



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

В 2018 году нам исполнилось 5 лет. Первый серьёзный рубеж для нового научно-практического журнала, который мы прошли вместе с нашим редакционным составом и партнерскими организациями. За отчетный срок нам удалось войти в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Мы отражены в РИНЦ, а также скрупулезно работаем для будущего индексирования в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года запланирован выпуск англоязычной версии и более широкого привлечения к сотрудничеству европейских специалистов. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661

от 10 апреля 2013 года

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

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

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

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

Корректор:

Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

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

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №1718-19

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА РОССИЙСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ СЕДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ	4
М.Г. Токарева, Ю.Э. Прожогина, Е.И. Каленикова, М.А. Джавахян	
ПРОБЛЕМЫ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	20
С.М. Тарабукина, Л.В. Мошкова	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ВАЗОБРАЛ® У ПАЦИЕНТОВ С КОХЛЕОВЕСТИБУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	27
М. В. Замерград, О.В. Матвиевская, И.В. Тихоновская	
АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ	34
Н.В. Колотова, С.В. Чащина	
ПРОТИВОТРЕВОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ЦЕНТАФИТ»	40
Б.А. Муруев, Л.Н. Шантанова, А.А. Торопова, В.Г. Банзаракшеев	
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ	46
В.Б. Хобракова, С.М. Николаев, Т.Б. Смагулова, Л.Р. Абидуева, И.Р. Балданова, А.Ю. Ерентуева, Э.В. Архипова	
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МАЗИ МЕТИЛУРАЦИЛОВОЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДОЛОГИИ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЗОРА КАЧЕСТВА	54
М.Р. Мцаришвили, С.Н. Егорова, С.Ю. Гармонов, Е.Р. Садыкова	
ОПТИМИЗАЦИЯ ЭТАПА ДОСУШИВАНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК ГК-2	64
Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, С.В. Минаев	
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАДЕЙСТВОВАННЫХ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ	72
О.А. Рогов, Т.Г. Дергоусова, Е.С. Бережная	

CONTENTS

THE ANALYSIS OF MODERNRUSSIAN MARKET OF SEDATIVE HERBAL MEDICINES	4
M. G. Tokareva, Y.E. Prozhogina, E.I. Kalenikova, M.A. Dzhavakhyan	
THE PROBLEMS OF PHARMACY MANUFACTURE OF THE MEDICINESOE	20
S.M. Tarabukina, L.V. Moshkova	
APPLICATION OF COMBINED DRUG VASOBRAL IN PATIENTS WITH COCHLEOVESTIBULAR DISODERS	27
M.V. Zamergrad, O.V. Matvievskaya, I.V. Tikhonovskaya	
ANALGESIC ACTIVITY MONOGAMISTIC AMIDES AND HYDRAZIDES 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS	34
N.V. Kolotova, S.V. Chashchina	
ANTIANSIETY EFFECT OF THE COMPLEX PLANT REMEDY «CENTAPHYT»	40
B.A. Muruev, L.N. Shantanova, A.A. Toropova, V.G. Banzaraksheev	
IMMUNE MODULATING PROPERTIES OF THE MULTICOMPONENT PLANT REMEDY AT EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY	46
V.B. Khobrakova, S.M. Nikolaev, T.B. Smagulova, L.R. Abidueva, I.R. Baldanova, A.Yu. Erentueva, E.V. Arkhipova	
IMPROVING THE PRODUCTION TECHNOLOGY OF THE METHYLURACIL OINTMENT ON THE BASIS OF THE METHODOLOGY QUALITY REVIEW	54
M.R. Mtsariashvili, S.N. Egorova, S.Yu. Garmonov, E.R. Sadykova	
OPTIMIZATION OF THE FINAL DRYING STAGE IN THE TECHNOLOGY FOR OBTAINING LYOPHILIZED TABLETS GK-2	64
E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev, S.V. Minaev, V.K. Alekseev	
ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO QUALITY SYSTEM SUPPORT IN PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS	72
O.A. Rogov, T.G. Dergousova, E.S. Berezhnaya	

УДК 615.322.214.24

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА РОССИЙСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ СЕДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

М.Г. Токарева, научный сотрудник, отдел фармацевтической технологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ «ВИЛАР»), аспирант кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ю.Э. Прожогина, студентка факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Е.И. Каленикова, доктор фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

М.А. Джавахян, канд. фарм. наук, зав. отделом фармацевтической технологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ «ВИЛАР»), доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

На сегодняшний день на отечественном фармацевтическом рынке широко представлены седативные лекарственные препараты растительного происхождения ввиду их эффективности и безопасности. Подобные средства выпускаются в различных лекарственных формах, таких как настойки, жидкие и сухие экстракты, измельченное растительное сырье и т. д. Российские и зарубежные производители для создания лекарственного препарата используют либо комбинации природных компонентов, либо берут за основу только один растительный источник действующих веществ. Осуществленный анализ современного рынка седативных растительных препаратов выявил тенденции его развития, обновления и позволил определить структурные особенности данного сегмента фармацевтического рынка в Российской Федерации.

Ключевые слова: российский фармацевтический рынок, седативные растительные препараты

Согласно официальным данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время 450 миллионов человек на нашей планете страдает от психических заболеваний [1]. По оценкам специалистов, к 2020 году психические расстройства войдут в первую пятерку болезней, ведущих к потере трудоспособности [2]. Этому способствуют ускоренный темп жизни, возрастающий с каждым днем поток информации, повышенные эмоциональные, умственные и физические нагрузки. Необходимо отметить, что неврозы занимают значительную долю в структуре психических расстройств, составляя 20–25% всех заболеваний данной группы [3]. По словам И.П. Павлова, «невроз – это хроническое, длящееся недели, месяцы, годы отклонение высшей нервной деятельности от нормы», другими словами, это нарушение психики, проблемы с памятью и сном, изменение эмоций и поведения» [4]. Нередко невротические расстройства сопровождают соматические симптомы, такие как боль в области сердца и аритмия, слабость,

одышка, проблемы с пищеварением, головокружение и головная боль, онемение конечностей, которые маскируют признаки невротического расстройства и затрудняют постановку диагноза [5]. Нередко люди, страдающие неврозами, предпочитают вовсе не обращаться к специалистам и самостоятельно корректируют свое состояние, прибегая к лекарственным препаратам седативного действия, которые обладают успокаивающим действием на центральную нервную систему, нормализуют сон, снимают нервное напряжение.

