невыполнением пациентом рекомендаций относительно лекарственной терапии и образа жизни [17]. Такая динамика может негативно сказаться на демографической ситуации в РФ, показателях смертности, инвалидизации и работоспособности населения.

Показатели распространенности болезней системы кровообращения не только остаются на высоком уровне, но и увеличились практически в 2 раза за последние 15 лет (рис. 1) [18].

Ведущими в структуре этой патологии являются болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (рис. 2) [19].

Показательными явились результаты многоцентрового российского исследования РЕЛИФ (n=2517): более 50% больных с ССЗ заинтересованы в информации по питанию и лекарственным препаратам [20]. Это доказывает рациональность и возможность осуществления консультаций, в т. ч. фармацевтических, у пациентов с хроническими нозологиями, даже по немедикаментозным мероприятиям.

В исследовании Саратовского ГМУ (n=70) постоянно принимали назначенные ЛП 60% пациентов с ССЗ; курсами – 8,6%; иногда, когда почувствуют симптомы заболевания – 11,4%, и 2,8% респондентов ничего не принимали [21]. В исследовании Волгоградского ГМУ (n=126) 40,5% пациентов ошибочно уверены,

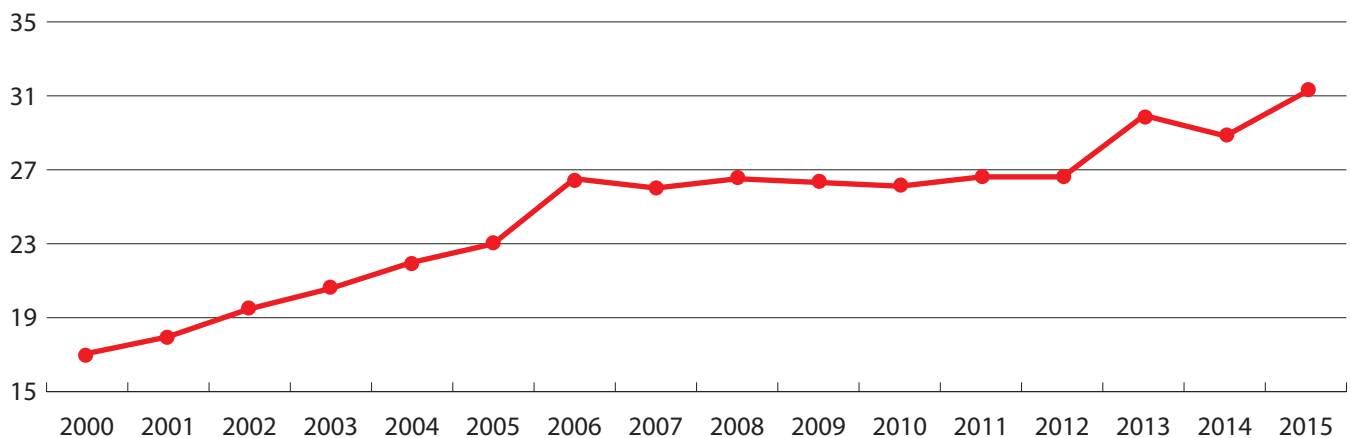


РИС. 1. Заболеваемость населения РФ болезнями системы кровообращения (на 1000 человек населения, с диагнозом, установленным впервые в жизни)

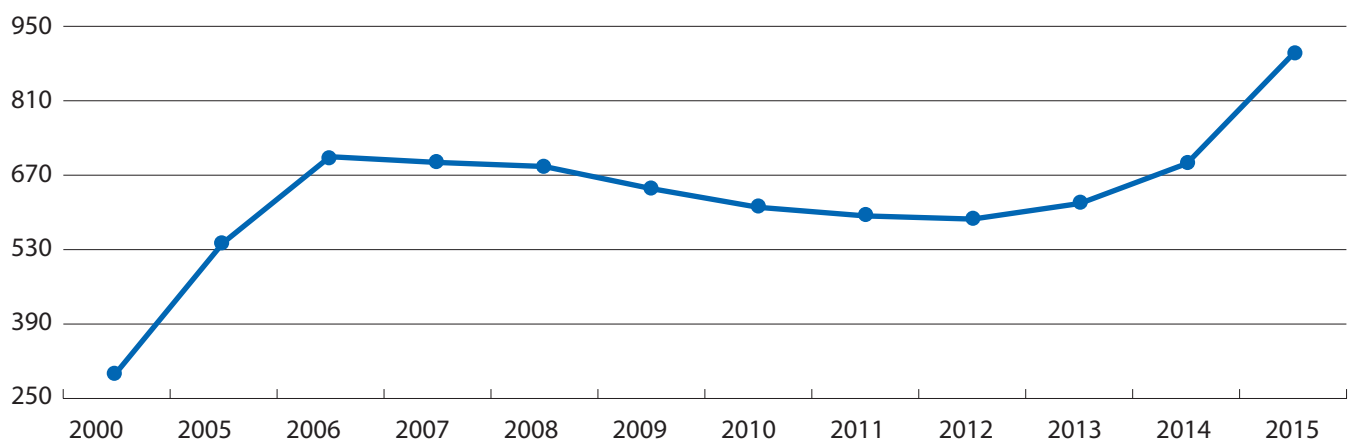


РИС. 2. Заболеваемость населения РФ болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением (на 100 000 человек населения, с диагнозом, установленным впервые в жизни)

что препараты принимаются только при повышении артериального давления, и только 33% больных принимают препарат согласно назначенной врачом схеме [22].

В Саратове проведен социологический опрос больных кардиологического профиля ($n=108$), проживающих в отдаленных населенных пунктах. 51% после выписки продолжают прием назначенной терапии в полном объеме, 23% прекратили прием всех препаратов, 26% – следуют назначениям не полностью [23]. Все это доказывает необходимость проведения мероприятий по повышению приверженности пациентов, где одним из звеньев может быть фармацевтический работник.

Перспективны результаты исследования в Кировской области по реализации пилотного проекта по лекарственному страхованию пациентов с ССЗ. Участники проекта получают ЛП за 10% их стоимости, остальное оплачивает областной бюджет [24].

Данные исследования Волгоградского ГМУ показали, что одним из факторов, снижающих эффективность терапии артериальной гипертензии, является недостаточный уровень знаний работников аптек в области фармакологии, внутренних болезней и современных стандартов лечения [25].

За последние десять лет значимость различных источников информации о ССЗ и ЛП значительно изменилась. Так, по данным исследования РЕЛИФ, проведенного в 2006 г., основными источниками информации являлись участковые врачи (86% респондентов), врачи стационаров, средства массовой информации, друзья или знакомые, при этом всего 1% больных брали информацию о своем заболевании из Интернета. По мнению врачей, в среднем на прием одного больного

артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в среднем тратилось $18,1 \pm 5,7$ мин. [26]. В 2015 г. согласно приказу МЗ РФ №290н⁶ время амбулаторного визита к врачу-терапевту должно составлять 15–12 (повторный визит) мин., включая время на назначение препарата и консультацию о нем. При этом время на оформление документации, в т. ч. рецепта, должно составлять не более 35%, то есть около 5 мин. [27].

В свою очередь, группа сердечно-сосудистых ЛП является одной из самых реализуемых в аптечных организациях РФ. Показатели продаж этого класса ЛП постоянно увеличиваются, кроме того, наблюдается перераспределение долей терапевтических групп препаратов. Например, по данным розничного аудита IMS, больничного сегмента и ДЛО (2007–2009 гг.), доля продаж блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы увеличилась на 5,5% в натуральном выражении и на 2,2% – в стоимостном. В группе β -адреноблокаторов наблюдался прирост на 2,1% по количеству упаковок и на 2% в денежном эквиваленте. Доля блокаторов медленных кальциевых каналов увеличилась на 1,1%, но при этом снизилась на 0,7% в денежном. В группе диуретиков продажи упаковок увеличились на 1,4%, но в рублевом эквиваленте снизились на 0,7% [28].

Более современное исследование ПИФАГОР IV (2015 г.) продемонстрировало, что самыми часто назначаемыми для лечения артериальной гипертензии классами являются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 27,8%, β -адреноблокаторы – 21,7%, диуретики – 15,7%, антагонисты кальция – 11,3% и блокаторы рецепторов ангиотензина II – 10,7%, фиксированные комбинации – 10,8% [29]. Все применяемые классы входят

⁶ Приказ МЗ России от 02.06.2015 г. №290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога».

в действующие рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, а также в стандарты терапии.

ВЫВОДЫ

Рациональность и перспективность фармацевтического консультирования в РФ как в отношении ОТС-препаратов, так и Rx-группы обусловлена распространением самолечения, доступностью источников информации, а также частотой наличия хронических заболеваний в анамнезе и проблемой снижения приверженности к медикаментозной терапии. При этом фармацевтическое консультирование о рецептурных сердечно-сосудистых ЛП с пояснением определенных аспектов применения, безусловно, не должно являться заменой необходимого визита к доктору, а скорее быть дополнением к нему. Для осуществления персонализированного подхода необходимо регулярное повышение квалификации работников аптек в отношении медикаментозной терапии, клинических стандартов и рекомендаций. При этом одним из самых важных вопросов фармацевтического консультирования в случае хронического заболевания должно стать привлечение внимания пациента к необходимости применения препаратов в соответствии с рекомендациями врача.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Уразманов А. Р. Медико-социальное исследование качества жизни и этико-правовых проблем деятельности работников аптек негосударственной формы собственности: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.00.33. – Общественное здоровье и здравоохранение. – Рязань, 2009. – 26 с.
2. Безменова Д. Д. Мнение покупателей о реализации стандарта надлежащей аптечной практики // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013, №3. – С. 697.
3. Рыжова О. А. Мороз Т. Л. Изучение взаимодействия покупателей и фармацевтических специалистов в процессе отпуска лекарственных средств из аптек // Сибирский медицинский журнал. – 2011, №6. – С. 202–204.
4. Тельнова Е. А. Розничный фармацевтический рынок: основные проблемы и пути их решения // Вестник Росздравнадзора. – 2014, №6. – С. 59–64.
5. Аджиенко В. Л., Андреева И. Н., Микаэлян М. Ф., Тимурзиева А. Х., Цахаева К. Г. Роль провизоров в оказании консультационных услуг // Современные проблемы науки и образования. – 2015, №2–2. – С. 796.
6. Бердышева Е. Л. Фармакоэкономические подходы к совершенствованию системы безрецептурного отпуска лекарственных средств, используемых в процессе ответственного самолечения: дисс.... канд. фарм. наук: 15.00.01. – Технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Москва, 2007. – 179 с.
7. Антропова Г. А., Иванова М. А. Фармацевтическое консультирование. Мнение потребителей лекарственных средств о роли аптек // Символ науки. – 2016, №5–3 (17). – С. 202–205.
8. Федина Е. А. Концепция самопомощи и самопрофилактики в России // Экономический вестник фармации. – 1999, №6. – С. 88–92.
9. Федина Е. А. Теоретические и методические основы совершенствования качества фармацевтических информационно-консультационных услуг: дисс.... докт. фарм. наук: 15.00.01. – Технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Москва, 2007. – 395 с.
10. Реутская Л. А. Подходы к безрецептурному отпуску лекарственных средств // Рецепт. – 2006, №4. – С. 25–28.
11. Оконенко Л. Б., Антропова Г. А., Егорова Е. С., Брыжахин Г. Г. Безрецептурный отпуск

- исамолечение [Электронный ресурс] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2009, №4. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/bezretsepturnyy-otpusk-i-samolechenie> (дата обращения: 15.02.2017).
12. Rago L. Современные проблемы самолечения [Электронный ресурс] // Фарматека. – 2000, №4. – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6011> (дата обращения: 14.02.2017).
 13. Аносов И. С. Формирование системы взаимодействия субъектов обращения лекарственных средств на основе концепции фармацевтической безопасности: дисс.... канд. фарм. наук: 14.04.03. – Организация фармацевтического дела. – Москва, 2016. – 200 с.
 14. Данагулян Г. Г. Разработка концепции дистанционного управления информацией о безопасном и рациональном использовании лекарств: дисс.... канд. фарм. наук: 14.04.03. – Организация фармацевтического дела. – Москва, 2016. – 155 с.
 15. Морозова Т. Е., Хосева Е. Н. Организация контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на государственном уровне за рубежом и в России // Качественная клиническая практика. – 2013, №2. – С. 53–58.
 16. Пархоменко Д. В. Теоретические основы и организационно-методические подходы к обеспечению национальной безопасности России в сфере обращения лекарственных средств: дисс.... докт. фарм. наук: 15.00.01. – Технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Москва, 2005. – 260 с.
 17. Дубинина Е. А. Клинико-психологические аспекты приверженности лечению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Психология человека в условиях здоровья и болезни. Материалы V Международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 327–331.
 18. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2015 гг. [Электронный ресурс] // Данные Минздрава России, расчет Росстата. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (дата обращения: 15.02.2017).
 19. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями в 2000–2015 гг. [Электронный ресурс] // Данные Минздрава России, расчет Росстата. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (дата обращения: 15.02.2017).
 20. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е., Белова Ю. С., Выгодин В. А., Спивак Е. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФИлактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II // Кардиология. – 2007, №11 (47). – С. 30–39.
 21. Наумова Е. А., Семенова О. Н., Булаева Ю. В. Уровень враждебных и агрессивных реакций и приверженность к лечению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015, №14 (июнь). – С. 41.
 22. Нефедов И. В., Блинцова Е. В., Аджиенко В. Л., Фролов М. Ю. Приверженность антигипертензивной терапии (комплайнс) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Лекарственный вестник. – 2012, №6 (46). – С. 24–30.
 23. Булаева Ю. В., Наумова Е. А. Приверженность к длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний пациентов ЦРБ удаленного административного центра // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014, №5 (4). – С. 535.
 24. Семенченко А. В. Доплата за льготные лекарства улучшает результаты лечения // Здравоохранение. – 2016, №8. – С. 80–85.

25. Петров В. И., Рогова Н. В., Коровина Е. В., Тюренков И. Н. Роль провизора в эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии по данным эпидемиологического исследования // Фармация. – 2015, №3. – С. 18–19.
26. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е., Белова Ю. С., Выгодин В. А., Соколова Я. В. РЕ-ЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I // Кардиология. – 2007, №5. – С. 58–66.
27. Ягудина Р. И., Комиссинская И. Г., Аринина Е. Е., Кондратьева Б. Б. Лекарственная ин-формация: результаты социологического опроса потребностей пациентов и позиции врачей и провизоров [Электронный ресурс] // Ремедиум. – 2015, №3. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=66169> (дата обращения: 15.02.2017).
28. Уварова Ю. Рынок сердечно-сосудистых препаратов в России // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2010, №4. – С. 23–27.
29. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Штейнберг Л. Л., Алимова Э. Э., Смирнова Е. П., Белоусов Д. Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией) // Системные гипертензии. – 2015, №3 (12). – С. 11–18.

POSSIBILITIES OF PHARMACEUTICAL CONSULTATION UPON SALE OF CARDIOVASCULAR DRUGS

M.S. Soboleva, I.V. Amelina

The Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

The article provides an overview of opportunities of use and path of development of pharmaceutical consultation in the Russian Federation. The normative documents which regulate the responsibility of workers of drugstores are analyzed. According to the overview the main aspects of pharmaceutical consultation concerning OTC drugs are summarized, ways of enhancement of sale of prescription drugs for patients with chronic cardiovascular diseases are offered. The results of modern researches about devotion to drugs therapy and a role of pharmaceutical specialists in increase of compliance are provided.

Keywords: pharmaceutical consultation, drugstores, normative documents, compliance, cardiovascular diseases

УДК 347.426.356.3-047.23

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБУЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ

Т.А. Угрюмова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, farm87@inbox.ru

Н.Д. Бреднева, доктор фарм. наук, зав. кафедрой фармации Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

А.С. Путинцева, канд. фарм. наук, ассистент кафедры фармации Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

Н.П. Фирсенко, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» определил требования к современной системе контроля качества лекарственных средств, динамично развивавшейся в период становления фармацевтического рынка. Важную роль в системе контроля качества лекарственных средств выполняли территориальные контрольно-аналитические лаборатории и центры сертификации лекарственных средств. В соответствии с принятием профессионального стандарта «Провизор», а также с учетом проекта разрабатываемого профессионального стандарта «Провизор-аналитик», в трудовые функции специалистов входит приемочный контроль качества лекарственных препаратов, что требует наличия современных знаний, умений в этой области. Программа профессиональной подготовки провизоров-аналитиков на кафедре фармации учитывает исторический опыт становления и развития системы качества лекарственных средств России для формирования современного взгляда на процесс оценки качества, безопасности и эффективности применяемых

лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента.