Ассортимент седативных препаратов, представленных на современном отечественном фармацевтическом рынке, довольно обширен, и значительную его часть занимают средства на основе растительных компонентов. Это объясняется тем, что лекарственные растительные препараты хорошо переносятся пациентами, оказывают слабо выраженное побочное действие, достаточно безопасны и при этом эффективны. По этой причине анализ ассортимента российского рынка седативных препаратов растительного происхождения представляется актуальным.

Анализ официальных источников информации (справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», 2019 г.; Регистр лекарственных средств России, 2018 г.; Государственный реестр лекарственных средств, 2019 г.) показал, что сегодня на отечественном рынке представлено 188 лекарственных препаратов растительного происхождения, обладающих успокаивающим эффектом, из них 168 средств российского производства и 20 – зарубежного [6,7]. При этом данные препараты можно разделить на две группы: монокомпонентные лекарственные средства, в состав которых входит только одна растительная составляющая, и комбинированные (многокомпонентные), содержащие несколько действующих компонентов. Необходимо отметить, что если среди препаратов отечественного производства большую долю составляют монокомпонентные средства (87%), то большинство зарубежных седативных растительных препаратов – комбинированные (65%). Ниже приведены подробные таблицы (табл. 1, 2), включающие названия препаратов, их состав

Таблица 1

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ МОНОКОМПОНЕНТНЫЕ СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Название препарата	Производитель	Лекарственное растительное сырье	Форма выпуска
Валерианы настойка	ГП «Ижевская фармфабрика»	Валерианы лекарственной корневища с корнями	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	ООО «Фирма «Фито-Бот»		
	ООО «Научно-исследовательский институт медицины и стандартизации»		
	ЗАО «Производственная фармацевтическая компания «Обновление»		
	ОАО «Дальхимфарм»		
	ООО «МагикФарм»		
	ООО «Фармстандарт-Фитофарм-НН» (Н. Новгород)		
	ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»		

Продолжение таблицы 1

Название препарата	Производитель	Лекарственное растительное сырье	Форма выпуска
Валерианы настойка	ОАО «Биосинтез»	Валерианы лекарственной корневища с корнями	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Вологодская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Камелия НПП»		
	ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Ватхэм-Фармация»		
	ОАО «Кировская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Тверская фармфабрика»		
	ФГУП «Фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Фармацевтическая фабрика»		
	Областное ГУП «Омская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Пермфармация»		
	ЗАО «Ростовская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Бэгриф»		
	Государственное производственное предприятие Красноярского края «Фармацевтическая фабрика»		
ОАО «Флора Кавказа»			
ОАО «Владивостокская фармацевтическая фабрика»			
ОАО «Кемеровская фармацевтическая фабрика»			
Валерианы настойка	ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика»	Валерианы лекарственной корневища с корнями	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»		
	ЗАО «Алтайвитамины»		
	ООО «Росбио»		
	ООО «Гиппократ»		
	ОАО «Татхимфармпрепараты»		
Валериана	ООО «Омела»	Валерианы лекарственной корневища с корнями (сырье растительное измельченное)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, банки – 1

Продолжение таблицы 1

Название препарата	Производитель	Лекарственное растительное сырье	Форма выпуска
Валериана форте	ООО «Озон»	Валерианы лекарственной корневища с корнями (сухой экстракт)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, контейнеры полимерные – 1
Валерианы корневища с корнями	ЗАО «Аграрно-промышленная фирма «Фито-Эм»	Валерианы лекарственной корневища с корнями	Корневища с корнями порошок, фильтр-пакеты – 10
	ООО «Лек С+»		
	ООО «Валерия»		
	ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России		
	АО «Иван-чай»		
	ООО «ПКФ «Фитофарм»		
	АО «Красногорсклексредства»		
	ЗАО «Ст.-Медифарм»		
	ООО «ПКФ «Фитофарм»		
ЗАО «Фирма «Здоровье»			
Валерианы экстракт	ОАО «Биосинтез»	Валерианы лекарственной корневища с корнями (сухой экстракт)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, банки оранжевого стекла – 1
	ООО «НПО «ФармВИЛАР» (г. Малоярославец)		
	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм»		
	ЗАО «Фармцентр «ВИЛАР»		
	ООО «Озон»		
	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»		
	ОАО «Дальхимфарм»		
ОАО «Татхимфармпрепараты»			
Валерианы экстракт густой	ПАО «Биосинтез»	Валерианы лекарственной корневища с корнями	Сырье растительное – экстракт густой ~, емкости –
	ООО «НПО «ФармВИЛАР»		
	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм»		
	ООО «Хармс»		
	ОАО «Дальхимфарм»		
Валерианы экстракт сухой	АО «Красногорсклексредства»	Валерианы лекарственной корневища с корнями	Субстанция-порошок ~, пакеты полиэтиленовые – 1
Пустырника трава	ООО «Лек С+»	Пустырника трава	Сырье растительное ~, фильтр-пакеты – 10
	ЗАО «Иван-чай»		
	АО «Красногорсклексредства»		
	ЗАО «Аграрно-промышленная фирма «Фито-Эм»		