Ключевые слова: система контроля качества лекарственных средств, территориальные контрольно-аналитические лаборатории, центры сертификации лекарственных средств, провизоры-аналитики, профессиональный стандарт

Квалификация специалистов, занятых в области оценки качества лекарственных средств, в значительной степени определяет государственную систему контроля качества и во все периоды ее развития влияла на подготовку фармацевтических работников. Развитие системы контроля качества лекарственных средств в России включает несколько существенно отличающихся исторических периодов, но всегда характеризуется государственной составляющей в системе отечественного здравоохранения [1,2].

До образования СССР исполнительным органом государственной власти в системе здравоохранения был Народный комиссариат здравоохранения РСФСР (1918 год), после образования СССР

(1922 год) создается Народный комиссариат здравоохранения СССР, преобразованный в 1946 году в Министерство здравоохранения СССР [3].

Государственный контроль качества лекарственных средств в Советском Союзе был возложен на Государственную инспекцию по контролю за качеством лекарственных средств и изделий медицинской техники Министерства здравоохранения СССР. Государственная инспекция осуществляла тесное взаимодействие с Главным аптечным управлением СССР, в ведении которого находились контрольно-аналитические лаборатории ГАПУ союзных республик. Инспекция и ГАПУ союзных республик утверждали для областных аптечных управлений и их структурных подразделений – контрольно-аналитических лабораторий – планы-задания на проведение выборочного контроля качества определенной номенклатуры лекарственных препаратов, произведенных на предприятиях Минмедпрома СССР, фармацевтических фабриках аптечных управлений. Образцы отбирались на аптечных складах и непосредственно на предприятиях-производителях по месту нахождения контрольно-аналитической лаборатории. Существовали инструкции, устанавливающие единый порядок контроля качества сырья, материалов, производства лекарственных препаратов, требования к отделам технического контроля предприятий, на которые были возложены функции управления контролем качества продукции. Изменения, произошедшие в 1990-е годы в России в лекарственном обращении, послужили основанием реорганизации действовавшей ранее системы государственного контроля качества лекарственных средств [4]. В структуре Министерства здравоохранения РФ было организовано Управление по стандартизации и контролю качества лекарственных средств и медицинской техники с Инспекцией по качеству [5].

Главной задачей Инспекции явилась организация государственного контроля качества лекарственных средств, выпускаемых и реализуемых предприятиями, организациями и уч-

реждениями независимо от форм собственности и ведомственной подчиненности. Для выполнения возложенных функций Инспекция взаимодействовала с ГНИИСКЛС, контрольно-аналитическими лабораториями производственных объединений «Фармация», соответствующими институтами министерств и ведомств, ОТК промышленных предприятий. В 1993 году Инспекция преобразуется в Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ [6].

Однако система государственного контроля качества лекарственных средств в эти годы была недостаточно структурирована, не обеспечивала необходимого уровня взаимодействия различных ее элементов. В дальнейшем в целях совершенствования порядка регистрации ЛП для медицинского применения и оценки качества отечественных и импортных ЛС, исключения дублирования и разобщенности при проведении этих работ создается контрольно-разрешительная система обеспечения качества ЛС. [10]. Руководство контрольно-разрешительной системой возлагается на Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ, и это Управление в 1994 году преобразуется в Инспекцию государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники, а с 1 августа 1997 года Инспекция вновь стала называться Управлением государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники [3].

Приказом Минздрава РФ от 28.06.1993 г. №149 «О контрольно-разрешительной системе обеспечения качества лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения» определена необходимость создания единой контрольно-разрешительной системы. Затем приказом МЗ РФ от 02.09.1993 г. №211 «О совершенствовании контрольно-разрешительной системы обеспечения качества лекарственных средств, медицинской техники

и изделий медицинского назначения» утверждается структура контрольно-разрешительной системы, в которую вошли Управление по контролю качества ЛС и МТ МЗ РФ, бюро по регистрации ЛС, МТ и ИМН, экспертные комитеты (фармакологический, фармакопейный и др.), НИИ и лаборатории, осуществляющие экспертизу и контроль качества лекарств.

После 1990 года существенно возрастает число участников фармацевтического рынка в секторе производства, оптовой и розничной реализации лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента. Количество субъектов фармацевтического рынка в период с 1992 года по 1998 год увеличилось почти в 8 раз, оптовых структур – почти в 14 раз, отечественных производителей – в 2,5 раза, зарубежных фармацевтических компаний – в 5 раз [3]. С децентрализацией лекарственного обеспечения появляется необходимость увеличения объемов посерийного контроля лекарственных препаратов.

Для исключения реализации препаратов, не отвечающих требованиям нормативной документации, приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 25.03.1994 г. №53 «Об усилении контроля качества лекарственных средств» утверждается Инструкция о порядке проведения государственного контроля качества ЛС, используемых на территории РФ. Важная роль в этом современном направлении отводится территориальным контрольно-аналитическим лабораториям, осуществляющим государственный контроль лекарственных средств, поступающих в лечебные и аптечные учреждения в том или ином субъекте Российской Федерации. Министерством здравоохранения и медицинской промышленности РФ утверждается Положение о территориальной (региональной) контрольно-аналитической лаборатории (КАЛ), центре по контролю качества лекарственных средств (ЦКЛС), а также процедура обязательной их аккредитации на техническую компетентность в проведении контроля лекарственных средств

в соответствии с требованиями нормативных документов. Необходимость аккредитации контрольно-аналитических лабораторий и ЦКЛС была вызвана потребностью Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации в формировании единой государственной политики в области обеспечения качества лекарственных средств для медицинского применения. Впоследствии порядок аккредитации устанавливал требования к лабораториям (КАЛ, ЦКЛС), аккредитуемым уже в системе сертификации лекарственных средств [7].

В 1998 году вводится обязательная сертификация лекарственных средств в контрольно-аналитических лабораториях и ЦКЛС, наделив их правом выдавать сертификаты соответствия на лекарственные средства [7].

В период с 1994 года и до конца 2000 года территориальные лаборатории выполняли важную роль в государственной системе контроля качества лекарственных средств [8].

Государственный контроль качества лекарственных средств осуществлялся в режимах предварительного контроля и последующего выборочного контроля. Предварительному контролю подлежали препараты, впервые разрешенные к медицинскому применению в РФ, впервые выпускаемые серийно на данном предприятии, серийно выпускаемые по измененной технологии, переведенные на этот вид контроля в связи с ухудшением их качества. Обязательному посерийному контролю на соответствие качества требованиям нормативной документации по всем показателям подлежали: ЛС, изготовленные предприятиями негосударственных форм собственности и закупленные нецентрализованно; ЛС, используемые для приготовления глазных капель и инъекционных растворов в условиях аптеки; наркотические ЛС (субстанции и лекарственные формы); ЛС для наркоза; ЛС, применяемые в педиатрии; рентгеноконтрастные ЛС; ЛС, вызывающие сомнение в их качестве. Качество лекарственных средств, произведенных предприятиями государственных форм собственности или закупленных

централизованно, оценивалось выборочно от каждой поступившей серии (партии) по следующим показателям: «Описание», «Подлинность», «Упаковка» и «Маркировка». Таким образом, аккредитованные контрольно-аналитические лаборатории и ЦКЛС стали являться неотъемлемой частью контрольно-разрешительной системы обеспечения качества лекарственных средств, а с 1998 года – частью системы сертификации лекарственных средств. Этот год можно назвать годом начала значимых изменений для контрольно-разрешительной системы [8].

Решающую роль в создании новой череды нормативных документов, регламентирующих функционирование контрольно-разрешительной системы, определил федеральный закон «О лекарственных средствах», принятый Государственной думой и одобренный Советом Федерации в июне 1998 года. Закон создал правовую основу основных этапов обращения лекарственных средств, утвердил приоритет государственного контроля качества лекарственных средств и определил структуру государственной системы контроля их качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов [9].

В августе 1998 года правительство Российской Федерации принимает решение о преобразовании Управления государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники в Департамент государственного контроля лекарственных средств (ЛС), изделий медицинского назначения (ИМН) и медицинской техники (МТ) [10].

Департамент государственного контроля ЛС, ИМН и МТ осуществлял экспертизу качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, проводил государственную регистрацию лекарственных средств, формировал Государственные реестры лекарственных средств, разрешенных для медицинского применения в РФ, утверждал фармакопейные статьи, издавал Государственную фармакопею, Перечни ЛС, осуществлял надзор за фармацевтической деятельностью и выполнением производителями

лекарственных средств правил организации производства и контроля их качества, другие полномочия, возложенные на него правительством Российской Федерации.

С 1998 года контроль качества лекарственных средств проводился по двум направлениям: государственный контроль качества лекарственных средств в режиме выборочного контроля и проверка их на соответствие в форме обязательной посерийной сертификации. Новая система сертификации лекарственных средств вводилась с декабря 1998 года на основе федерального закона «О лекарственных средствах». На первом этапе сертификации была важна роль центров сертификации и контроля качества лекарственных средств (ЦС и ККЛС), так как лекарственное средство подвергалось многократной сертификации за счет его перемещения по предприятиям оптовой торговли из одного субъекта в другой. Центры сертификации и контроля качества лекарственных средств состояли из двух отделов: испытательного и отдела сертификации. В испытательном отделе выдавался протокол анализа, а в отделе сертификации – сертификат соответствия, действующий либо на всей территории РФ, либо только на территории субъекта в зависимости от области аккредитации лаборатории [10]. С 2002 года контрольно-аналитические лаборатории перестали играть роль территориальных органов государственного контроля качества лекарственных средств и сертификации ЛС. Территориальные центры сертификации и контроля качества лекарственных средств стали осуществлять только испытательную функцию. На основе протокола анализа территориального органа по сертификации выдавались сертификаты соответствия лекарственных средств их производителям. При последующих изменениях, введенных в систему сертификации лекарственных средств, роль территориальных контрольно-аналитических лабораторий постепенно ослабевала, и в 2007 году при переходе на систему декларирования лекарственных средств они были выведены из системы контроля качества лекарственных средств [11,12].

С 1 июля 2003 года с введением в действие федерального закона от 27.12.2002 г. №184-ФЗ «О техническом регулировании» начался новый этап формирования нормативно-правовой базы экспертизы и регистрации лекарственных средств в Российской Федерации. Федеральный закон внес кардинальные изменения в сложившуюся систему законодательства в части установления обязательных требований к продукции, процессам производства, а также оценки и подтверждения их соответствия, инициировал переход от ведомственного нормирования и обязательных стандартов к разработке и принятию технических регламентов. В этот период разрабатывались нормативно-правовые документы, поддерживающие исполнение функций контрольно-разрешительной системой.

Административная реформа федеральных органов исполнительной власти, начавшаяся в 2004 году на основании указа президента Российской Федерации от 09.03.2004 г. №314 «О системе и структуре федеральных органов исполнительной власти», определила необходимость создания Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор). Контроль качества лекарственных средств, медицинской и реабилитационной техники и изделий медицинского назначения стал ведущей функцией вновь созданной Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [13].

В конце 2005 года Росздравнадзором была начата работа по реализации постановления правительства РФ «О порядке разработки и утверждения административных регламентов исполнения государственных функций и административных регламентов предоставления государственных услуг» [14].

Приказом Минздравсоцразвития РФ от 30.10.2006 г. №735 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по организации проведения экспертизы

качества лекарственных средств» был утвержден новый порядок государственного контроля качества ЛС, который проводился в режимах предварительного, выборочного и повторного выборочного контроля. Такой порядок просуществовал до 2015 года. Однако в последующие годы государственный контроль в данном режиме оказался менее эффективным ввиду того, что государственному контролю подвергалось лишь 0,02% серий лекарственных средств [3,15].

В 2008 году было принято решение по дальнейшему развитию системы контроля качества лекарственных средств. Росздравнадзором был проведен комплекс мероприятий по совершенствованию системы контроля качества лекарственных средств, направленный на достижение трех основных задач: создание сети независимых лабораторных комплексов в федеральных округах, увеличение объема выборочного контроля и внедрение в систему контроля передвижных экспресс-лабораторий [15].

Созданные вновь лабораторные комплексы в настоящее время оборудованы современной техникой и имеют подразделения, специализирующиеся на физико-химических, биохимических, микробиологических методах исследования, снабжены вивариями, фармакологическими лабораториями, а также лабораториями контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). Благодаря созданию лабораторных комплексов, Росздравнадзор создал эффективно действующую систему государственного контроля качества лекарственных средств. Объем независимой оценки качества ЛС возрос до 16% (2015 г.) [3]. Этому способствовал новый режим изъятия лекарственных средств для проведения государственного контроля их качества (выборочный, отбор образцов лекарственных препаратов на складах предприятий-производителей, а также предприятиях оптовой и розничной торговли) [16,17].

С 2015 года Росздравнадзор осуществляет сбор и обработку сведений о сериях, партиях лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот в Российской Федерации,

в обязательном порядке предоставляемых производителями лекарственных средств и организациями, осуществляющими их ввоз на территорию РФ. Эти меры в значительной мере способствуют более эффективному государственному контролю качества лекарственных средств. По данным Росздравнадзора, по итогам 2015 года произошло резкое увеличение количества выявленных недоброкачественных лекарственных средств по сравнению с 2010–2014 годами по результатам государственного контроля качества [3]. Таким образом, контрольно-разрешительная система прошла значительный путь структурного становления и формирования, развития нормативно-правового сопровождения.

Вузы СССР готовили специалистов в области контроля качества ЛС, провизоров-аналитиков контрольно-аналитических лабораторий, отделов контроля качества заводов-производителей и аптечных организаций. К 1970 году подготовка провизоров осуществлялась 22 высшими учебными заведениями, в том числе 4 фармацевтическими институтами, 16 фармацевтическими факультетами. Провизоры готовились во всех союзных республиках, за исключением Киргизской, Таджикской, Туркменской и Армянской ССР [18,19,20].

Развитие фармацевтического последипломного образования началось с 1940-х годов. Для совершенствования фармацевтических работников в 1947 году открывается Киевский институт совершенствования провизоров, в 1952 году – факультет совершенствования провизоров при Центральном институте совершенствования (ЦИУ) в городе Москве, который в 1955 году был передан Московскому фармацевтическому институту (МФИ), преобразованному в 1958 году в фармацевтический факультет Первого Московского медицинского института. В 1960 году были открыты факультеты совершенствования провизоров в Харьковском фармацевтическом институте, Ленинградском химико-фармацевтическом институте и Ташкентском институте совершенствования врачей [21].

На первоначальном этапе последипломного обучения учебное заведение осуществляло подготовку фармацевтических работников по индивидуальным программам. В Московском медицинском институте обучение химиков-аналитиков осуществлялось в течение 4 месяцев, в Ленинградском химико-фармацевтическом институте велась подготовка рецептаров-контролеров, провизоров-аналитиков аптек, контрольно-аналитических лабораторий со сроком обучения 3 месяца [19,20].

Основа создания единой государственной системы совершенствования профессиональных знаний фармацевтических работников с высшим образованием была положена приказом Минздрава СССР от 11.11.1971 г. №810 «Об улучшении организации и качества специализации и совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников с высшим образованием в институтах усовершенствования врачей и других соответствующих учреждениях здравоохранения». На основании утвержденного Положения о специализации и совершенствовании профессиональных знаний и навыков провизоров-аналитиков профессиональная подготовка провизоров-аналитиков проводилась в виде: специализации, повышения квалификации (усовершенствование), курсов информации и стажировки. Повышение квалификации провизоров-аналитиков проводилось в форме: циклов усовершенствования, курсов информации, стажировки. По продолжительности циклы усовершенствования проводились не менее 1 месяца, а курсы информации – не менее 10 дней [18,19,20].

С принятием основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан в 1993 году впервые вводится порядок допуска специалистов к занятию фармацевтической деятельностью (наличие диплома и сертификата специалиста). Порядок допуска к осуществлению фармацевтической деятельности и Положение о квалификационном экзамене на получение сертификата специалиста были определены в 1994–1995 годах Министерством

здравоохранения Российской Федерации. Позднее требование наличия у специалиста сертификата для допуска к занятию фармацевтической деятельностью было закреплено нормой федерального закона от 22 июня 1998 года №86-ФЗ «О лекарственных средствах» и действующим в настоящий период федеральным законом от 12 апреля 2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [9,17].

Номенклатура специальностей многократно менялась, лишь специальность «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» остается неизменной с начала ее утверждения. Изучение исторических аспектов по подготовке фармацевтических кадров показало, что уровни профессионального (фармацевтического образования) формировались и совершенствовались поэтапно. На каждом этапе становления фармацевтического образования менялись виды, сроки, формы подготовки, требования к образовательным программам, порядок допуска специалистов к фармацевтической деятельности, номенклатура должностей и специальностей [22].

Участие кафедры фармации в последипломном образовании провизоров началось в 1987 году с созданием кафедры на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. За эти годы последипломное обучение прошли более 1000 провизоров-аналитиков.

С 1996 года изменился порядок допуска к фармацевтической деятельности выпускников фармацевтических вузов и факультетов. Федеральным законом «О высшем и послевузовском образовании» была введена первичная специализация (интернатура) [23].

Кафедра фармации одна из первых организовала обучение выпускников в интернатуре, в том числе по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия». Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, был особой формой обязательного контроля, регламентированного несколькими приказами МЗ СССР, а затем МЗ РФ [24].

В дальнейшем приказом Минздравмедпрома РФ от 25.03.1994 г. №53 «Об усилении контроля качества ЛС» вводится для аптек, осуществляющих самостоятельно закуп лекарств и товаров аптечного ассортимента, еще один вид внутриаптечного контроля – приемочный. Проведение приемочного контроля было вызвано необходимостью усиления мер контроля из-за продвижения препарата по различным предприятиям оптовой торговли различных субъектов РФ до аптечной организации. Для надлежащего выполнения приемочного контроля руководители фармацевтических организаций назначают специалистов, ответственных за приемочный контроль. В связи с этим у специалистов появилась необходимость в систематизации необходимых знаний и умений. Учитывая потребность в подготовке фармацевтических работников, на кафедре фармации был организован тематический цикл повышения квалификации «Организация приемочного контроля лекарственных средств в условиях аптеки и аптечного склада». С 1994 года тематическое обучение прошли более 250 специалистов. Позднее при разработке проекта профессионального стандарта «Провизор-аналитик» и в утвержденном профессиональном стандарте «Провизор» приемочный контроль вошел важной трудовой функцией, которую должны уметь и выполнять специалисты различных должностей.

Приказ Минздрава РФ от 08.10.2015 г. №707н «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» впервые расширил функциональные возможности провизоров-аналитиков с правом заведования структурным подразделением аптечной организации. Это позволяет осуществлять новые трудовые функции на основе обновленных знаний и умений провизоров-аналитиков в меняющихся условиях деятельности фармацевтических организаций.

В настоящее время профессиональное образование провизоры-аналитики получают

по основной образовательной программе высшего образования (специалитета) и программе подготовки кадров высшей квалификации. Дополнительное профессиональное образование провизоров-аналитиков реализуется дополнительной образовательной программой повышения квалификации и образовательной программой профессиональной переподготовки по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия». С 2017 года вводится подготовка кадров высшей квалификации по программе ординатуры [25,26,27].

Таким образом, требования к подготовке специалистов, занятых контролем качества лекарственных средств, постепенно совершенствовались и достигли современного уровня. Однако область применения этих знаний, умений и навыков на практике уменьшается. Потребность в провизорах-аналитиках снижается, и кафедра переходит на индивидуальное обучение. В 1989 году обучение прошло 46 провизоров-аналитиков, в 1999 году – 58 человек, в 2010 году – 32 человека, в 2013-м и 2015 году – 5–7 и 16 человек соответственно. Количество работающих провизоров-аналитиков в контрольно-аналитических лабораториях также имеет тенденцию к снижению. До 2000 года на территории Российской Федерации работало более 55 территориальных контрольно-аналитических лабораторий, которые выполняли функции Центров контроля качества с испытательными отделами, с большим числом занятых провизоров-аналитиков. Сегодня их количество уменьшилось почти в 10 раз [3].

Созданные Росздравнадзором лабораторные комплексы укомплектованы специалистами, большая доля которых не имеют высшего фармацевтического образования и квалификации «провизор». Впереди аккредитация специалистов в рамках непрерывного образования. Кафедрой подготовлен ряд программ, размещенных на официальном сайте непрерывного образования, для провизоров-аналитиков и специалистов, которым будет интересен цикл «Организация примочного контроля лекарственных препаратов

и других групп товаров аптечного ассортимента». В дальнейшем кафедра фармации Института непрерывного профессионального развития Тюменского государственного медицинского университета свою образовательную деятельность будет строить на потребностях фармацевтической отрасли и современных требованиях, предъявляемых к провизорам-аналитикам в области контроля качества лекарственных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чукреева Н. В. *Исторические этапы эволюции систем обеспечения и контроля качества лекарственных средств* / Н. В. Чукреева // *Ремедиум*. 2016. – №6. – С. 44–50.
2. Шерстнева Е. В. *Из истории организации контроля качества лекарственных препаратов в Российской империи* / Е. В. Шерстнева // *Ремедиум*. 2014. – №9. – С. 58–60.
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. *Контроль и надзор. Электронный ресурс*. – Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/control/results>
4. Ягудина Р. И., Голоенко Н. Г. *История развития государственного контроля качества лекарственных средств в России* / Р. И. Ягудина, Н. Г. Голоенко // *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2014. – №4. – С. 5–15.
5. Российская Федерация. Минздрав. *О совершенствовании системы экспертизы, стандартизации, сертификации, регистрации и государственного контроля качества лекарственных, профилактических, диагностических средств и медицинской техники (вместе с временным Положением об Управлении по стандартизации): приказ Минздрава Российской Федерации от 10.07.1992 г. №200* [Электронный ресурс] // *Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист.* – М., 2017.
6. Российская Федерация. Минздрав. *О структуре Министерства здравоохранения*

- Российской Федерации: приказ Минздрава Российской Федерации от 09.02.1993 г. №21 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
7. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении и введении в действие Правил сертификации лекарственных средств: Постановление правительства Российской Федерации от 24.04.1998 г. №26 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 8. Российская Федерация. Минздравмедпром. Об усилении контроля качества лекарственных средств: приказ Минздравмедпрома Российской Федерации от 25.03.1994 г. №53 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 9. Российская Федерация. О лекарственных средствах: Федеральный закон Российской Федерации от 22.06.98 г. №86-ФЗ (с изм.) [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 10. Российская Федерация. Правительство. О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 14 октября 1996 г. №1217: Постановление правительства Российской Федерации от 22.08.1998 г. №1002 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 11. Российская Федерация. О техническом регулировании: Федеральный закон Российской Федерации от 27.12.2002 г. №184-ФЗ [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 12. Российская Федерация. Правительство. О внесении изменений в перечень товаров, подлежащих обязательной сертификации, в перечень продукции, соответствие которой может быть подтверждено декларацией о соответствии, и о признании утратившим силу перечня работ и услуг, подлежащих обязательной сертификации: Постановление правительства Российской Федерации от 10.02.2004 г. №72 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 13. Российская Федерация. Правительство. Вопросы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития: Постановление правительства Российской Федерации от 06.04.2004 г. №155 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 14. Российская Федерация. Правительство. О порядке разработки и утверждения административных регламентов исполнения государственных функций и административных регламентов предоставления государственных услуг: Постановление правительства Российской Федерации от 11.11.2005 г. №679 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 15. Тельнова Е. А. Совершенствование системы контроля качества лекарственных средств в РФ / Е. А. Тельнова // Hi-Med. Высокие технологии в медицине. – 2012. – №12. – С. 7–13.
 16. Российская Федерация. Росздравнадзор. Об утверждении порядка осуществления выборочного контроля лекарственных средств для медицинского применения: приказ Росздравнадзора от 07.08.2015 г. №5539 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 17. Российская Федерация. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (с изм.) [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
 18. Бреднева Н. Д. Последипломное фармацевтическое образование в России / Н. Д. Бреднева, Т. А. Угрюмова, А. С. Путинцева // Фармация. – 2013. – №4. – С. 48–50.
 19. Путинцева А. С. Разработка методического подхода к оптимизации последипломной подготовки и использования фармацевтических

- кадров: дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.03. / Путинцева Алеся Сергеевна. – Тюмень, 2016. – 220 с.
20. Путинцева А. С. Разработка методического подхода к оптимизации последипломной подготовки и использования фармацевтических кадров: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.03. / Путинцева А. С. – Тюмень, 2016. – 23 с.
21. Непрерывное фармацевтическое образование в России: становление, развитие и модернизация / Е. А. Максимкина, С. А. [и др.] // Фармация. – 2013. – №6. – С. 8–11.
22. Пальцев М. А. Проблемы развития и реформирования высшего и послевузовского медицинского и фармацевтического образования / М. А. Пальцев // Ремедиум. – 2008 – №7. – С. 6–9.
23. Российская Федерация. О высшем и послевузовском профессиональном образовании: Федеральный закон Российской Федерации от 22.08.96 г. №125-ФЗ (с изм.) [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
24. Российская Федерация. Минздрав. О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках): приказ Минздрава Российской Федерации от 16.07.1997 г. №214 [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
25. Развитие системы последипломного образования провизоров в соответствии с новыми нормативными документами / А. С. Путинцева, Н. Д. Бреднева, Т. А. Угрюмова, Н. П. Фирсенко // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – №3. – С.165–167.
26. Российская Федерация. Об образовании в Российской Федерации: Федеральный закон от 29.12.2012 г. №273-ФЗ [Электронный ресурс] // Консультант плюс. Версия Проф: Справ.-прав.-сист. – М., 2017.
27. Нариманова О. В. Качество образовательного процесса: критерии оценки и пути совершенствования / О. В. Нариманова // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2015. – №3 (10). – С. 233.

QUALITY CONTROL OF MEDICINES AND PROFESSIONAL TRAINING

T.A. Ugryumova, N.D. Bredneva, A.S. Putintseva, N.P. Firsenko

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The Federal law from 12.04.2010 №61-FZ «On circulation of medicines» has defined the requirements of a modern system of quality control of medicines, dynamically developed in the period of formation of the pharmaceutical market.

An important role in the system of quality control of drugs comply with territorial control and analytical laboratories and certification authorities (CAs) drugs. With the elaboration and adoption of a professional standard «Pharmacist», project professional standard «Pharmacist-analyst» in professional duties includes acceptance control drug quality, which requires the availability of modern knowledge, skills in this area. Training program for pharmacists-analysts at the Department of Pharmacy takes into account the historical experience of the formation and development of system of quality of medicines of Russia to form a contemporary look at the process of evaluation of the quality, safety and effectiveness of medicines and pharmaceutical products.

Keywords: quality control of medicines, territorial control and analytical laboratories, certification authorities (CAs) drugs, pharmacists-analysts, professional standard

ДУРНИШНИК ОБЫКНОВЕННЫЙ (*XANTHIUM STRUMARIUM*) – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР)

Г.Р. Бушуева, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник отдела фитохимии ФГБНУ «Все-российский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, gulnara.khab@mail.ru

Объектом настоящего обзора является дурнишник обыкновенный (*Xanthium strumarium*), широко распространенный по всему миру, который давно и успешно применяется в народной медицине многих стран. Известны результаты исследований, свидетельствующие о высоком содержании биологически активных соединений, благодаря которым извлечения из дурнишника обыкновенного проявляют значительное антиоксидантное, противоопухолевое, антибактериальное, противовирусное, противопаразитарное, нейропротекторное действие.

Ключевые слова: трава дурнишника обыкновенного, *Xanthium strumarium*, сесквитерпеновые лактоны

Лекарственные растения – важнейший источник растительного сырья в медицинской промышленности. На протяжении многих лет сотни лекарственных растений успешно применяются в народной фитотерапии. Стоит отметить, что около 80% людей из развитых стран используют традиционные лекарственные препараты растительного происхождения [1,2]. Лекарственные растения содержат огромное количество органических соединений, оказывающих определенное фармакологическое действие на организм человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лекарственные растения явля-

ются лучшим источником для получения различных лекарств. Поэтому интерес к изучению состава и механизма действия биологически активных соединений, содержащихся в лекарственных растениях, закономерен [3]. В связи с этим малоизученное растение дурнишник обыкновенный, или дурнишник зобовидный, потенциально интересен в качестве сырья для производства растительных препаратов в области онкологии.

Дурнишник обыкновенный (*Xanthium strumarium*). Семейство сложноцветные – Asteraceae Dumort. (Compositae), род Дурнишник *Xanthium* L. Род Дурнишник включает около 25 видов. Дурнишник обыкновенный растет как сорное растение по всему миру, за исключением районов Крайнего Севера. Родина растения – Европа, Азия и Северная Америка, отсюда дурнишник распространился в Африку, Австралию, Южную Америку, Индию, Китай, Индонезию и Малайзию. Растение можно встретить на влажных песчаных почвах по берегам водоемов, канав, около дорог и на пустырях. На территории РФ встречается 7 видов дурнишника. Наиболее распространенными считаются (особенно в южных районах) дурнишник обыкновенный, или дурнишник зобовидный (*X. strumarium*), и дурнишник колючий (*X. spinosum*) [4].

Ботаническое описание. Дурнишник обыкновенный, или дурнишник зобовидный, (синонимы: зобник, холерная трава,

зобатый, нетреба, дурнишник овечий, репей колкий, страхополох, йод-трава) – однолетнее растение высотой до 70 см. Стебель крепкий, ветвистый, как и листья, серовато-зеленый и коротко-шершавоволосистый. Листья очередные, черешковые, трехлопастные, по краю надрезаннозубчатые. Цветки дурнишника трубчатые мелкие, зеленоватые, в мелких корзинках (тычиночные и пестичные на одном растении), расположены пучками в пазухах листьев. Пестичные (женские) корзинки при плодах серо-зеленые, покрыты прямыми шипиками, на верхушке с двумя крупными крючковато изогнутыми шипами. Плоды – гладкие эллиптические семечки. Цветет дурнишник обыкновенный в июне-августе. Чаще всего является сорняком пропашных культур [5,6].

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ

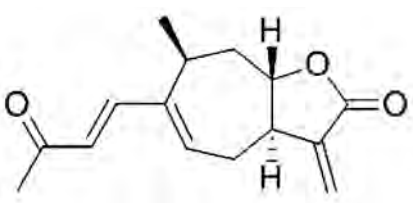
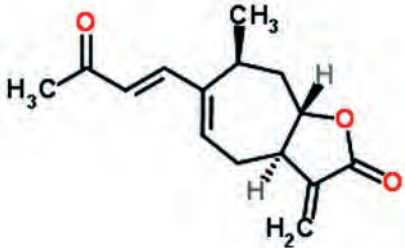
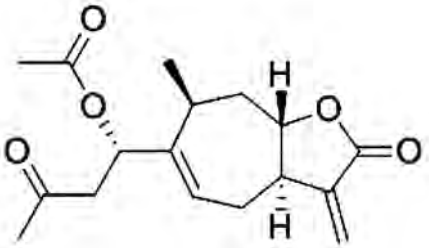
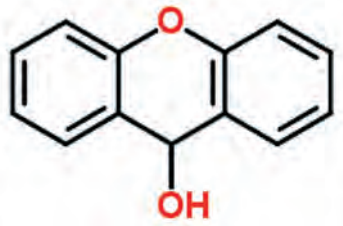
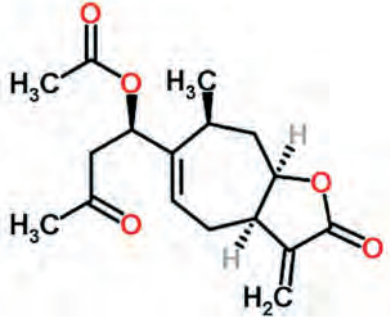
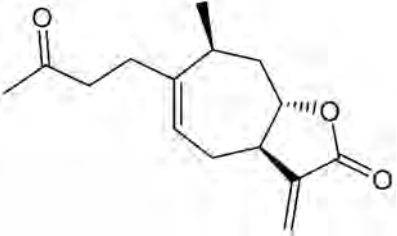
Фитохимический анализ всего растения *Xanthium strumarium* позволил установить содержание гликозида ксантострумарина, алкалоидов, флавоноидов, смол, сапонинов, дубильных веществ, каротина (α -каротин, β -каротин, γ -токоферол), витамина С, кумаринов, жирных масел, каротиноидов, фенолкарбоновых кислот, дубильных веществ, фосфо- и галактолипидов, полисахаридов, стероидов (кампестрин, β -ситостерин, стигмастерин), эфирного масла, свободных аминокислот (глутаминовая кислота, глицин, аланин, треонин, аргинин, пролин, валин, изолейцин и метионин) [7,8,9]. Во всех частях растения содержится большое количество органически связанного йода [8]. Наиболее важными химическими компонентами *Xanthium strumarium* являются тиазолидиндионы, фенольные соединения и фенолкарбоновые кислоты (ононин, формонетин, хлорогеновая и феруловая кислота, а также их производные: 3,5-ди-О-кофеилхинная кислота, 1-О-кофеилхинная кислота, 3-О-ко-

феилхинная кислота, 4-О-кофеилхинная кислота, 1,4-О-дикофеилхинная кислота, 1,5-О-дикофеилхинная кислота, 1,3,5-О-трикофеилхинная кислота, 3,4,5-О-трикофеилхинная кислота) [10,11], а также изопреноиды (струмастерол, β -ситостерол, α -амирин, гексадекановая кислота) [12] и монотерпеновые лактоны. Комплекс биологически активных сесквитерпеновых лактонов из дурнишника получил общее название ксантаноиды, среди которых наиболее известны и хорошо изучены такие соединения, как ксантанол, изоксантанол, ксантантин, ксантумин, дезацетоксиксантумин, ксантоксин, ксантинин, ксантуманол, ксантинозин, томентозин, эпиксантанол [7,18,19]. Дурнишник содержит также каурановые дитерпены и их производные, гликозиды, производные мевалоновой кислоты, имеющие тетрациклическую структуру, и тритерпеновые сапонины [12,14,15]. Из этилацетатной фракции метанольного экстракта дурнишника корейским ученым (Yoon H.N. с соавторами), помимо вышеперечисленных соединений, удалось выделить и идентифицировать такие соединения, как протокатеховая кислота, цитидин, патулетин-3-глюкуронид, кверцетин-3-О-глюкуронид [16], ученым из Индии – ксантиазон [17].