Продолжение таблицы 1

Название препарата	Производитель	Лекарственное растительное сырье	Форма выпуска
Пустырника трава	ООО «Фирма «Фито-Бот»	Пустырника трава	Сырье растительное ~, фильтр-пакеты – 10
	ООО «Валерия»		
	ООО «ПКФ «Фитофарм»		
	ЗАО «Техмедсервис»		
	ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России		
	ЗАО «Ст.-Медифарм»		
	ЗАО «Фирма «Здоровье»		
Пустырника настойка	ООО «Фирма «Фито-Бот»	Пустырника трава	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	ОАО «Флора Кавказа»		
	ЗАО «Алтайвитамины»		
	ЗАО «ПФК «Обновление»		
	ОАО «Биосинтез»		
	ООО «Ватхэм-Фармация»		
	ОАО «Дальхимфарм»		
	ЗАО «Эколаб»		
	ФГУП «Муромский приборостроительный завод»		
	ООО «Фармстандарт-Фитофарм-НН»		
	ОАО «Татхимфармпрепараты»		
	ЗАО «Ростовская фармацевтическая фабрика»		
	ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»		
	ОАО «Вологодская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Бэгриф»		
	ООО «МагикФарм»		
	ООО «Аптека Фармикон»		
	ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Марбиофарм»		
ОАО «Кировская фармацевтическая фабрика»			
ОАО «Фармацевтическая фабрика»			
ОАО «Кемеровская фармфабрика»			

Продолжение таблицы 1

Название препарата	Производитель	Лекарственное растительное сырье	Форма выпуска
Пустырника настойка	Государственное производственное предприятие Красноярского края «Фармацевтическая фабрика»	Пустырника трава	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	Областное ГУП «Омская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Пермфармация»		
	ОАО «Владивостокская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Росбио»		
	ООО «Гиппократ»		
	ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез»		
	ООО «Камелия НПП»		
	ЗАО «Ласкрафт»		
ОАО «Тверская фармфабрика»			
Пустырник форте	ООО «Атолл»	Пустырника трава (сухой экстракт)	Таблетки, 28 мг, банки – 1
Пустырника экстракт	ООО «Атолл»	Пустырника трава (экстракт сухой)	Таблетки, 14 мг, банки – 1
	ЗАО «ВИФИТЕХ»		
	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм»		
Пустырника экстракт сухой	ЗАО «ЭВАЛАР»	Пустырника трава	Сырье растительное – экстракт сухой ~, пакеты полиэтиленовые двухслойные – 1
	ООО «НПО «ФармВИЛАР»		
	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм»		
	ООО «Хармс»		
Пустырника экстракт жидкий	ООО «НПК «ФармХимКомплект»	Пустырника трава	–
Пиона уклоняющегося настойка	ОГУП «Ивановская фармфабрика»	Пиона уклоняющегося трава, корневища и корни	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	ОАО «Фирма Фито-Бот»		
	ОАО «Флора Кавказа»		
	ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»		

Окончание таблицы 1

Название препарата	Производитель	Лекарственное растительное сырье	Форма выпуска
Пиона уклоняющегося настойка	ООО «Научно-исследовательский институт медицины и стандартизации»	Пиона уклоняющегося трава, корневища и корни	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	ЗАО «Алтайвитамины»		
	ЗАО «ЭКОлаб»		
	ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»		
	ООО «Фармстандарт-Фитофарм-НН»		
	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика»		
	ООО «Бэгриф»		
	ЗАО «ВИФИТЕХ»		
	ООО «МагикФарм»		
	ООО «Гиппократ»		
	ОАО «Кемеровская фармфабрика»		
	ОАО «Синтез»		
	ООО «Камелия НПП»		
ООО «Росбио»			
Пиона экстракт	ЗАО «ВИФИТЕХ»	Пиона уклоняющегося трава, корневища и корни (сухой экстракт)	Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг, упаковки ячейковые контурные – 3
Пиона экстракт сухой	ЗАО «ВИФИТЕХ»	Пиона уклоняющегося трава, корневища и корни	Сырье растительное – экстракт сухой ~, пакеты
Мелиссы лекарственной трава	ЗАО «Иван-чай»	Мелиссы лекарственной трава	Сырье растительное измельченное ~, пачки картонные с вложением пакетов полипропиленовых –
	ООО «Фирма «Фито-Бот»		
	ЗАО «Аграрно-промышленная фирма «Фито-Эм»		
	ЗАО «Фирма «Здоровье»		
	ООО «Медицинская компания «Народная медицина»		
	АО «Красногорсклексредства»		
	ООО «ПКФ «Фитофарм»		
	ООО «Лек С+»		
	ЗАО «Ст.-Медифарм»		
Мелиссы настойка	ООО «Росбио»	Мелиссы лекарственной трава	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
Пассифлоры экстракт сухой (СтрессОфф® форте)	ЗАО «ВИФИТЕХ»	Страстоцвета мясо-красного трава	Таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг, упаковки ячейковые контурные – 3

и производителей, а также диаграммы, отражающие долю отечественных и зарубежных седативных растительных препаратов на российском рынке.

Как следует из данных табл. 1, на отечественном рынке присутствует 19 торговых наименований седативных растительных монопрепаратов российского производства. Из них наиболее популярны у различных

предприятий-изготовителей настойки: так, настойку пустырника выпускают 35 производителей, настойку валерьяны – 32, настойку пиона уклоняющегося – 19 фирм-производителей.

В настоящее время ассортимент лекарственных препаратов в России включает 10 комбинированных седативных препаратов растительного происхождения (табл. 2).