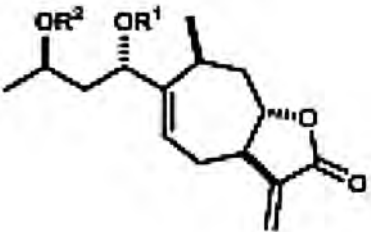
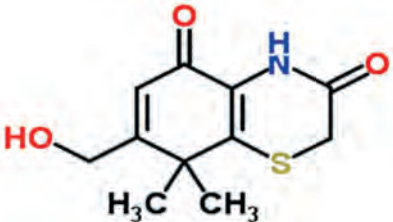
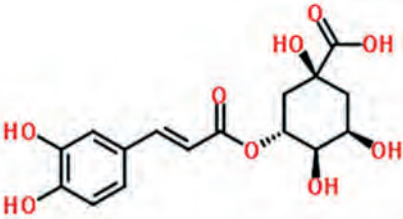
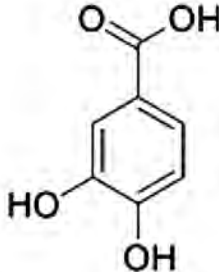
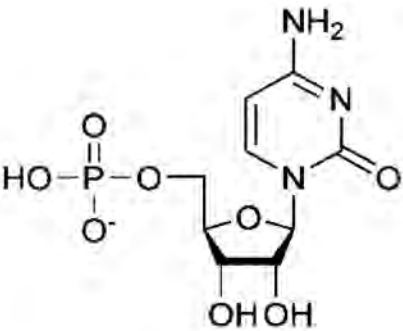
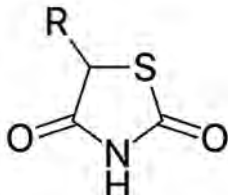
Структурные формулы основных биологически активных соединений представлены в табл. 1.

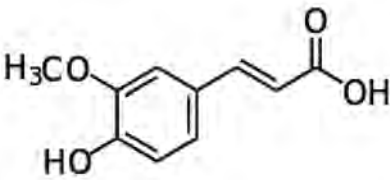
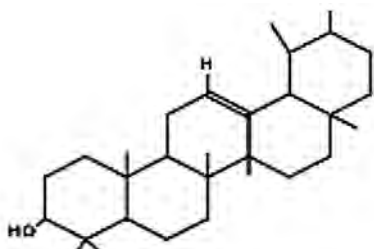
Салех Кассим Аль-Гифри в своей диссертационной работе изучил качественный и количественный состав фенольных соединений травы дурнишника обыкновенного (флора Центральной России), среди которых было идентифицировано 12 веществ фенольной природы (дигидрокумарин, 7-метоксикумарин, кумарин; галловая кислота, 3 оксикоричные кислоты: хлорогеновая, кофейная, феруловая; флавоноиды: рутин, кверцетин, дигидрокверцетин, лютеолин 7-глюкозид, апигенин) [20]. Такое разнообразие фенольных соединений с широким спектром фармакологической

СТРУКТУРНЫЕ ФОРМУЛЫ НЕКОТОРЫХ БАВ *XANTHIUM STRUMARIUM*

№	Химическое соединение	Формула
1	Ксантатин	
2	8-эпиксантатин и 4-эпиксантатин	
3	Ксантинин	
4	Ксантанол или ксантгидрол	
5	Ксантумин	
6	Ксантинозин	

Продолжение таблицы 1

№	Химическое соединение	Формула
7	Эпиксантабол	
8	Ксантиазон	
9	Хлорогеновая кислота и ее производные (3,5-ди-О-кофеилхинная кислота, 1-О-кофеилхинная кислота и т. д.) (КХК)	
10	Протокатеховая кислота	
11	Цитидин	
12	Тиазолидиндионы	

№	Химическое соединение	Формула
13	Феруловая кислота	
14	α -амирин	

активности определяет перспективу применения дурнишника обыкновенного в медицине.

Совместная работа ученых из Ирана и Италии (Javad Sharifi-Rad и др.) по изучению эфирного масла из листьев и стеблей дурнишника обыкновенного методом ГХ-МС показала богатый состав эфирного масла. Исследования проводились на растениях, произрастающих на территории Ирана, всего было идентифицировано 34 соединения, основными компонентами которых являются цис- β -гваян (34,2%), лимонен (20,3%), борнеол (11,6%), борнилацетат (4,5%), β -кубилен (3,8%), сабинен (3,6%), фитол (3,1%), β -селинен (2,8%), камфен (2,2%), α -куббен (2,4%), β -кариофиллен (1,9%), α -пинен (1,8%) и ксантинин (1,04%). Антибактериальный и противогрибковый скрининг показал, что эфирное масло значительно ингибирует рост *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и *Aspergillus niger* [21,22]. Салех Кассим Аль-Гифри идентифицировал 39 компонентов в масле дурнишника обыкновенного (флора Центральной России), преобладающими компонентами которого являются гексо-оксифарнезил ацетон (2-пентадеканон,6,10,14-триметил), спатуленол [20], а ученые из Бразилии обнаружили 24

компонента в эфирном масле, среди которых превалировал β -гваян [23]. Полученные данные доказывают, что качественный и количественный составы эфирного масла могут быть обусловлены как генетическими, так и экологическими факторами.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА

Дурнишник обыкновенный уже давно используется в традиционной китайской медицине. Терапевтический эффект дурнишника обусловлен сложным химическим составом биологически активных веществ. В народной медицине сырьем являются как трава, так и корень, которые применяются при аллергическом рините, синусите, рините, ревматизме, артрите, люмбаго и зуде [24,25].

В литературе встречаются данные о том, что экстракты из разных частей дурнишника обыкновенного обладают противогрибковым и антилейшманиальным [26], противовоспалительным [27], антитрипаносомальным [28], гипогликемическим [29], антигельминтным [30], противоязвенным [31], диуретическим [32] и противоопухолевым [33,34] действием.

В научной литературе имеются данные о бактериостатическом, фунгистатическом и противоопухолевом эффекте дурнишника, что обусловлено его воздействием на иммунную систему [35–39]. Также установлено, что трава дурнишника обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием [40]. Это связано с тем, что дурнишник обыкновенный является ингибитором продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и оксида азота, а также ингибирует синтетазу оксида азота (NOS) и простагландин-синтетазу (PGE-2) и фактор некроза опухоли (ФНО-α) [41–43]. Т. Хан и др. в своих исследованиях на мышах показали, что н-бутанольная фракция этанольного экстракта дурнишника обладает мощным обезболивающим эффектом, который, вероятно, опосредуется его противовоспалительной активностью [44].

Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что экстракт, полученный в фазу цветения из травы дурнишника обыкновенного, является мощным ингибитором роста холерного вибриона в сравнении с антибиотиками, используемыми в контроле. Данный эффект связан с группой сесквитерпеновых лактонов, в частности с ксантином [45]. По мнению японских ученых, сесквитерпеновые лактоны обуславливают значительную активность травы дурнишника в отношении штаммов золотистого стафилококка по сравнению с метициллином [46]. Аналогичный эффект наблюдался также в отношении штаммов *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* и *Mycobacterium tuberculosis* [46,47]. Tripathi с соавторами [39] показали в своих исследованиях, что пыльца листьев дурнишника обладает фунгицидным действием в отношении *Colletotrichum capsici*, *Curvularia Lunata* и *Helminthosporium oryzae*, а Późniejsze-этанольный экстракт подавляет рост *Candida Albicans*, *Candida glabrata* и *Aspergillus fumigatus* [48]. Кроме того, было

установлено, что водный экстракт дурнишника обладает противовирусной активностью – защищает Т-лимфобластные клетки МТ-2 от цитопатического эффекта вируса ВИЧ. Механизм этого действия основан на затруднении проникновения вируса в клетку [49].

Экспериментальные исследования показали, что метанольный экстракт дурнишника обыкновенного оказывает более эффективное бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии *Helicobacter pylori*, чем антибиотики, применяемые при лечении язвенной болезни и рака желудка [33,50]. Противоязвенную активность метанольного экстракта связывают с наличием в траве дурнишника флавоноидов и ксантолидинов.

Экстракты дурнишника также проявляют антипаразитарное действие. Сесквитерпеновые лактоны в экстрактах дурнишника тормозили рост *Leishmania infantum*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *L. donovani* и *L. amazonensis* [51].

Согласно литературным данным, водно-спиртовые экстракты (65%) дурнишника обыкновенного проявляют более сильное мочегонное действие по сравнению с фуросемидом, в то же время увеличивают экскрецию натрия и калия из организма [52].

Ранее было упомянуто, что фитохимическое исследование этилацетатной фракции метанольного экстракта дурнишника обыкновенного привело к выделению семи производных кофеилхинной кислоты (КХК). Китайские ученые во главе с Seung Hwan Hwang подвергли скринингу данные соединения на ингибирование α-глюкозидазы, белкового тирозина, фосфатазы 1β (PTP1β) и абсорбции радикалов ABTS+ с использованием анализов *in vitro*. Из всех соединений, производных КХК, была выделена метил-3,5-ди-кофеилхинная кислота, которая и проявляла значительную ингибирующую активность против α-глюкозидазы (18,42 мкМ), PTP1β (1,88 мкМ), AGEs (82,79 мкМ) и ABTS + (6,03 мкМ), тем самым предполагается, что метил-3,5-ди-кофеилхинная кислота

отвечает за антидиабетическое действие *X. strumarium* [53].

Фенольные соединения в экстракте дурнишника обыкновенного, такие как катехин, эпикатехин и кофейная кислота, оказывают нейротропную активность зернистых клеток мозга, защищая их от апоптоза, индуцированного высоким уровнем глутамата, ингибируя рецепторы N-метил-D-аспартат (NMDA), вызывающие гибель нейронов [54]. Фенольные соединения, присутствующие в дурнишнике, вероятно, ингибируют ядерный фактор κB (NF- κB), инициирующий образование цитокинов, факторов роста, гормонов, канцерогенов и регулирующий экспрессию множества генов. Известно, что лекарственные формы дурнишника обыкновенного ингибируют один из этапов сигнального пути NF- κB [55, 56]. Согласно Roussakis, экстракт травы ингибирует полимеризацию тубулина, что впоследствии ведет к нарушению пролиферации и гибели клеток опухоли [38].

Ряд исследований показали, что экстракты дурнишника обыкновенного (метанольный, этанольный, дихлорметановый и хлороформный) проявляют *in vitro* цитотоксическую активность. Было доказано, что максимальное противораковое действие оказывают гексановые и хлороформные экстракты, полученные из листьев и цветков дурнишника обыкновенного, а экстракт, полученный из стеблей, показал наименьшую активность. По сообщениям, 50% этанольный экстракт из листьев растения также проявляет активность в отношении трипаносом. Биологическая оценка метанольного и дихлорметанового экстрактов из листьев *X. strumarium* показала наличие биоактивных соединений в обоих экстрактах. После тестирования фракций из экстрактов на биологическую активность было доказано, что основным действующим компонентом является ксантатин. Присутствие ксантата у дурнишника обыкновенного сообщалось различными авторами. Ксантатин показывает противораковую

активность в пробирке в отношении клеток толстой кишки человека (WiDr клетки), молочной железы (MDA-MB-231), раковых клеток [57]. В других исследованиях ксантатин показал бактерицидную и фунгицидную активность благодаря наличию в его химической структуре метил- γ -лактона [48]. Кроме того, 8-эпиксантатин и 8-эпи-ксантатин эпоксид, которые являются эписмерами ксантата, служат ингибиторами роста насекомых, как показали японцы в своих исследованиях на дрозофилах [58]. Ксантатин ингибирует циклооксигеназу и 5-липоксигеназу, которые являются известными медиаторами воспаления, проявляя, таким образом, противовоспалительную активность, также проявляет способность ингибировать фермент фарнезил-трансферазу, специфически блокируя пролиферацию Ras-зависимых белков, и тем самым меняет расположение фермента в клеточной мембране. Хорошо известен тот факт, что сесквитерпеновые лактоны, имеющие в своей структуре метил- γ -лактон, способны индуцировать апоптоз в разных клетках. Механизм противоопухолевого действия сесквитерпеновых лактонов связывают с наличием в их структуре двух алкилирующих функциональных групп: ненасыщенного лактона и α - β -ненасыщенной кетонной или эпоксидной группы [59]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день ингибиторы фарнезил-трансферазы являются одной из главных стратегий в борьбе против рака [41,60].

В официальной медицине дурнишник обыкновенный применения не нашел. Исключением служит лишь румынский препарат «Адено-стоп», изготавливаемый из травы дурнишника и выступающий в качестве корректора уродинамики и средства, влияющего на обмен веществ в предстательной железе [61]. В Китае данное растение известно достаточно давно, включено в государственную фармакопею и входит в состав комплексных лекарственных препаратов. Примером такого сочетания

является препарат Xanthium Formula (Canger San Cangerzi or San), используемый при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, в составе которого дурнишник обыкновенный, дягиль лекарственный и магнолия. Жидкий экстракт травы дурнишника обыкновенного в дозе 5–60 капель используется для лечения многих заболеваний [62]. В Соединенных Штатах в последние годы было запатентовано несколько препаратов, содержащих отдельные фракции биологически активных веществ дурнишника обыкновенного [63–65]. В 1975 г. Тернер и Крейг [65] запатентовали способ выделения кофейной кислоты из травы дурнишника обыкновенного, оказывающей гипогликемическое действие. В 1991 г. Чжан и Жанг [64] запатентовали способ получения эфирного масла дурнишника, используемого в иммунотерапии для лечения аллергических реакций. В 2002 г. было запатентовано лекарственное средство Huodan Biyan, включающее в себя экстракт плодов дурнишника и используемое в традиционной китайской медицине для лечения воспалительных синуситов [63].

Представленный выше обзор литературы показывает, что дурнишник обыкновенный имеет богатый химический состав и обладает разнонаправленным фармакологическим действием. Наличие в траве дурнишника обыкновенного сесквитерпеновых лактонов позволяет рассматривать этот вид растительного сырья как перспективный источник новых препаратов в области онкологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sharifi-Rad J., Hoseini-Alfatemi S. M., Sharifi-Rad M., Miri A., Sharifi-Rad M. *Phytochemical screening and antibacterial activity of Prosopis farcta different parts extracts against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* // *Minerva Biotechnol.* 2014, 26, 287–293.
2. Rad J. S., Alfatemi M. H., Rad M. S., Sen D. J. *Phytochemical and antimicrobial evaluation of the essential oils and antioxidant activity of aqueous extracts from flower and stem of Sinapis arvensis L.* // *Am. J. Advan. Drug. Deliv.* 2013, 1, 001–010.
3. Sucheta Gaikwad, Rasika Torane, Kavita Mundhe (2016). *Preliminary screening and comparative evaluation of antioxidant potential of medicinally important plant Xanthium strumarium L.* // *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5 (2): 141–144.
4. Смольянинова Л. А. Род 1507. Дурнишник – *Xanthium* // *Флора СССР. В 30 т. / Начато при руководстве и под главной редакцией акад. В. Л. Комарова; ред. тома Б. К. Шишкин. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1959. – Т. XXV. – С. 521–530.*
5. Губанов И. А. и др. *Xanthium strumarium L. – Дурнишник обыкновенный* // *Иллюстрированный определитель растений Средней России. В 3 т. – М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2004. – Т. 3. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). – С. 508.*
6. *Флора СССР: в 30 т. / Начато при рук. и под гл. ред. В. Л. Комарова. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1959. – Т. XXV / ред. тома Б. К. Шишкин. – С. 524–525.*
7. Шупинская М. Д. *Фармакогнозия. – Л., 1970.*
8. Горяев М. И., Шарипова Ф. С. *Растения, обладающие противоопухолевой активностью* / М. И. Горяев, Ф. С. Шарипова. – Алма-Ата: АН КазССР, 1983.
9. Bhogaonkar P. Y. and Ahmad S. A. *Pharmacognostic studies on Xanthium strumarium L. – a folk unani medicinal herb* // *Bioscience Discovery*, 3 (1):101–106, Jan. 2012.
10. Qin L., Hana T., Lib H., Zhanga Q., Zhenga H. A. *New thiazinedione from Xanthium strumarium* // *Fitoterapia.* 2006, 77, 245–246.
11. Bisht N. P. S., Sing, R. *Chemical investigation of the leaves of Xanthium strumarium L.* // *J. Indian Chem. Soc.* 1977, 54, 797–798.