Таблица 2

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Название препарата	Производитель	Состав	Форма выпуска
Кравалеон	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика»	Боярышника настойка, валерианы настойка, пустырника настойка	Капли для приема внутрь ~, флаконы – 1
Пассифит	ОАО «Фармстандарт-Лексредства»	Экстракт валерианы густой, настойка мяты перечной, жидкий экстракт шишек хмеля, жидкий экстракт чабреца, настойка боярышника	Сироп ~, флаконы темного стекла – 1
Фито Ново-Сед	ЗАО «ФПК «ФармВИЛАР»	Жидкий экстракт (боярышника плоды, Melissa лекарственной трава, пустырника трава, шиповника плоды, эхинацеи пурпурной трава)	Экстракт для приема внутрь ~, флаконы темного стекла – 1
Седативный сбор № 2	ЗАО «Фирма «Здоровье»	Валерианы лекарственной корневища с корнями, мяты перечной листья, пустырника трава, солодки корни, хмеля соплодия	Сбор растительный – сырье измельченное ~, пачки картонные с вложением пакетов полипропиленовых –
Успокоительный сбор № 2	ООО «Лек С+»	Валерианы лекарственной корневища с корнями, мяты перечной листья, пустырника трава, солодки корни, хмеля соплодия	Сбор – порошок ~, фильтр-пакеты – 10
	ЗАО «Иван-Чай»		
	ЗАО «Ст.-Медифарм»		
Успокоительный сбор № 3	ООО «Старт-Фито»	Валерианы лекарственной корневища с корнями, донника трава, душицы обыкновенной трава, пустырника трава, тимьяна ползучего трава	Сбор растительный – порошок ~, пакеты бумажные – 1
	ООО «Лек С+»		
	ООО «Фирма «Фито-Бот»		

Окончание таблицы 2

Название препарата	Производитель	Состав	Форма выпуска
Успокоительный сбор № 3	ЗАО «Аграрно-промышленная фирма «Фито-Эм»	Валерианы лекарственной корневища с корнями, донника трава, душицы обыкновенной трава, пустырника трава, тимьяна ползучего трава	Сбор растительный – порошок ~, пакеты бумажные – 1
	ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России		
	ЗАО «Фирма «Здоровье»		
	ООО «ПКФ «Фитофарм»		
	ОАО «Красногорсклек-средства»		
Ландышево-валериановые капли	АО «Кировская фармацевтическая фабрика»	Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка, ландыша травы настойка	Капли для приема внутрь ~, флакон-капельницы
	ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»		
	ОАО «Московская фармацевтическая фабрика»		
Ландышево-пустырниковые капли	ОАО «Московская фармацевтическая фабрика»	Ландыша травы настойка, пустырника травы настойка	Капли для приема внутрь ~, флаконы темного стекла – 1
Адонис-бром	ЗАО «ВИФИТЕХ»	Горицвета весеннего травы экстракт, калия бромид	Таблетки, покрытые оболочкой ~, упаковки ячейковые контурные – 1
Бальзам «Московия»	ЗАО «Брынцалов-А»	Душицы обыкновенной трава, пустырника трава, тысячелистника обыкновенного трава	Эликсир ~, банки темного стекла – 1

В отличие от монокомпонентных средств, многокомпонентные уникальны для каждого изготовителя, за исключением сборов и ландышево-пустырниковых капель, выпускаемых различными производителями.

Всего в России зарегистрировано 6 зарубежных монокомпонентных успокоительных растительных препаратов, производимых

в Республике Беларусь, на Украине, в Германии и Нидерландах (табл. 3).

Как видно из табл. 4, большую долю зарубежных седативных средств растительного происхождения (13 наименований) на отечественном рынке занимают комбинированные препараты, поставляемые в Россию из Чешской Республики, Германии, Словении,

Таблица 3

ЗАРУБЕЖНЫЕ МОНОКОМПОНЕНТНЫЕ СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Название препарата	Производитель	Лекарственное растительное сырье	Форма выпуска
Пустырника настойка	РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь	Пустырника трава	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
Валерианы настойка	Фармацевтическая фабрика ГКП, Житомир, Украина	Валерианы лекарственной корневища с корнями	Настойка ~, флаконы темного стекла – 1
	РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь		
Валдисперт®	«Вемедиа Мэнюфэкчуринг» Б. В., Нидерланды	Валерианы лекарственной корневища с корнями (сухой экстракт)	Таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг, блистеры – 1
Валериана	Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты», Республика Беларусь	Валерианы лекарственной корневища с корнями (сырье растительное измельченное)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, пакеты – 1
Дормиплант-Валериана	«Доктор Вильмар Швабе» ГмбХ и Ко.КГ, Германия	Валерианы лекарственной корневища с корнями (сухой экстракт)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, блистеры – 1
Циркулин® драже валерианы	«Роа Арцнаймиттель» ГмбХ, Германия	Валерианы лекарственной корневища с корнями (сухой экстракт)	Драже ~, блистеры – 2

Украины, Республики Беларусь, Франции, Швейцарии и Нидерландов.

Также необходимо отметить, что среди монокомпонентных препаратов присутствует те, которые производят как в нашей стране, так и за рубежом (настойка пустырника, настойка валерианы, валериана).

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке среди лекарственных растительных препаратов седативного действия значительную долю составляют средства

отечественного производства однокомпонентного состава (рис. 1).

Анализ ассортимента показал, что среди средств зарубежного производства преобладают препараты комбинированного состава (68%), в то время как среди отечественных препаратов этот показатель значительно ниже (34%) (рис. 2, 3).

При изучении видов лекарственных форм, которыми представлены современные седативные растительные препараты, мы выявили,

**ЗАРУБЕЖНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Название препарата	Производитель	Состав	Форма выпуска
Ново-Пас-сит®	«АЙВЭКС Фарма-сьютикалс» с.р.о., Чешская Респу-блика	Экстракт из корневищ с корнями валерианы лекарственной, травы мелиссы лекарственной, травы зверобоя продырявленного, листьев и цветков боярышника однопестичного или колючего, травы пассифлоры инкарнатной (страстоцвета), соплодий хмеля обыкновенного, цветков бузины черной	Раствор для при-ема внутрь ~, флаконы темного стекла – 1
			Таблетки, покры-тые пленочной оболочкой ~, банки полиэтиле-новые – 1
Персен фор-те	«Лек» д.д, Слове-ния	Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка, мелиссы лекар-ственной травы экстракт, мяты переч-ной листьев экстракт	Капсулы ~, упа-ковки ячейковые контурные – 1
Персен ночь	«Сандоз» д.д., Словения	Валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт, мелиссы лекар-ственной листьев экстракт, мяты перечной листьев экстракт	Капсулы ~, блисте-ры – 1
Персен	«Сандоз» д.д., Словения	Валерианы корневищ экстракт, ме-лиссы лекарственной травы экстракт, мяты перечной листьев экстракт	Таблетки, покры-тые оболочкой ~, блистеры – 2
Санасон Лек	«Лек» д.д., Слове-ния	Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка, хмеля соплодий экстракт	Таблетки, покры-тые оболочкой ~, упаковки ячейко-вые контурные – 2
Седофлор®	ПАО «Химико-фармацевти-ческий завод «Красная звез-да», Украина	Настойка (боярышника плоды, донни-ка трава, кориандра плоды, мелиссы лекарственной трава, овса посевного зерно, пустырника трава, хмеля сопло-дия)	Настойка ~, бан-ки – 1
Симпатил	«Лаборатория Иннотек Ин-тернациональ», Франция	Эшшольции экстракт сухой, боярыш-ника экстракт сухой	Таблетки, покры-тые оболочкой ~, упаковки ячейко-вые контурные – 2

Окончание таблицы 4

Название препарата	Производитель	Состав	Форма выпуска
Сонга ночь	«Фарматон» С. А., Швейцария	Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка, Melissa лекарственной травы экстракт	Таблетки, покрытые оболочкой ~, упаковки ячейковые контурные – 4
Фиторелакс	«Натур Продукт Европа» Б. В., Нидерланды	Боярышника цветков экстракт, валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт	Таблетки ~, блистеры – 1
Адонис-бром	РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь	Горицвета весеннего травы экстракт, калия бромид	Таблетки, покрытые оболочкой ~, упаковки ячейковые контурные – 2
Дормиплант	«Доктор Вильмар Швабе» ГмбХ и Ко.КГ, Германия	Melissa лекарственной листьев экстракт, валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Клостерфрау МЕЛИСАНА®	«Клостерфрау Берлин» ГмбХ, Германия	Эфирные масла из лекарственного растительного сырья: листьев Melissa лекарственной; корневищ девясила высокого; корней горечавки желтой; кожуры плодов померанца горького; корней дягиля; корневищ имбиря лекарственного; цветков гвоздичного дерева; корневищ альпинии лекарственной; цветков коричника китайского; плодов черного перца; плодов кардамона; коры коричника цейлонского; семян ореха мускатного, полученные методом водно-паровой дистилляции	Эликсир: флакон 47 мл, 95 мл, 155 мл или 235 мл
Доппельгерц Мелисса	«Квайссер Фарма» ГмбХ и Ко.КГ, Германия	Основные компоненты (в 100 мл капель): листья Melissa – 2 г, кора корицы – 250 мг, кора померанца – 1 г, аптечного дягиля корень – 0,5 г, гвоздика – 0,3 г, сухая кожура цитрусовых – 1,5 г, орех мускатный – 300 мг. Вспомогательные компоненты: очищенная вода и 96% этанол. Содержание последнего в готовом препарате – около 71%	Капли для приема внутрь и наружного применения ~, флакон-капельницы – 1

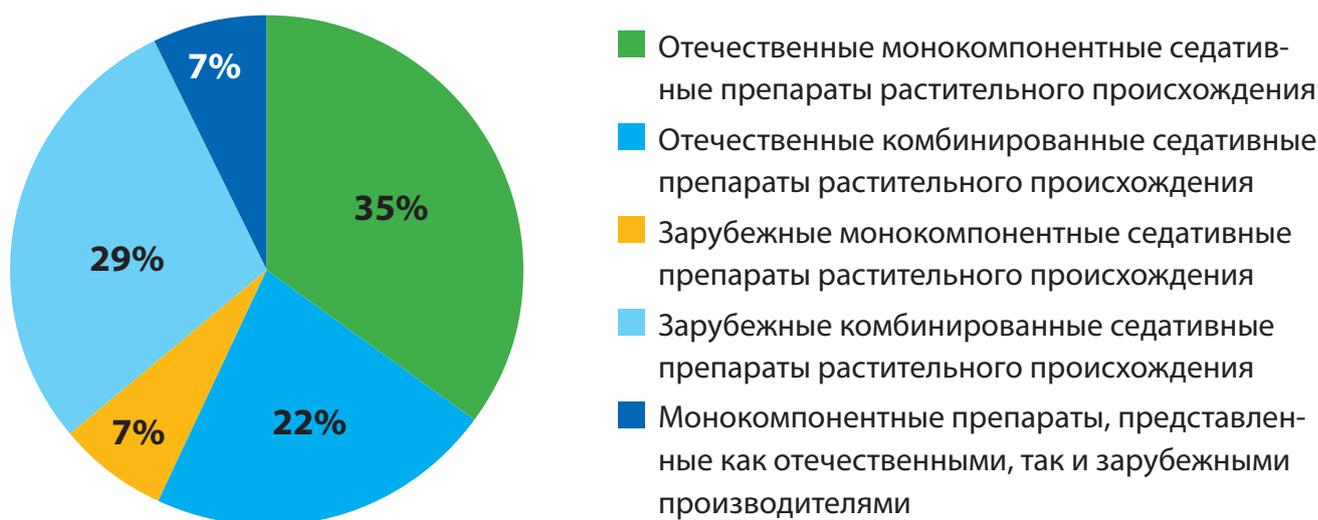
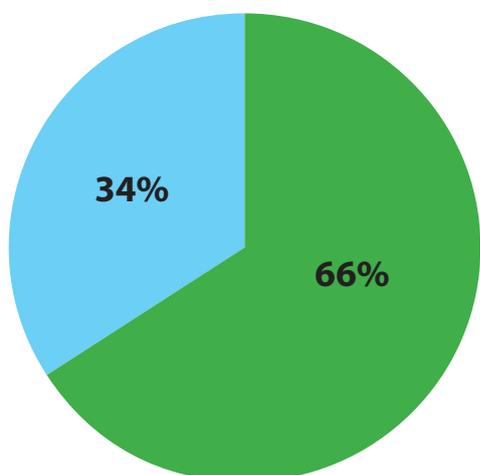