12. Yadava R. N., Jharbade J. Novel biologically active triterpenoid saponin from the leaves of *Xanthium strumarium* L. // *Asian J. Chem.* 2007, 19, 1224–1230.
13. Mandeep Kaur, Anjoo Kamboj, Aarti Rathour and Ajay Kumar Saluja (2015). Isolation and Characterization of Constituents from the Leaves of *Xanthium strumarium* and their Evaluation for Antioxidant and Antimicrobial Potential // *J. Natural Products Chemistry & Research*. Vol. 3. 168.
14. Bruneton J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. – London, 1995.
15. Hanson J. R. *Nat. Prod. Rep.* 2004.
16. Yoon H. N., Lee M. Y., Kim J. K., Suh H. W., Lim S. S. Aldose reductase inhibitory compounds from *Xanthium strumarium* // *Arch. Pharm. Res.* 2013, 36, 1090–1095.
17. Piacente S., Pizza C., Tommasi N. D. and Simone F. D. Sesquiterpene and diterpene glycosides from *Xanthium spinosum* // *Phytochemistry* 41 (5), 1357–1360 (1996).
18. McMillan C. Systematic implications of the sesquiterpene lactones in the «strumarium» morphological complex (*Xanthium strumarium*, *Asteraceae*) of Europe, Asia and Africa // *Biochem. Syst. Ecol.* – 1975. – Vol. 2.
19. Marco J. Al. Xanthanolides from *Xanthium*: Absolute configuration of xanthanol, isoxanthanol and their C-4 epimers. *Phytochemistry*. – 1993. – Vol. 34.
20. Салех Кассим Аль-Гифри. Фармакогностическое изучение растений рода дурнишник: Автореф. дисс. фарм. наук. – Курск, 2010. – 10 с.
21. Esmaeili A., Rustaiyan A., Akbari M. T., Moazami N., Masoudi S., Amiri H. Composition of the essential oils of *Xanthium strumarium* L. and *Cetaurea solstitialis* L. from Iran // *J. Essent. Oil Res.* 2006, 18, 427–429.
22. Javad Sharifi-Rad, Seyedeh Mahsan Hoseini-Alfatemi, Majid Sharifi-Rad, Mehdi Sharifi-Rad, Marcello Iriti, Marzieh Sharifi-Rad, Razieh Sharifi-Rad and Sara Raeisi. Phytochemical Compositions and Biological Activities of Essential Oil from *Xanthium strumarium* L. // *J. Molecules* 2015, 20, 7034–7047.
23. Scherer R., Wagner R., Meireles M. A. A., Godoy H. T., Duarte M. C. T., Filho J. T. Biological activity and chemical composition of hydro-distilled and supercritical extracts of *Xanthium strumarium* L. leaves // *J. Essent. Oil Res.* 2010, 22, 424–429.
24. Wolski T., Zwolan W. Rzepień pospolity – chwast o właściwościach leczniczych // *Wiad Ziel.* 2002; 44 (11):20.
25. Zwolan W., Wolski T., Madej J. et al. Chromatographic analysis of phenolic acids present in vegetative and generative parts of *Xanthium strumarium* L. // *Herba Pol.* 2004. 3/4:23–29.
26. Lavault M., Landreau A., Larcher G., Bouchara J. P., Pagniez F., Pape P. L., Richomme P. Anti-leishmanial and antifungal activities oxanthanolides isolated from *Xanthium macrocarpum* // *Fitoterapia*, 2005, 76, 363–366.
27. Anjoo K., Kumar S. A. Phytopharmacological review of *Xanthium strumarium* L. (Cocklebur) // *J. Pharm. Pract. Res.* 2010, 4, 129–139.
28. Talakal T. S., Dwivedi S. K., Sharma S. R. In vitro and in vivo antitrypanosomal activity of *Xanthium strumarium* leaves // *J. Ethnopharmacol.* 1995, 49, 14–15.
29. Hsu F. L., Chen Y. C., Cheng J. T. Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats // *Planta Med.* 2000, 66, 228–230.
30. Sharma S. R., Singh D., Khan F. A., Swarnkar C. P., Bhagwan P. S. K. Anthelmintic activity of *Xanthium strumarium* against *Haemonchus contortus* infection in sheep // *Indian J. Anim. Sci.* 2003, 73, 342–344.
31. Favier L. S., Marha A. O. M., Wendel G. H., Borkowski E. J., Giordano O. S., Pelzer L., Tonn C. E. Anti-ulcerogenic activity of xanthanolide sesquiterpenes from *Xanthium cavanillesii* in rats // *J. Ethnopharmacol.* 2005, 100, 260–267.
32. Nieves J. L., Padilla L., Del Carmen M., Rodriguez H. R., Simyn G. G., Freixas G. L. C. Efecto diuretico del *Xanthium strumarium* L.

- (Guizazo de Caballo) // *Rev. Cubana. Plant Med.* 1999, 1, 22–25.
33. Nairman F., Eftekhar F., Habibi Z. et al. Anti-Helicobacter pylori activities of six Iranian plants // *J. Ethnopharmacol.* 2004; 9 (2):146–51.
 34. Murillo-Alvarez J. I., Encarnación D. R., Franzblau S. G. et al. Antimicrobial and cytotoxic activity of some medicinal plants from Baja California Sur (Mexico) // *Pharm. Biol.* 2001; 39 (6):445–449.
 35. Kim Y. S., Kim J. S., Park S. H. et al. Two cytotoxic sesquiterpene lactones from the leaves of *Xanthium strumarium* and their in vitro inhibitory activity on farnesyltransferase // *Planta Med.* 2003; 69:375–377.
 36. Aggarwal B. B., Seti G., Nair A. et al. Nuclear factor – kB: a holly grail in cancer prevention and therapy // *Current Signal Transduction Therapy.* 2006; 1:25–52.
 37. Moon E. Y., Park S. Y., Ahn M. J. Immunomodulating activities of water extract from *Xanthium strumarium* (II): Immunomodulating effects of the water layer after treated with chloroform // *Arch. Pharm. Res.* 1991; 14:217–224.
 38. Roussakis C., Chinou I., Vayas C. et al. Cytotoxic activity of xanthatin and the crude extracts of *Xanthium strumarium* // *Planta Med.* 1994; 60:473–474.
 39. Tripathi R. N., Dubey N. K., Dixit S. N. Fungitoxicity of pollen grains with special reference to *Xanthium strumarium* (Compositae) // *Grana.* 1985; 24 (1):61–63.
 40. Sucheta Gaikwad, Rasika Torane, Kavita Munde (2016). Preliminary screening and comparative evaluation of antioxidant potential of medicinally important plant *Xanthium strumarium* L. // *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*; 5 (2):141–144.
 41. Kim I. T., Park Y. M., Won J. H. et al. Methanol extract of *Xanthium strumarium* L. possesses anti-inflammatory and anti-nociceptive activities // *Biol. Pharm. Bull.*, 2005; 28:94–100.
 42. Cai Y., Qiong L., Mey S. et al. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anti-cancer // *Life Sci.* 2004, 74:2157–84.
 43. Kang G. D., Yun C., Lee H. S. et al. Screening and comparison of antioxidant activity of solvent extracts of herbal medicines used in Korea // *J. Ethnopharmacol.* 2003; 87:231–236.
 44. Han T., Li H. L., Zhang Q. Y., Zheng H. C., Qin L. P. New thiazinediones and other components from *Xanthium strumarium* L. // *Chem. Nat. Comp.*, 42 (5); 2006, 567–570.
 45. Lae H. J. Inhibition of nitric oxide synthesis by 8-epi-xanthatin in PLS-activated macrophages // *Yakhak Hoechi.* 1998; 42:540–4.
 46. Sato Y., Oketani H., Yamada T. et al. A xanthanolide with potent antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Pharm. Pharmacol.* 1997; 49:1042–44.
 47. Coelho de Souza G., Haas A. P. S., von Poser G. L. et al. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil // *J. Ethnopharmacol.* 2004; 90:135–143.
 48. Pinel B., Landreau A., Seraphin D. et al. Synthesis of reduced xanthatin derivatives and in vitro evaluation of their antifungal activity // *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* 2005; 20:575–579.
 49. Wang Y. C., Huang T. L. Screening of anti-Helicobacter pylori herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2005; 43 (2):295–300.
 50. Li Y., Xu C., Zhang Q. et al. In vitro anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines uses to treat ulcer diseases // *J. Ethnopharmacol.* 2005; 98 (3):329–33.
 51. Rocha L. G., Almeida J. R. G. S., Macedo R. O. et al. A review of natural products with antileishmanial activity // *Phytomed.* 2005; 12 (6):514–535.
 52. Kupiecki F. P., Ogzewalla C. D., Schell F. M. Isolation and characterization of a hypoglycemic compound from *Xanthium strumarium* // *J. Pharm. Sci.* 1974; 63:1166–1167.
 53. Seung Hwan Hwang, Zhiqiang Wang, Ha Na Yoon and Soon Sung Lim (2016). *Xanthium strumarium* as an Inhibitor of α -Glucosidase, Protein Tyrosine Phosphatase 1 β , Protein Glycation

- and ABTS+ for Diabetic and Its Complication // *J. Molecules*. 21.1241.
54. Sucher N. J. *Insights from molecular investigations of traditional Chinese herbal stroke medicines (2006): Implications for neuroprotective epilepsy therapy // Epilepsy Behav.*; 8 (2):350–362.
55. Balachandran P., Govindarajan R. *Cancer – an ayurvedic perspective // Pharm. Res.* 2005; 51 (1):19–30.
56. Graham J. G., Quinn M. L., Fabricant D. S. et al. *Plants used against cancer – an extension of the work of Jonathan Hartwell // J. Ethnopharmacol.* 2000; 73 (3):347–377.
57. Ramirez-Erosa I., Huang Y., Hickie R. A., Sutherland R. G., Barl B. (2007). *Xanthatin and xanthinosin from the burs of Xanthium strumarium L. as potential anticancer agents // Can. J. Physiol. Pharmacol.* 85: 1160–1172.
58. Kawazu K., Nakajima S., Ariwa M. *Xanthatin and 8-epi-xanthatin as insect development inhibitors from Xanthium candense Mill. // Experientia*, 1979; 35:1294–1295.
59. Харкевич Д. А. *Фармакология*. – М. 1999.
60. Menon G. S., Kuchroo K., Dasgupta D. *Interaction of microtubules with active principles of Xanthium strumarium // Phys. Chem. Phys. Med. NMR.* 2001; 33 (2):153–162.
61. <http://medportal.su>.
62. Dharmananda S. *Appendix: Xanthium in traditional and modern Chinese medical practice.* <http://www.itmonline.org/arts/xanthium.html>
63. Mengjun Y. *Nano Medicine 'Huodan Biyan' nad its preparing process. United States Patent. Number: CN 1368349.*
64. Zhang Y., Zhang J. *Preparation method of Xanthium sibiricum volatile oil pharmaceutical. United States Patent. Number: CN 1053364.*
65. Turner C. E., Craig J. C. *Hypoglycemic compound and method of preparing. United States Patent. Number: US 3922263.*

THE XANTHIUM STRUMARIUM – A PERSPECTIVE SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS (OVERVIEW)

G.R. Bushueva

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

The object of this review is the common cocklebur (Xanthium strumarium), widely distributed throughout the world, which has long been successfully used in folk medicine in many countries. The results of studies showing high content of biologically active compounds due to which extracts from common cocklebur do exhibit significant antioxidant, antitumor, antibacterial, antiviral, antiparasitic, neuroprotective effects are known.

Keywords: common cocklebur herb, Xanthium strumarium, sesquiterpene lactones

УДК 615.11:615.12(571.14)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ СМЕСЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РОССИИ И ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН (ОБЗОР)

Г.Н. Ковальская, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» (ИГМАПО) МЗ РФ, г. Иркутск

Е.Н. Михалевич, ассистент кафедры фармации ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» (ИГМАПО) МЗ РФ, г. Иркутск

Показаны принципиальные отличия подходов к организации экстемпорального изготовления инфузионных смесей лекарственных препаратов в медицинских организациях России и развитых стран. Установлено, что действующая в РФ схема экстемпорального изготовления инфузионных смесей включает комплекс проблем, требующих решения (совершенствование правовой, материально-технической базы и т. д.). Показано, что в развитых странах (США, страны Евросоюза) данная проблема была решена путем внедрения системы единичных доз и системы подготовки препаратов для парентерального применения, а также освещены основные направления, по которым осуществлялось внедрение централизованных программ.

Ключевые слова: экстемпоральное изготовление, инфузионные смеси, медицинская организация

Оказание фармацевтической помощи, ориентированной на пациента, сопровождается всеми необходимыми функциями: консультирование, предоставление информации по лекарственным препаратам (ЛП), мониторинг лекарственной терапии, а также технические аспекты по предоставлению специалистами фармацевтических услуг, включая

регулирование обеспечения качественными, эффективными и безопасными ЛП. Фармацевтические специалисты, работающие в медицинских организациях (МО), оказывающих помощь пациентам в стационарных условиях, могут внести значительный вклад в ведение рациональной фармакотерапии совместно с медицинскими специалистами.

Уровень развития фармации играет важную роль в повышении эффективности лечебного процесса. Особое значение имеет возможность участия специалистов аптеки МО в таких вариантах терапии, как, например, комбинированная инъекционная и инфузионная фармакотерапия. Значимость данного процесса определяется особенностями изготовления комбинаций ЛП для парентерального применения.

Анализ научных источников показывает принципиальные отличия в подходах к организации комплекса комбинированной инъекционной фармакотерапии в РФ и странах Евросоюза, США.

Российский вариант проведения комбинированной инфузионной фармакотерапии характеризуется вспомогательной ролью фармацевтического персонала – как правило, это консультирование по вопросам совместимости компонентов инфузионных смесей. Основные функции по изготовлению комбинаций ЛП для стационарных пациентов выполняет

средний медицинский персонал непосредственно в отделениях. Такой вариант является исторически сложившимся, не менялся на протяжении десятилетий и в настоящее время не может обеспечить эффективность, безопасность и качество лекарственной терапии по ряду причин.

Основной показатель качества инфузионных смесей ЛП – стерильность, которая обеспечивается соблюдением правил асептики при их изготовлении, учитывая, что финишной стерилизации они не подвергаются. Необходимость совершенствования действующей системы экстемпорального изготовления инфузионных смесей ЛП объясняется рядом причин.

1. Наличие вопросов, требующих правового решения. По сути, изготовление инфузионных смесей – это смешивание различных лекарственных форм в одном флаконе или контейнере. Ранее подобные действия подпадали под определение ст. 17 Федерального закон от 22 июня 1998 г. «О лекарственных средствах», которое гласило: «Изготовление ЛП в аптечном учреждении включает все виды приготовления, смешения, переливания лекарственных форм, в т. ч. разливание по емкостям, и относится к фармацевтической деятельности». Действующий в настоящее время Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и другие нормативно-правовые акты, к сожалению, не дают четкого определения понятия «изготовление ЛП». В то же время в отечественных руководствах по сестринским манипуляциям и квалификационных документах не обозначены обязанности медицинских сестер по смешиванию различных ЛП согласно рецепту врача, а также непосредственно технология изготовления инфузионных смесей.

2. Отсутствие условий, обеспечивающих надлежащую технологию изготовления инфузионных смесей ЛП и гарантирующих выпуск качественной продукции. На сегодняшний день инфузионные смеси изготавливаются медицин-

скими сестрами либо в процедурном кабинете, либо непосредственно у постели больного. Изготовление осуществляется в условиях, не гарантирующих стерильность и стабильность готовой смеси ЛП, без соблюдения правил фармацевтической технологии, без анализа состава на совместимость компонентов. При этом не изучается стабильность назначаемых комбинаций, не проводится контроль их качества; в условиях отделений не всегда соблюдаются надлежащие условия хранения.

3. Необходимость совершенствования материально-технической базы производственных аптек МО. Приказ Минздрава РФ от 21 октября 1997 г. №309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» содержит рекомендации, не соответствующие современным требованиям к обеспечению качества лекарственных средств (отсутствуют требования к содержанию в воздухе частиц, рекомендуются к использованию материалы, являющиеся источником механических загрязнений, – например, ветошь). Современный асептический блок должен оборудоваться системами очистки воздуха, устройствами с ламинарной подачей стерильного воздуха для изготовления инфузионных смесей, не подлежащих финишной стерилизации [1].