РИС. 1. Доля зарубежных и отечественных седативных препаратов растительного происхождения на российском фармацевтическом рынке

что большинство средств выпускается в виде таблетированного сухого экстракта (38% всех препаратов); также широко представлены измельченное растительное сырье (13,55%) и настойки (13,55%). Остальные лекарственные формы внутри данной ассортиментной

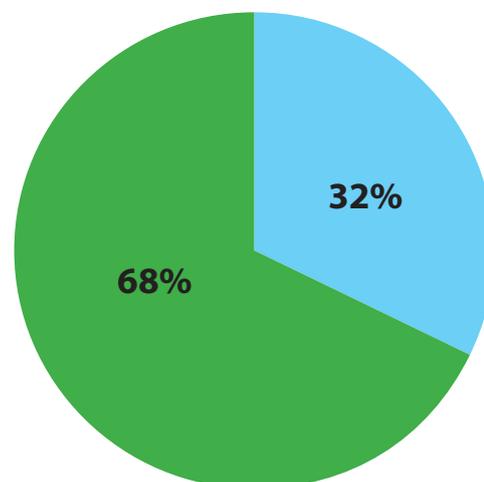
группы получили гораздо меньшее распространение (рис. 4, табл. 5).

Одним из показателей, определяющих перспективность создания новых лекарственных препаратов, является индекс обновления. Индекс обновления, или новизны, – это



- Монокомпонентные седативные препараты растительного происхождения
- Комбинированные седативные препараты растительного происхождения

РИС. 2. Доля монокомпонентных и комбинированных отечественных седативных препаратов растительного происхождения на российском фармацевтическом рынке



- Монокомпонентные седативные препараты растительного происхождения
- Комбинированные седативные препараты растительного происхождения

РИС. 3. Доля монокомпонентных и комбинированных зарубежных седативных препаратов растительного происхождения на российском фармацевтическом рынке

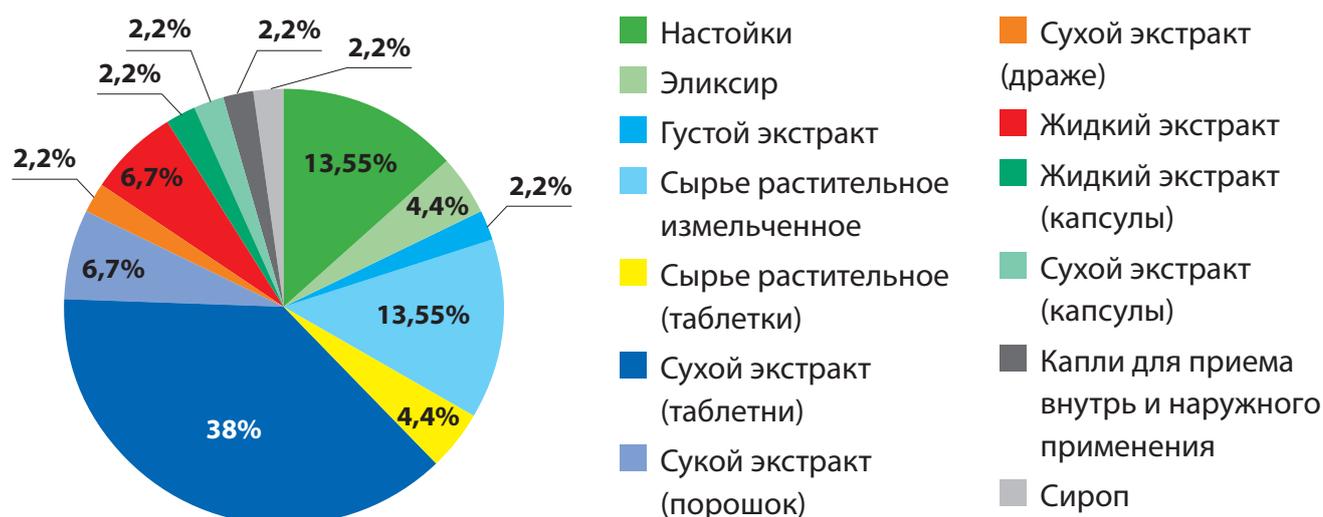


РИС. 4. Доля различных лекарственных форм седативных препаратов растительного происхождения на российском фармацевтическом рынке

показатель, отражающий долю новых препаратов, появившихся на рынке за определенный промежуток времени [8]. Индекс обновления ассортимента рассчитывается по формуле: $IO = n/N$, где n – количество наименований новых лекарственных препаратов данной

ассортиментной группы; N – общее количество товаров, разрешенных к применению в Российской Федерации. Изучение официальных источников информации позволило выявить, что за последние три года (2015–2018 годы) ассортимент успокаивающих растительных

Таблица 5

ИНДЕКС ОБНОВЛЕНИЯ И ДОЛЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ СРЕДИ СЕДАТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Наименование объекта	Число отечественных препаратов	Число зарубежных препаратов	Всего препаратов	Число новых препаратов*	Индекс обновления
Настойки	4	2	6		
Эликсир	1	1	2		
Густой экстракт	1	0	1	1	1,00
Сырье растительное измельченное	6	0	6		
Сырье растительное (таблетки)	1	1	2		
Сухо́й экстракт (таблетки)	7	10	17		
Сухо́й экстракт (порошок)	3	0	3	2	0,67
Сухо́й экстракт (драже)	0	1	1		
Жидкий экстракт	2	1	3	2	0,67

Окончание таблицы 5

Наименование объекта	Число отечественных препаратов	Число зарубежных препаратов	Всего препаратов	Число новых препаратов*	Индекс обновления
Жидкий экстракт (капсулы)	0	1	1		
Сухой экстракт (капсулы)	0	1	1		
Капли для приема внутрь и наружного применения	0	1	1		
Сироп	1	0	1		
Общее количество	26	19	45	5	0,11

* Зарегистрированные в период 2015–2018 гг.