В то же время целесообразность постепенного перехода в первую очередь больничных и межбольничных аптек на работу по стандарту GMP обсуждается в научной среде достаточно давно. Так, Б.Л. Молдавером было предложено введение в НД нового раздела «Дополнительные требования к аптекам, работающим в соответствии с требованиями GMP». В этом разделе должны быть приведены основные требования GMP, касающиеся устройства, расположения и использования «чистых» помещений соответствующих классов чистоты, обеспечения помещений очищенным воздухом, более жестких режимов уборки, мойки и дезинфекции помещений и оборудования, осуществления мероприятий по снижению

до минимума риска микробной контаминации стерильных растворов и т. д.

Комплекс проблем, связанных с действующей системой организации экстермпорального изготовления инфузионных смесей ЛП в МО, наглядно демонстрирует необходимость ее совершенствования.

Подобные проблемы возникают на определенном этапе развития системы здравоохранения практически в любом развитом и развивающемся государстве. Опыт зарубежных стран показывает не только необходимость, но и возможность решения данной проблемы путем активного внедрения системы единичных доз и перевода любого изготовления из отделений МО в больничную аптеку.

1. В первую очередь законодательно закреплено понятие изготовления, и, как правило, оно включает любые манипуляции с ЛП (в том числе разведение, разбавление ЛП). Например, в законе о лекарственных средствах Германии прописано, что все виды приготовления, смешения, переливания, включая разливание по емкостям, а также оформление ЛП относятся к деятельности по изготовлению лекарств; также указывается, что только фармацевтическому персоналу, имеющему специальный допуск, разрешается приготовление инфузионных смесей. Инфузионная смесь поступает в готовом виде в отделение, и медицинской сестрой осуществляется только введение ее пациенту. Подобная схема проведения комбинированной инфузионной терапии действует во многих странах Евросоюза, а также в США.

В США существует градация инъекционных ЛП по уровню риска – *ЛП низкого, среднего и высокого риска*.

ЛП низкого уровня риска, как правило, изготавливаются из стерильных ингредиентов с использованием стерильного оборудования. Одним из примеров препаратов низкого риска является растворение или разбавление стерильного ЛП во флаконе или контейнере для инъекций в пределах ламинарного потока

воздуха. Чаще всего инфузионные смеси, назначаемые пациентам госпиталя, относятся к препаратам низкого риска, так как состоят из стерильных компонентов (за некоторым исключением).

Инъекционные препараты среднего уровня риска включают те формы, которые изготавливаются из нескольких стерильных ингредиентов. Они также включают ЛП, которые требуют сложных асептических манипуляций (например, несколько этапов изготовления), или ЛП, для приготовления которых требуются значительные временные затраты. Типичный пример таких препаратов – препараты для парентерального питания. Комбинированные инъекционные смеси, в состав которых входят три стерильных компонента и более, также относятся к препаратам среднего уровня риска.

Инъекционные препараты высокой степени риска, как правило, подвержены риску микробной контаминации, а потому подлежат обязательной финишной стерилизации. В эту группу включают препараты, изготавливаемые из нестерильных компонентов.

Некоторые многокомпонентные инфузионные смеси, а также препараты для парентерального питания пациентов относят к препаратам высокого риска. Эти лекарства имеют достаточно узкий диапазон использования.

2. Часто назначаемые врачом комбинации инфузионных ЛП могут быть основой для разработки инфузионных смесей и изготовления их в условиях госпитальной аптеки из ЛП промышленного производства.

Пример. Иринотекан в сочетании с 5-фторурацилом и левофолином широко используется в европейских клиниках в качестве первой линии терапии некоторых онкологических заболеваний. Особенностью данной схемы лечения является то, что левофолинат кальция, как и иринотекан, должны быть введены до инфузии 5-фторурацила. Таким образом, совместное применение этих ЛП в одной инфузии могло бы быть преимуществом после

изучения стабильности инфузионной смеси. Такое исследование было проведено в 2011 г. в одной из клиник Франции. Исследование показало стабильность смеси данных ЛП в растворах глюкозы и натрия хлорида в течение как минимум 96 часов в защищенном от света месте. Такая комбинация на сегодняшний день с успехом применяется в фармакотерапии онкозаболеваний [3].

Подобные исследования проводятся не только для комбинаций ЛП в виде одной инфузии, но и для инфузий, состоящих из ЛП и растворителя (инфузия неларабина в 0,9% растворе натрия хлорида остается стабильной в течение 4 недель – исследования, проведенные в Германии в 2010 г.) [4].

Исследования в данном направлении реализуются при поддержке Европейской ассоциации госпитальной фармации.

3. Наличие систем централизованного обеспечения пациентов госпиталей ЛП для внутривенного введения. Такие программы внедрялись в странах Европы и США, в основном при поддержке Европейского и Американского обществ госпитальных фармацевтов (ЕАНР, ASHP).

Основополагающим моментом является комплектование госпитальных аптек независимо от коечной емкости МО. В большинстве случаев к числу основных функций, выполняемых госпитальной аптекой, следует отнести: обеспечение лечебных отделений и кабинетов путем доставки ЛП и медицинских изделий до сестринских постов, обеспечение по индивидуальным рецептам, обеспечение амбулаторных пациентов, а также изготовление экстенпоральных ЛП.

Кроме того, большинство специалистов фармацевтического профиля значительное внимание уделяет функции консультирования медицинского персонала по вопросам, связанным с применением ЛП. Несомненно, внедрение централизованных систем имеет определенные сложности. В разрезе обеспечения инфузионными смесями таковыми являются:

необходимость подготовки «чистых» помещений для технологического оборудования, сложность самого оборудования и процессов подготовки фармацевтических специалистов по вопросам асептического изготовления ЛП в соответствии с современными требованиями стандарта GMP [2].

Анализ научных публикаций показывает, что к 2012 г. в США во всех госпиталях внедрены системы единичных доз и подготовки ЛП для инъекционного введения. На сегодняшний день такие системы внедрены в Германии, Франции, Великобритании, активно внедряются в Испании и других странах Европы.

В развитых странах осознана необходимость экстенпорального изготовления инфузионных смесей (даже если компонентов всего два – ЛП и растворитель) в условиях госпитальной аптеки. Не возникает вопросов «зачем это надо?» и «к чему эти сложности?».

ВЫВОДЫ

Таким образом, многие вопросы, связанные с изготовлением инфузионных смесей ЛП в условиях МО, в РФ остаются открытыми и требуют от фармацевтических и медицинских специалистов дальнейшего развития знаний в этой области. Российская система организации экстенпорального изготовления инфузионных смесей может и должна использовать опыт ASHP и ЕАНР в разрезе повышения качества фармацевтической помощи пациентам и перспективного развития аптек МО.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Егорова С. Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / С. Н. Егорова, Е. В. Неволина // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – №6. – С. 36–38.

2. Мирошниченко Ю. В. Некоторые аспекты развития госпитальной фармации за рубежом / Ю. В. Мирошниченко, С. З. Умаров // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Т. 3. – №2. – С. 61–65.
3. Bourget P. Stability of irinotecan and sodium levofolinate admixtures in polyolefin bags: clinical and nursing considerations / P. Bourget, A. Moriceau, A. Amin, et al. // Eur. J. Hosp. Pharmacy. – 2011. – Vol. 17. – P. 66–69.
4. Kaiser J. Physico-chemical stability of nelarabine infusion solutions in EVA infusion bags // J. Kaiser, I. Krämer // Eur. J. Hosp. Pharmacy. – 2011. – Vol. 17. P. – 7–12.

COMPARATIVE ANALYSIS OF INTRAVENOUS ADMIXTURES MANUFACTURING IN MEDICAL INSTITUTIONS OF RUSSIA AND FOREIGN COUNTRIES

G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

The article shows the fundamental differences in the approaches to the organization of the manufacture of intravenous admixtures in medical institutions of Russia and the developed countries. It was found that the current in the Russian Federation circuit manufacturing admixtures includes a set of problems to be addressed (improvement of the legal, material and technical base, etc.). It is shown that in developed countries (USA, EU countries), this problem has been solved by the introduction of a system of single-dose preparations and training system for parenteral administration, and highlights the main directions in which the process of implementing centralized programs.

Keywords: extemporaneous manufacturing, intravenous admixtures, hospital

УДК 615.468.65

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ НА ХИРУРГИЧЕСКИЕ ШОВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ КЕТГУТА

О.И. Адмакин, доктор мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, admakin1966@mail.ru

О.В. Нестерова, доктор фарм. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, olganestero@rambler.ru

А.А. Лузин, канд. фарм. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, lexalexxx@mail.ru

М.П. Ощепкова, студентка, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, lita5@list.ru

С.Р. Товмасян, студент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, eenrsp@gmail.com

К.А. Мхитарян, студент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, pmagnum@mail.ru

Проведен анализ состояния нормативной документации на хирургические шовные материалы, выявивший необходимость дальнейшего совершенствования показателей подлинности и гармонизации требований отечественных ГОСТ с требованиями Европейской и Американской фармакопей. С учетом химического состава анализируемого материала разработаны методы идентификации шовного хирургического материала кетгут, апробированные на изделиях фирм «Линтекс» (Россия) и HELM (Германия).

Ключевые слова: кетгут, шовный материал, методы идентификации, нормативная документация

Хирургический шовный материал представляет собой нить, использование которой в качестве фиксатора краев раны в соединенном состоянии способствует заживлению тканей, образованию рубца и эпителизации после

хирургического или травматического нарушения целостности кожных покровов и тканей мышц и органов.

Шовные материалы нашли свое применение во многих отраслях хирургии, и ни одна операция не обходится без итогового наложения шва на ткань или орган, подвергшийся оперативному вмешательству. К сожалению, на сегодняшний день «идеальный» шовный материал не разработан, о чем свидетельствуют периодически появляющиеся в научной литературе статьи, фиксирующие случаи осложнений при использовании тех или иных шовных материалов [1]. В хирургической стоматологии шовные материалы важны не меньше, чем в других ответвлениях хирургической медицины. Современный рынок стоматологических материалов характеризуется широким ассортиментом шовных материалов, сравнение которых с целью выявления их сильных и слабых сторон обеспечивает наиболее оптимальный выбор материала для каждой клинической

ситуации и улучшения качества работы врача-стоматолога.

Столь важная роль хирургического шовного материала выявляет актуальность проблемы необходимости гармонизации требований ГОСТ с Фармакопеей для достоверного определения доброкачественности и подлинности шовных материалов [2].

За все время существования, а первое упоминание об использовании шва встречается за 2000 лет до нашей эры, шовный материал претерпел обилие изменений и прошел через множество стадий развития. В настоящее время рынок шовных материалов насыщен разнообразными по структуре и назначению материалами. Широкое многообразие шовных материалов требует создания единой классификации, позволяющей потребителю свободно ориентироваться в ассортименте.

На сегодняшний день существует несколько классификаций шовных материалов, официальной из которых является классификация, изложенная в ГОСТ 31620-2012 «Материалы хирургические шовные». В соответствии с рекомендациями ГОСТ, классификацию шовных материалов проводят по:

- способности рассасываться в тканях организма (нерассасывающиеся (неабсорбируемые) и рассасывающиеся (абсорбируемые));
- составу сырья (натуральные, искусственные, синтетические, металлические, комбинированные);
- структуре (многофиламентные, в сечении состоящие из множества нитей, и мононити, представляющие собой в сечении однородную структуру с гладкой поверхностью, такие нити отличаются отсутствием «эффекта пилы», как правило, меньшей выраженностью реакции организма, однако даже монофиламентные нити часто дополнительно покрывают для улучшения свойства «протягивания» и снижения «эффекта пилы»).

Следует отметить, что для многофиламентных шовных материалов характерны различные типы структуры, оказывающие важное влияние на качество:

- плетеные (такая нить получается путем плетения многих филаментов по типу каната);
- крученые (такая нить получается путем скручивания нескольких филаментов по оси);
- комплексные (это, как правило, плетеные нити, пропитанные или покрытые полимерным материалом, за счет полимерного покрытия снижается «эффект пилы»);
- комбинированные (полинити со специальным покрытием, которое придает нити гладкую поверхность).

Шовные материалы могут иметь полимерное или иное покрытие. Состав покрытия может быть нанесен на поверхность или заполнять внутренние полости и межволоконные пространства шовного материала. Допускается использование неокрашенных шовных материалов или материалов, окрашенных в цвета, контрастные цвету крови. В состав шовных материалов допускается включение антимикробных, противовоспалительных, обезболивающих и других веществ.

Помимо классификации, изложенной в ГОСТ, существует множество авторских вариантов, среди которых наиболее важное значение имеет классификация по В.М. Буянову [3], основанная на поведении материала в ткани и структуре нити.

Несомненный научно-методический интерес представляет комплексная классификация Д.Н. Бонцевича и В.В. Аничкина [4], представленная в табл. 1, на которой, на наш взгляд, следует остановиться подробнее.

Таким образом, в предлагаемой классификации шовного материала наиболее полно объединены и систематизированы все квалификационные характеристики хирургических нитей, что позволит рекомендовать ее для практического применения.

**ЕДИНАЯ ПОЛИКОМПОНЕНТНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА
(ХИРУРГИЧЕСКИЕ НИТИ) (АВТОРЫ – Д.Н. БОНЦЕВИЧ, В.В. АНИЧКИН, 2005)**

Принцип классификации шовных материалов	Группы шовных материалов
По историко-временному признаку	Традиционный шовный материал (кетгут, шелк, хлопок, капрон, лавсан); Современный шовный материал (дексон, максон, ПДС, этибонд, пролен)
По происхождению	Природные органические (биологические): кетгут овечий и крупного рогатого скота, шелк, конский волос, нити из фасций, сухожилий, брюшины, твердой мозговой оболочки животных, лен, производные целлюлозы (окецелон); Природные неорганические, металлическая проволока (стальная, нихромовая, платиновая); Синтетические: полиэферы (этибонд, тикрон), полиолефины (пролен, полипропилен, полиэтилен), фторполимеры (флорлон, фторэкс, фторэлин) и др.
По строению	Мононить (монофиламентная) представляет собой единое волокно с гладкой поверхностью. К этому виду нитей относятся пролен, ПДС, дермалон, максон, нейлон, суржилен, корален (фрексамид), стальная проволока и др.; Полинить (полифиламентная) представляет собой некоторое количество волокон, соединенных между собой определенным способом: <ul style="list-style-type: none"> • Крученые нити, получаемые путем скручивания нескольких волокон по оси (крученный шелк, капрон); • Плетеные нити, получаемые путем плетения многих волокон по типу каната (лавсан, этибонд, мерсилен, мерсилк, нуrolон, дексон II); • Комплексные нити, получаемые путем пропитывания или покрытия полимерным материалом плетеных нитей (викрил, полисорб, суржидак, тикрон, бралон, супрамид, фторэкс, фторлин)
По способности к биодеструкции (рассасыванию в тканях организма) и химическому составу	Рассасывающиеся: <ul style="list-style-type: none"> • материалы на основе соединительной ткани (кетгут, коллаген); • материалы на основе целлюлозы (окецелон, кацелон, римин); • материалы на основе полигликолидов (полисорб, викрил, дексон, максон); • материалы на основе полидиоксанонов (ПДС и ПДС II); • материалы на основе полиглекапрона 25 (монокрил); • материалы на основе полиуретанов (полиуретан); Условно (или медленно) рассасывающиеся: <ul style="list-style-type: none"> • материалы на основе продуктов жизнедеятельности тутового шелкопряда (шелк); • материалы на основе полиамидов (капрон);

Принцип классификации шовных материалов	Группы шовных материалов
	<p>Нерассасывающиеся:</p> <ul style="list-style-type: none"> • материалы на основе продукта семян хлопчатника (хлопок); • материалы на основе полиэфиров (лавсан, дакрон, мерсилен); материалы на основе полиолефинов (полипропилен, суржилен, пролен, полиэтилен); • материалы на основе поливинилидена (корален); • материалы на основе фторполимеров (гортекс, фторлон, фторэкс); • материалы на основе полибутестеров (новофил); • материалы на основе металла (металлическая проволока, скобки)
По клиническому назначению	<p>Универсальные хирургические нити могут применяться при большинстве хирургических вмешательств. Данный тип хирургической нити обладает низкой реактогенностью, высокой изначальной прочностью, потеря прочности в организме происходит медленно, что позволяет большинству тканей прочно срастись. Нити полностью разрушаются в организме человека через определенный промежуток времени, то есть являются рассасывающимися, в связи с чем эти хирургические нити могут применяться, за небольшим исключением, практически при всех операциях (ПДС, максон);</p> <p>Хирургические нити специального назначения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • для кожного шва: рассасывающиеся (дексон, биосин, викрил) и нерассасывающиеся (полипропилен, полиамид); • для шва костно-связочного аппарата: соединение костей (стальная проволока, изредка полиэферы), ушивание апоневроза (рассасывающиеся: максон, ПДС; нерассасывающиеся: полипропилен, полиэферы); • для кишечного шва: рассасывающиеся (полисорб, викрил, максон) и нерассасывающиеся (полипропилен); • для шва на паренхиматозных органах, рассасывающиеся (полисорб, дексон, викрил, максон); • для сосудистого шва: монофиламентные нерассасывающиеся нити (полипропилен, корален). В детском возрасте применяется рассасывающийся шовный материал (ПДС, максон). При соединении сосуда с политетрафторэтиленовым протезом могут применяться специальные нити из этого же материала; • для других видов швов. Шовный материал, применяемый при операциях в офтальмологии, нейрохирургии и других областях хирургии; рассасывающиеся хирургические нити (полисорб, дексон, викрил, максон) и нерассасывающиеся (полипропилен)
По специальному эффекту, оказываемому на окружающие ткани организма человека	<p>Нити без специального эффекта (пролен, ПДС, капрон);</p> <p>Нити с антибактериальным эффектом (капрогент, капромед);</p> <p>Нити, стимулирующие процессы репарации тканей (римин)</p>

Каждый вид шовного материала обладает своими преимуществами и недостатками [4], представленными в табл. 2.