препаратов пополнился лишь пятью новыми наименованиями, которые представлены ниже (табл. 6). Таким образом, индекс обновления ассортимента составил 0,11, что свидетельствует о перспективности разработки новых технологий и выпуске на рынок принципиально новых средств, принадлежащих данной фармакотерапевтической группе.

Данные, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что среди рассматриваемых объектов как отечественного, так и зарубежного производства перспективным источником получения лекарственных препаратов является сухой экстракт, индекс обновления которого составляет 0,67. Перечень лекарственных препаратов растительного

Таблица 6

СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ В ПЕРИОД 2015–2018 ГГ.

Название препарата	Фирма-изготовитель	Страна	Номер регистрационного удостоверения	Дата регистрации
Валерианы экстракт густой	ООО «НПО «ФармВИЛАР»	Россия	ФС-001400	17.05.2016
Валерианы экстракт сухой	АО «Красногорск-лексредства»	Россия	ФС-001443	27.06.2016
Пустырника экстракт сухой	ООО «НПО «ФармВИЛАР»	Россия	ФС-001445	28.06.2016
Валерианы экстракт жидкий	ООО «НПК «ФармХимКомплект»	Россия	ФС-001069	21.04.2015
Пустырника экстракт жидкий	ООО «НПК «ФармХимКомплект»	Россия	ФС-001102	01.06.2015

происхождения седативного действия, зарегистрированных на территории Российской Федерации в период с 2015-го по 2018 год, представлен в табл. 6.

Таким образом, ассортимент ЛС седативного действия, представленных на отечественном рынке, имеет низкий индекс обновления (0,11), что свидетельствует о перспективности разработок в области создания лекарственных препаратов для лечения невротических расстройств.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБНУ ВИЛАР

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Health Organization. *Noncommunicable Diseases and Mental Health*. – Geneva: World Health Organization, 2003.
2. World Health Organization. *Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2020*. – Geneva: World Health Organization, 2013.
3. Алиев М.А. Проблемы эпидемиологических исследований и распространенность психических расстройств в современном мире // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. – 2017. – №8. С. 9–16.
4. Павлов И.П. *Экспериментальная психология и психопатология на животных*. – Киев: Госмедиздат УССР, 1953.
5. Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике // *Лечащий врач*, 2017; 5: 12–6.
6. *Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России»*, 2019 г.
7. *Государственный реестр лекарственных средств*, 2019 г.
8. Котлер Ф. *Основы маркетинга*. Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1990. – 736 с.

THE ANALYSIS OF MODERNRUSSIAN MARKET OF SEDATIVE HERBAL MEDICINES

M. G. Tokareva^{1,2}, Y.E. Prozhogina², E.I. Kalenikova², M.A. Dzhavakhyan^{1,2}

¹ All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (FGBNU VILAR), Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Nowadays there are a lot of sedative herbal medicines on the Russian pharmaceutical market due to its efficiency and safeness. These drugs are presented in different medicinal forms such as tinctures, liquid and dry extracts, powdered plant material, etc. Russian and foreign companies use both combinations of nature components and only one source of active substances for developing herbal remedies. The analysis of modern Russian market of sedative herbal medicines revealed trends in its development and renewal and showed the structural characteristics of this segment of the Russian pharmaceutical market.

Keywords: Russian pharmaceutical market, sedative herbal medicines

УДК 615 (571.56-37)

ПРОБЛЕМЫ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.М. Тарабукина, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии и фармации медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск, *tcmx@mail.ru*

Л.В. Мошкова, доктор фарм. наук, профессор кафедры технологии получения лекарств и организации фармацевтического дела факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва, *lmoshkova1@yandex.ru*

*Рассмотрены основные проблемы, возникающие при изготовлении лекарственных форм в аптеках. Проведен социологический опрос медицинских и фармацевтических работников. Сформирована статистическая модель ассортимента экстенпоральных лекарственных препаратов для подтверждения необходимости дальнейшего совершенствования такого вида деятельности аптечной организации, как изготовление лекарственных препаратов. Вычислен уровень значимости (*significance level*) выборки лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. Результаты вычислений показали, что ассортимент лекарственных препаратов аптечного производства имеет статистически значимые различия. Значение доверительного интервала разницы пропорций свидетельствует о том, что потребность населения и медицинских организаций в лекарственных препаратах не может быть обеспечена только за счет готовых лекарственных препаратов промышленного производства.*

Ключевые слова: лекарственные формы, лекарственное обеспечение, изготовление, детские дозировки, лицензия, уровень значимости

Изготовление лекарственных препаратов в условиях аптеки является частью сферы обращения лекарственных средств [9].

По данным Международной фармацевтической федерации, экстенпоральная рецептура существует во всех странах, в том числе в государствах с высокоразвитой фармацевтической промышленностью, таких как Швейцария, Франция, Великобритания, Германия, а также Венгрия, Чехия, Польша и др.

Во всем мире признано, что лекарство, которое изготовлено экстенпорально, руками фармацевта, с точки зрения биофармации гораздо эффективнее, чем аналоги промышленного изготовления. Поэтому экстенпоральные лекарства, как правило, дороже готовых [5].

С 2007 г. в России наметилась тенденция к сокращению внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов и уменьшению количества производственных аптек [4].

Одной из основных причин сокращения, а иногда и полного закрытия производственных отделов аптек является принятие нормативной базы, устанавливающей высокие требования к системе управления качеством (менеджмент качества), контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, аттестации (валидации), документации, производству продукции и выполнению технологических процессов.

Вместе с тем потребность населения и медицинских организаций в лекарственных препаратах не может быть обеспечена только за счет готовых лекарственных препаратов промышленного производства [8].

Одной из системных проблем является недостаточный ассортимент лекарственных форм, выпускаемых фармацевтической промышленностью для применения в детской практике, в связи с этим наблюдается низкая доступность препаратов в малых дозировках.

Потребность российских врачей в детских лекарственных формах удовлетворяется на 67%. По сравнению с мировыми показателями (США – 91%, Израиль – 83%) в России ситуация не критическая, но требующая внимания со стороны регулирующих органов [7].

Альтернативный вариант решения проблемы – изготовление лекарственных форм в условиях аптеки.

Анализ Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации, прайс-листов и ассортимента трех национальных дистрибьюторов за январь–май 2018 года показал, что детские дозировки некоторых необходимых лекарственных препаратов в таблетированной форме отсутствуют на фармацевтическом рынке. Например, каптоприл на российском рынке доступен только в виде таблеток, содержащих минимальную взрослую дозу 12,5 мг. При этом препарат не исключен из клинических рекомендаций лечения детей, в том числе в возрасте до 1 года. Для ребенка в возрасте до 1 года необходимо 0,1–0,3 мг/кг. Если учесть массу тела – 5 кг, то следует выдать пациенту 1,0 мг, или 1/13 таблетки.

Отсутствие современных субстанций в аптеках приводит к тому, что для нужд педиатрии изготавливаются порошки путем измельчения таблеток L-тироксина, дигоксина, каптоприла и др. [3].

Данную практику изготовления лекарственных форм можно отнести к off-label, то есть вне законодательного регулирования

производства. Безусловно, в данном случае изготовление off-label несет определенный риск как для пациентов, так и для врачей и провизоров [1].

Другая особая категория пациентов – пожилые люди. Им необходимы индивидуальные дозы и оптимизация лекарственной формы в зависимости от состояния, что невозможно при промышленном производстве.

В связи с этим нами были изучены вопросы аптечного изготовления, номенклатура продукции аптечных организаций, имеющих лицензию на изготовление лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе стерильной продукции, в Республике Саха (Якутия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом нашего исследования явились фармацевтические организации, имеющие лицензию на право изготовления лекарственных форм. В проведенном исследовании использованы отчетные данные фармацевтических, медицинских организаций по использованию лекарственных препаратов, изготовленных в аптеках ГКУ РС (Я) «Центр контроля качества лекарств и организации государственных закупок» за 2016–2017 годы, данные социологического опроса медицинских и фармацевтических работников, нормативные, правовые документы, регламентирующие порядок изготовления лекарственных форм в аптеках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Саха (Якутия) за последние 5 лет число производственных аптек сократилось на 31%, их удельный вес составляет всего 11% от общего количества аптек.

Анализ прописей экстенпоральной рецептуры в аптеках Республики Саха (Якутия)

показал, что 88% рецептуры составляют двух- или трехкомпонентные прописи и лишь 12% – многокомпонентные прописи.

Основной ассортимент стерильных лекарственных форм, изготавливаемых производственными аптеками, составляют инфузионные растворы – 47,2%, стерильные лекарственные формы для наружного применения – 43,6%, глазные капли – 9,2%.

Проведен социологический опрос среди фармацевтических и медицинских работников. В нашем исследовании приняли участие 40 фармацевтических специалистов, в том числе 33 провизора, 7 фармацевтов. Все респонденты женского пола. Стаж работы до 10 лет имели 25%, стаж работы 15% опрошенных составил от 10 до 20 лет, стаж работы от 20 до 30 лет – у 15% респондентов, стаж работы от 30 до 40 лет – у 35%, свыше 40 лет стажа было у 10% респондентов. Высшая квалификационная категория – у 68% респондентов. В аптеках, расположенных в сельской местности, работают 28% респондентов. По данным анкетирования, возраст 40% респондентов – от 45 до 55 лет, 10% – до 30 лет, 25% – от 30 до 45 лет, от 55 до 60 лет – 15%, свыше 60 лет – 10% респондентов.

Респондентам было предложено ранжировать по степени важности 10 факторов, на их взгляд, имеющих существенное значение для развития производственной деятельности аптек по изготовлению лекарств.

Самыми важными факторами респонденты посчитали следующие:

- отсутствие четких стандартов изготовления лекарственных форм в аптеке (30%);
- устаревшее технологическое оборудование аптечных организаций (25%);
- законодательная база, регулирующая производственную деятельность аптек по изготовлению лекарств (20%).
- На вопрос анкеты «Считаете ли вы, что медицинские организации и население вполне могут обходиться без продукции аптечного

изготовления?» только 2% респондентов дали положительный ответ, остальные ответили на этот вопрос отрицательно и пояснили свой ответ таким образом:

- «необходимость индивидуального дозирования лекарственной формы для конкретного пациента»;
- «невозможность заводского производства лекарственных средств из-за нестабильности агрегатного состояния действующих веществ»;
- «отсутствие детских лекарственных форм, в том числе для новорожденных, а также лекарственных форм для физиотерапии».

На вопрос анкеты «Считаете ли вы, что фармацевтическая промышленность полностью удовлетворяет потребность (без аптечного изготовления) в лекарственных средствах, в том числе для детей, включая новорожденных» только 6% респондентов ответили «Да». Остальные респонденты ответили «Нет» и пояснили свой выбор следующими ответами:

- «для пациента должна подбираться наиболее подходящая лекарственная форма»;
- «среди готовых лекарственных средств отсутствуют детские лекарственные формы, в том числе формы для новорожденных»;
- «для новорожденных необходимы лекарственные формы без добавления