Из приведенных материалов видно, что свойства, состав и строение шовных материалов могут основательно различаться, но вне зависимости от предназначения нити она обязана

соответствовать всем требованиям, приведенным в ГОСТ, а для проверки соответствия шовных материалов установленным стандартам используют идентификацию шовных материалов. В ГОСТ 31620-2012 представлены испытания, которым подвергаются различные шовные материалы для их идентификации.

Таблица 2

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ ОСНОВНЫХ ТИПОВ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

Тип шовного материала	Достоинства	Недостатки
Монофиламентные нити	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие «фитильных» и «пилящих» свойств Выраженная эластичность и прочность 	<ul style="list-style-type: none"> Как правило, эти нити ненадежны в узле из-за выраженного скольжения поверхности. Для закрепления швов из монофиламентных нитей рекомендуется использовать многоярусные узлы
Полифиламентные нити (дексон, викрил, суржилон и др.)	<ul style="list-style-type: none"> Хорошие манипуляционные качества Надежность в узле 	<ul style="list-style-type: none"> Присущие им «пилящие» и «фитильные» свойства могут привести к развитию гнойных осложнений на ране; Часто встречающиеся разволокнения нити и разрывы отдельных волокон
Комбинированные нити (этибонд, пермахэнд, викрил с покрытием полилактином и др.)	<ul style="list-style-type: none"> Превосходные манипуляционные качества; Минимальное травмирование тканей; Прогнозируемые с высокой точностью сроки рассасывания 	<ul style="list-style-type: none"> Относительно высокая себестоимость; Утрата положительных свойств при длительном хранении; Высокая вероятность рассасывания наружной оболочки с утратой скрепляющих свойств
Традиционные шовные материалы		
Кетгут	<ul style="list-style-type: none"> Хорошие манипуляционные свойства; Способность выдерживать значительную нагрузку; Формирование прочных узлов 	<ul style="list-style-type: none"> Недостаточная механическая прочность; Высокая реактогенность и аллергенность; Выраженная абсорбционная способность; Сроки рассасывания кетгута могут варьироваться в широких пределах (от 3 до 15 дней), что может оказаться либо недостаточным, либо избыточным для формирования рубца

Проанализировав представленные данные, мы выделили сущность метода идентификации хирургических шовных материалов, заключающуюся в распознавании природы полимерных материалов, из которых они изготовлены. Основан данный метод на различии полимеров по внешним признакам,

по отношению к нагреванию, по характеру горения и растворимости в органических и неорганических растворителях.

Данные анализа представлены в табл. 3.

Как видно из представленных материалов, синтетические шовные материалы обладают удовлетворительными свойствами

Таблица 3

МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ РАЗНЫХ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ ГРУПП

Шовный материал	Испытания, предложенные ГОСТ 31620–2012
Шелк	Визуальная и микроскопическая оценка строения волокон нити Сжигание с последующей идентификацией запаха и цвета пепла Проверка на растворимость в муравьиной кислоте Проверка на отсутствие растворимости в соляной кислоте Обнаружение наличия фрагментов целлюлозы
Лен	Зрительная и микроскопическая оценка строения волокон нити Сжигание с последующей идентификацией запаха и цвета пепла Проверка на наличие крахмала
Полиамид 6 (поликапроамид) (ПА6)	Проверка на растворимость в муравьиной кислоте Проверка на растворимость в соляной кислоте Проверка на растворимость в уксусной кислоте Проверка на растворимость в фосфорной кислоте Проверка на отсутствие растворимости в растворе гидроксида натрия Проверка на растворимость в метакрезоле
Полиамид 6.6 (анид) (ПА6.6)	Проверка на растворимость в соляной кислоте Проверка на растворимость в уксусной кислоте Проверка на растворимость в фосфорной кислоте Проверка на отсутствие растворимости в растворе гидроксида натрия Проверка на растворимость в муравьиной кислоте
Полиэтилентерефталат (ПЭТФ)	Проверка на отсутствие деструкции в соляной кислоте Проверка на отсутствие деструкции в фосфорной кислоте Проверка на отсутствие растворимости в концентрированной серной кислоте Проверка на отсутствие растворимости в феноле Проверка на растворимость в диметилформамиде Проверка на растворимость в смеси фенола с тетрахлорэтаном Проверка на растворимость в метакрезоле Определение температуры плавления

Шовный материал	Испытания, предложенные ГОСТ 31620–2012
Полибутилентерефталат (ПБТФ)	Проверка на отсутствие деструкции в соляной кислоте Проверка на отсутствие деструкции в фосфорной кислоте Проверка на отсутствие растворимости в концентрированной серной кислоте Проверка на отсутствие растворимости в феноле Проверка на растворимость в диметилформаиде Проверка на растворимость в смеси фенола с тетрахлорэтаном Проверка на растворимость в метакрезоле Определение температуры плавления
Полипропилен (ПП)	Определение плотности нити Определение температуры плавления Проверка на отсутствие деструкции в серной кислоте Проверка на способность к сплавлению (объединению) Проверка на растворимость в ксилоле Проверка на растворимость в декагидронафталине (декалине)
Полиэтилен сверхвысокомолекулярный (ПЭСВМ)	Определение плотности Определение температуры плавления Проверка на отсутствие деструкции в серной кислоте Проверка на способность к сплавлению (объединению) Проверка на растворимость в ксилоле
Поливинилиденфторид (ПВДФ)	Проверка на растворимость в диметилформаиде, N, N-диметилацетаиде или диметилсульфоксиде Определение температуры плавления
Фторлон	Определение растворимости нити в ацетоне Определение температуры плавления
Политетрафторэтилен (ПТФЭ)	Проверка на отсутствие растворимости в реактивах, используемых для идентификации шовных материалов Определение температуры плавления

и разнообразием. Но несмотря на то что XXI век считается веком синтетических шовных материалов, довольно часто врачами используется и такой хирургический шовный материал, как кетгут.

Кетгут (кетгат – cat gut, англ. «кишка кошки») впервые был описан Галеном в 175 году нашей эры.

Кетгут стал первым рассасывающимся материалом. Однако при этом особое распро-

странение среди хирургов кетгут получил лишь в середине XIX века, когда Джозеф Листер впервые описал возможность стерилизации шовных материалов.

В настоящее время кетгут представляет собой материал из натурального коллагена, выпускающийся в виде полированных и хромированных нитей. Шовная нить рассасывается в ткани естественным путем. Через 7–12 дней после имплантации сохраняется

примерно 50%. Срок полной абсорбции – 50–70 дней.

Кетгут имеет широкую область применения в общей хирургии для аппроксимации тканей и наложения лигатур. Кетгут обладает антигенными свойствами и при имплантации вызывает выраженную реакцию окружающих тканей с развитием асептического воспаления вокруг нити. На сроки рассасывания значительное влияние оказывает специфика метаболизма тканей, для ушивания которых используется кетгут (например, при наличии выраженного воспалительного процесса рассасывание ускоряется).

Учитывая вышеизложенное, проблема совершенствования нормативной документации на шовные материалы является весьма актуальной, что подтверждается периодическими появлениями в специальной литературе упоминания о случаях фальсификации тех или иных шовных материалов, одной из причин которых, несомненно, является несовершенство нормативной документации. Так, «Фармацевтический вестник» №27 приводит данные об изъятии стерильного шелка в стеклянных ампулах с маркировкой «Татхимфарм-препараты» [5].

Целью данного исследования является всестороннее изучение научной литературы, патентной нормативной документации, отражающей современное состояние проблемы, связанной с необходимостью более тщательной стандартизации современных шовных материалов разных классификационных групп, а также решение вопроса гармонизации требований ГОСТ 31620-2012 с Фармакопеей, поскольку в то время как в Американской фармакопее кетгут представлен как самостоятельный материал [5], в российском ГОСТ отсутствуют методы идентификации столь важного шовного материала. Исходя из вышеизложенного, считаем целесообразным предложить методы, с помощью которых можно было бы

производить идентификацию конкретного шовного материала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели нами были использованы документальный, системный и структурно-логический анализ, контент-анализ, мониторинг научных статей в периодических изданиях, были проработаны стандарты, непосредственно регламентирующие качество шовных материалов медицинской промышленности, ряд документов, регламентирующих контроль качества шовных материалов в США и Евросоюзе.

Объектами исследования явились два вида нитей кетгут:

1. Кетгут «Линтекс» (Санкт-Петербург, Россия),
2. Кетгут HELM (Мюнхен, ФРГ).

Тщательно проанализировав методы идентификации, представленные в ГОСТ, мы смогли выделить некоторые закономерности путем испытаний, общих для шовных материалов разного происхождения. Основываясь на результатах анализа, а также на знаниях о строении шовного материала кетгут, мы смогли провести испытания, которые и рекомендуем в дальнейшем использовать для подтверждения подлинности данного шовного материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осуществив испытания выбранных объектов исследования, мы сформулировали методики, которые, на наш взгляд, могут быть включены во вновь разработанную нормативную документацию.

Визуальная и микроскопическая оценка строения волокон нити. Изучив макро-диагностические (визуальные) признаки

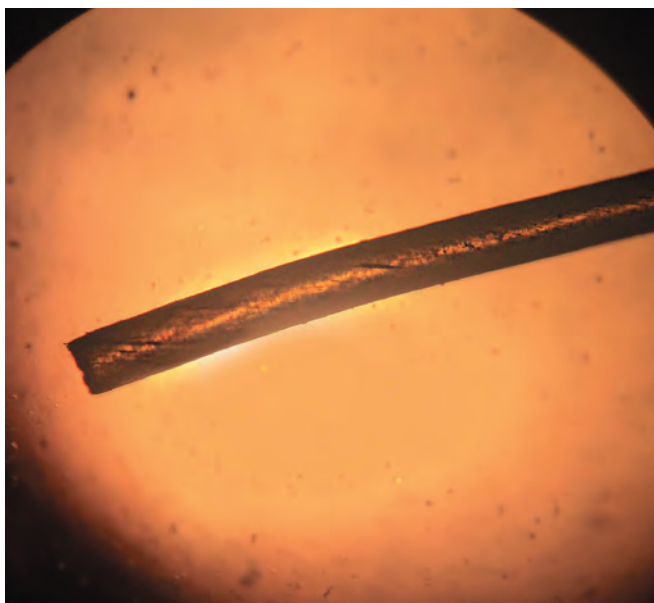


РИС. 1. Кетгут «Линтекс» (увеличение ×40)

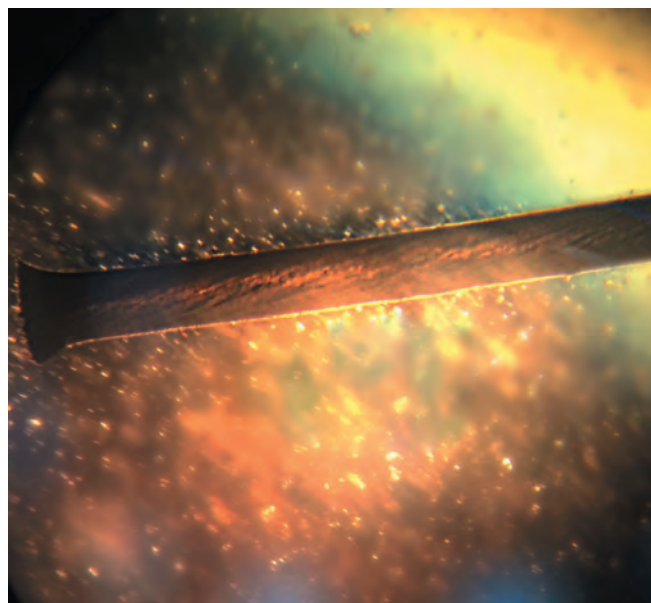


РИС. 2. Кетгут HELM (увеличение ×40)

исследуемых объектов, установлено, что нить кетгута представляет собой жесткую крученую полифиламентную нить желтого окраса.

Микродиагностическое изучение нитей кетгут проведено на микроскопе «Микромед-3» вар. 3–20 при 40-кратном увеличении. При исследовании под микроскопом нить имеет желтый окрас, крученая структура проявляется четче, чем при рассмотрении невооруженным глазом. Поперечное сечение кетгута имеет круглую форму, без полости.

Ниже представлены фотографии шовных материалов кетгут «Линтекс» и кетгут HELM под микроскопом.

Как видно на данных фотографиях, кетгут компании HELM состоит из более тонких и структурированных волокон, чем кетгут «Линтекс», что может сказаться на его свойствах.

Принимая во внимание наличие теста на сжигание для большинства хирургических шовных материалов по ГОСТ 31620-2012, мы сочли целесообразным провести аналогичное исследование для нитей кетгут.

Сжигание с последующей идентификацией запаха и цвета пепла.

Отрезок нити помещается в открытое пламя горелки. Нить должна обуглиться и потерять форму, но не крошиться и не опадать в виде пепла. При сгорании появляется специфический неприятный запах, характерный для соединений, содержащих аминогруппы.

Учитывая амидную природу связей в нитях кетгут, нами был осуществлен *кислотный гидролиз*.

Нити кетгута длиной 2 см помещаются в 10 мл 1% раствора уксусной кислоты, в 10 мл 1% раствора молочной кислоты и в 10 мл 10% раствора соляной кислоты.

Через 1 сутки проведения гидролиза видимых изменений в структуре и внешнем виде нитей не обнаруживается.

Через 7 суток происходит изменение в окраске нитей, желтый цвет сменяется светло-желтым.

Через 14 суток нити полностью теряют яркость, приобретая белый окрас. Материалы утрачивают плотность. При микроскопировании обнаруживается рыхлость поверхности исследуемых образцов и расслоение на волокна. При этом отмечается, что наиболее сильные изменения происходят в нитях, помещенных в более сильные кислоты.

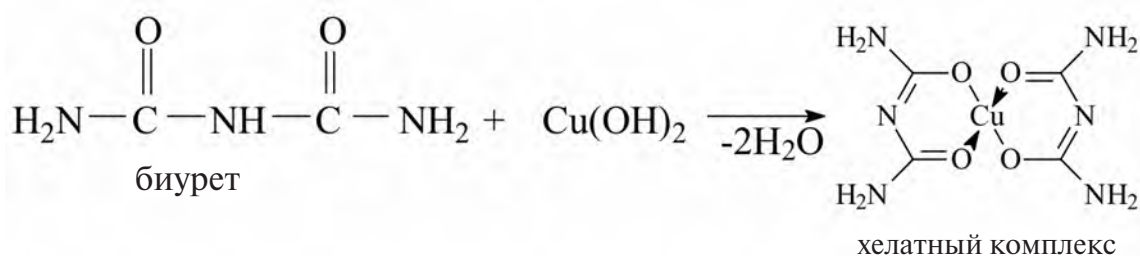


РИС. 3. Биуретовая проба (реакция Пиотровского).

При нагревании в кислой среде при температуре 80°C в течение 10 мин. шовный материал кетгут полностью растворяется без образования осадка и каких-либо видимых изменений во внешнем виде жидкой кислой среды.

Также нами были проведены качественные реакции.

Биуретовая проба (реакция Пиотровского).

В раствор, полученный в результате гидролиза шовного материала, добавляются 2–3 мл 20% раствора гидроксида натрия и несколько капель 1% раствора сульфата меди.

Раствор должен приобрести сине-фиолетовую окраску (биуретовую), что является индикатором наличия пептидных связей и подтверждает аминокислотную природу шовного материала кетгут.

Оба исследуемых образца дали положительную реакцию.

Нингидриновая реакция (реакция Руэмана).

В дистиллированную воду помещаются отрезки нити длиной 2 см и добавляется 0,5 мл 1% раствора нингидрина.

Нити приобретают фиолетовый окрас, что свидетельствует о наличии аминогрупп, которые присутствуют в природных аминокислотах и белках. Таким образом, доказывается природное происхождение шовного материала кетгут.

Оба исследуемых образца дали положительную реакцию.

Ксантопротеиновая реакция.

Каждый отрезок нити помещается в 0,5 мл концентрированной азотной кислоты. Кислота с отрезком нити осторожно нагревается, в результате чего появляется желтоватый осадок. Добавляют 1–2 мл 20% раствора гидроксида натрия, через некоторый промежуток времени

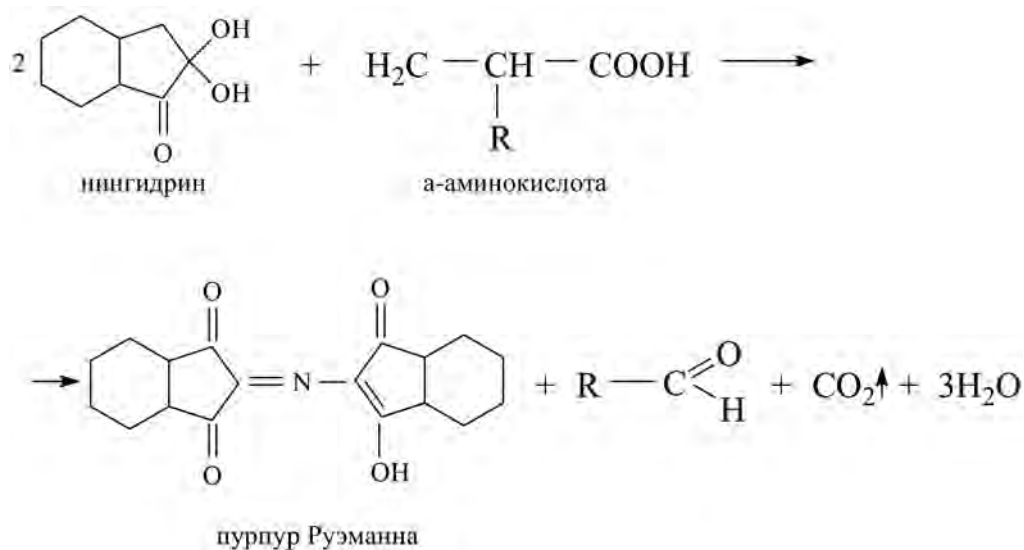


РИС. 4. Нингидриновая реакция (реакция Руэмана).

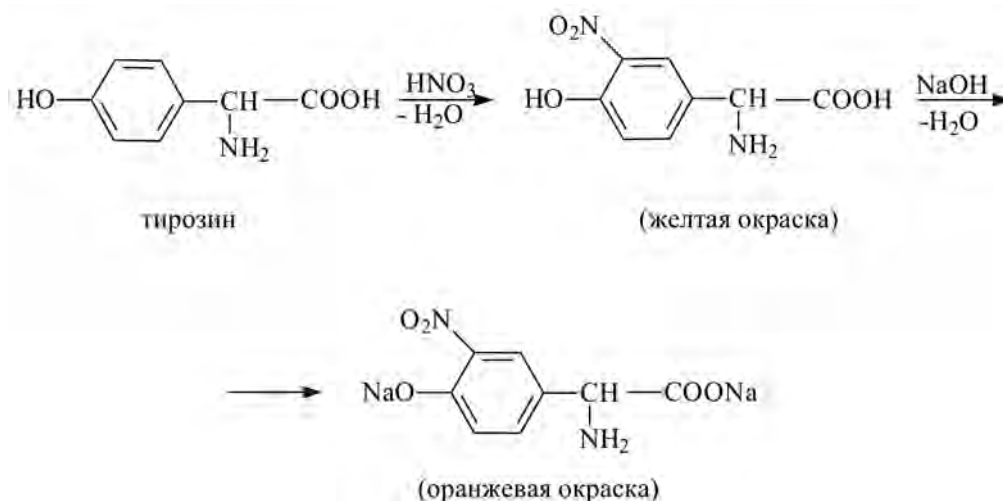


РИС. 5. Ксантопротеиновая реакция

происходит ярко-оранжевое окрашивание отрезка кетгута.

Оба исследуемых образца дали положительную реакцию.

По результатам проведенного анализа предложены методики определения подлинности шовного материала кетгут, которые могут быть включены в изменения к планируемой нормативной документации.

ВЫВОДЫ

1. В результате изучения нормативной документации на хирургические шовные материалы выявлено отсутствие раздела «Подлинность» для хирургических нитей кетгут, что диктует необходимость совершенствования показателей подлинности и гармонизации требований отечественных ГОСТ с требованием Европейской и Американской фармакопей.

2. В ходе исследований были апробированы методы идентификации шовного хирургического материала, проводимые на промышленных образцах материалов кетгут «Линтекс» (Россия) и кетгут HELM (Германия) с учетом химического состава анализируемых материалов.

3. Предложенные качественные реакции и результаты микродиагностирования исследуемых образцов шовного материала могут быть использованы для включения в проект нормативной документации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Holzheimer R. G. Adverse events of sutures: Possible interactions of biomaterials? // *Eur. J. Med. Res.* – 2006. – Vol. 10. – P. 521–526.
2. *Материалы научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (тезисы докладов)* // *Сеченовский вестник.* – 2013. – №1 (11). – С. 64–86.
3. Буянов В. М. *Хирургический шов* / В. М. Буянов, В. Н. Египев, О. А. Удотов. – М.: Рипид-принт. – 2001. – С. 56–67.
4. Бонцевич Д. Н. *Хирургический шовный материал.* – Москва: Интеграция, 2005. – С. 19–25.
5. Погонцева Е. *Шито шелковыми нитками.* – Москва: Фармацевтический вестник, 2016. – №27. – С. 27.
6. Семенов Г. М., Петришин В. Л., Ковшова М. В. *Хирургический шов.* – Санкт-

- Петербург – Москва – Харьков – Минск, 2001. – С. 11–16.
7. *Absorbable Surgical Suture. USP 38-NF 33 Through Second Supplement [Электронный ресурс]* / U. S. Pharmacopoeial Convention, 2015 – Режим доступа: <http://www.uspnf.com>.
 8. Байчоров Э. Х., Дубовой Л. М., Пасечников А. Д. Современный шовный материал, применяемый в хирургии // *Здоровье – системное качество человека: Сб. ст.* – Ставрополь, 1999. – С. 328–334.
 9. Егиев В. Н. Шовный материал / В. Н. Егиев // *Хирургия*. 1998. – №3. – С. 33–38.
 10. Ефименко Н. А. Отечественные хирургические шовные материалы / Н. А. Ефименко // *Воен.-мед. журнал*. 2000. – №7. – С. 65.
 11. Система обозначения хирургических шовных материалов / А. А. Адамян, Т. И. Винокурова, О. А. Новикова и др. // *Хирургия*. 1990. – №12. – С. 77–79.
 12. Химические и натуральные нити для хирургических шовных материалов / Кузьмина Н. Л., Бибер Б. Л., Оридорога В. А., Цуканова Г. М. // *Обзор. информ. НИИТЭХИМ. Серия «Промышленность хим. волокон»*. – М.: 1988. – С. 77.
 13. Шовные материалы. А. С. №1402349 / С. И. Белых, А. Б. Давыдов, Н. Н. Каншин, И. Л. Коваленко, Ю. Б. Кириллов, А. Д. Мощенский, Г. И. Осипов, Р. И. Утямышев // Б. И. – 1988. – №22. – С. 20.
 14. ГОСТ 31620-2012. Материалы хирургические шовные.

THE ANALYSIS OF THE CURRENT CONDITION OF THE STANDARD DOCUMENTATION ON THE SURGICAL SUTURE MATERIALS AND THE ELABORATION METHODS OF SPECIFICATION FOR AUTHENTICITY OF CATGUT

O.I. Admakin, O.V. Nesterova, A.A. Luzin, M.P. Oshchepkova, S.R. Tovmasyan, K.A. Mkhitaryan
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The analysis of the condition of standard documentation concerning the surgical suture materials was taken. It revealed the necessity of further development of the origin and harmonization indexes of Russian standards in comparison with European and American ones. Taking into consideration the chemical composition of the material analyzed, the catgut identification methods were formulated. These methods were tested on the materials Catgut from Lintex company (Russia) and HELM company (Germany).

Keywords: catgut, suture material, methods of identification, standard documentation



*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: В02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: 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*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСП-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 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 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

1 КЕД 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.

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

*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: 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.

Оригинальное гемостатическое средство для местного применения на основе фибриногена, тромбина и коллагена

- Состав и адгезивные свойства обеспечивают быстрый и надёжный окончательный гемостаз в среднем за 4 минуты¹
- Обеспечивает герметизацию тканей, предотвращает утечку жидкости и воздуха^{2,3}
- В организме подвергается прогрессивной биодеградации⁴
- Готов к применению, не требует подготовки⁴



Реклама

1. Frilling A., Stavrou G., Mischinger H.J., de Hemptinne B., Rokkjaer M., Klempnauer J., et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial. *Langenbeck's Arch Surg.* 2005; 390 (2): 114–120. 2. Cormio, Luigi, et al. Tachosil® sealed tubeless percutaneous nephrolithotomy to reduce urine leakage and bleeding: outcome of a randomized controlled study. *The Journal of urology* 188.1 (2012): 145–150. 3. Anegg, Udo, et al. Efficiency of fleece-bound sealing (TachoSil®) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *European journal of cardio-thoracic surgery* 31.2 (2007): 198–202. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тахокомб®.

Сокращённая информация по применению: Торговое название препарата: Тахокомб®.

Активные компоненты: фибриноген 5,5 мг, тромбин 2 МЕ. **Лекарственная форма:** губка. **Показания к применению:** Тахокомб® показан для вспомогательного применения у взрослых при хирургических вмешательствах с целью улучшения гемостаза, обеспечения соединения тканей, а также для укрепления швов в сосудистой хирургии тогда, когда результаты стандартных методов недостаточны. Тахокомб® может использоваться для создания герметичности при хирургических вмешательствах на лёгких. **Способ применения и дозы:** только для местного применения. Тахокомб® следует наносить на хирургические раневые поверхности в стерильных условиях. Перед наложением губки раневая поверхность должна быть очищена от крови, дезинфицирующая и других жидкостей. Размер и количество губок зависят от величины раневой поверхности. Края раны должны быть перекрыты губкой на 1–2 см. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, дети младше 18 лет. **Побочные реакции:** губка Тахокомб® может вызывать у пациентов аллергические реакции, например крапивницу, обструкцию дыхательных путей, снижение артериального давления и анафилактический шок. Часто – гипертермия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания:** внутрисосудистое применение препарата недопустимо. При случайном попадании внутрь сосуда возможно развитие угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений. В случае развития анафилактического шока должна проводиться неотложная терапия по стандартным алгоритмам. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачёва, 2, стр. 1, 119048, Москва, т.: +7 (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. МЗ РФ: П № 012888/01 от 19.12.2007. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Имеются противопоказания. www.takeda.com.ru. Дата выхода рекламы: июнь 2017 г.



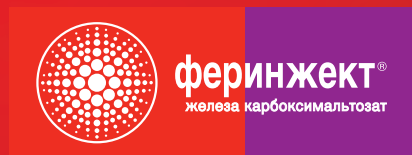
≡ Vifor Pharma

**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® (Ferinject®). **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: июнь 2017 г.

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

Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.

На правах рекламы

НЕ МОЖЕТЕ ДОБАВИТЬ ДНЕЙ К ЖИЗНИ ТЯЖЕЛО БОЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ? ДОБАВЬТЕ ЖИЗНИ К ИХ ДНЯМ!



ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА С ФЕНТАНИЛОМ | 72 ЧАСА КОНТРОЛИРУЕМОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ



- Эффективность сравнима с морфином^{1, 2, 3, 4, 5, 6}
- На 65% меньше относительный риск (RR) развития констипации по сравнению с пероральным морфином⁴
- На 43% меньше относительный риск (RR) проявления тошноты и рвоты по сравнению с пероральным морфином⁴
- На 41% ниже относительный риск (RR) проявления головокружений и сонливости по сравнению с пероральным морфином⁴
- Минимальный риск передозировки^{7, 8}
- Самый низкий риск злоупотребления среди наркотических анальгетиков^{9, 10}

1. Ahmedzai S, Brooks D. J Pain Symptom Manage 1997;13:254-61. 2. Wong JO, et al. Acta Anaesthesiol Sin 1997;35:25-32. 3. Payne R, et al. Clin Oncol 1998;16:1588-93. 4. Yang Q, et al. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:67. 5. Zhu YL, et al. Chin J Cancer Res 2011;23:317-22. 6. Hadley G, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013. 7. Wagner T, et al. Poster presented at 6th Congress of European Federation of IASP. Sept. 2009. 8. 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 9. Nowak S, et al Pain Medicine 2004; 2: 59-65 10. Stephen A Bulter et al.; Harm Reduction Journal, 2006.

Фендивия (фентанил). Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата: Фендивия. МНН: фентанил. Лекарственная форма: трансдермальная терапевтическая система, дозировка 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч. **Показания к применению:** хронический болевой синдром сильной/средней выраженности, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками; боли, вызванные онкологическим заболеванием; болевой синдром неонкологического генеза, требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками (например, невропатические боли, артриты и артрозы, фантомные боли после ампутации конечностей). **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам; угнетение дыхательного центра, в том числе острое угнетение дыхания; раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации; возраст до 18 лет; препарат не следует применять для лечения острой или послеоперационной боли, тяжелые поражения ЦНС, одновременное применение ингибиторов МАО или прием в течение 14 дней после их отмены, диарея на фоне псевдомембранозного колита, токсическая диспепсия. **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. Трансдермальный пластырь не следует делить или разрезать. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению.** **Побочное действие:** наиболее опасным побочным действием является угнетение дыхания. **Очень частые:** сонливость, гиперсомния, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, запор, потливость, зуд. **Частые:** непроизвольные мышечные сокращения, гипестезия, ощущение сердцебиения, зевота, ринит, боли в области живота, ксеростомия, диспепсия, кожная реакция в месте аппликации. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** при хронических заболеваниях легких; внутричерепной гипертензии; опухолях мозга; черепно-мозговых травмах; брадикармиях; артериальной гипотензии; почечной и печеночной недостаточности; у пациентов с печеночной или почечной коликой, в том числе в анамнезе; желчно-каменной болезни; гипотиреозе; у пожилых, истощенных и ослабленных пациентов; острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости до установления диагноза; общем тяжелом состоянии; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; стриктурах мочеиспускательного канала; лекарственной зависимости; алкоголизме; суицидальной наклонности; гипертермии; одновременном приеме инсулина, глюкокортикостероидов, гипотензивных лекарственных средств. Препарат Фендивия относится ко II списку наркотических препаратов. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru
Рег. номер МЗ РФ: ЛСР-005232/09-300609. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. Дата выпуска рекламы: июнь 2017 г.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹
УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ОТЁЧНЫМ
СИНДРОМОМ²



- **Высокая степень эффективности за счёт снижения риска «эффекта рикошета»^{1, 4}**
- **Надёжный контроль АД в течение суток при однократном приёме⁵**
- **Высокая степень безопасности для почек^{1, 4}**

Приём 1 раз в сутки*
Единственный торасемид замедленного высвобождения

Торговое название: Бритомар. **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отёчный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. Артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды может отмечаться перекрёстная аллергия на торасемид; анурия; печёночная кома и прекома; рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения опоя мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый гломерулонефрит; синоатриальная и АВ блокада II–III степени; возраст до 18 лет; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, сонливость; диарея; увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **С осторожностью:** артериальная гипотензия; гиповалемия; нарушения опоя мочи; желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, амногликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона; гипокалиемия; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приёма внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая. Отёчный синдром при хронической сердечной недостаточности: начальная доза составляет 10–20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Отёчный синдром при заболевании почек: начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. Отёчный синдром при заболевании печени: начальная доза составляет 5–10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами – антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4–6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Бритомар.

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (4): 222–227.
2. Жиров И.В. и соавт. РМЖ Фармакотерапия 2014; 6: 436–9.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОГ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).
4. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5: 8–12.
5. Roca-Cusachs A., Aradi-Vilar J., Catvo-Go'mez C., et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91–100. Июнь 2017 г.

Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. № ЛП-000318.



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

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

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



**МОЩНЫЙ
СОЮЗ**
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

**АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ
ЭФФЕКТЕ^{3,4}

**ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹**
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ


Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ



Сокращённая информация по применению
Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон.
Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипоталиемия; аноргия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём алискирена и алискиренсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжёлым нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²); тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **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. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипоталиемия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отёки, крапивница, гипоталиемия, 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 (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), 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; гипоталиемия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** № RU/EDA/0317/0006

*По сравнению с валсартаном и олмесартаном. **ССО – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг, Пер. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. 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.

000 «Текда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усаچهва, д. 2, стр. 1
Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625
Пер. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: июнь 2017 г.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >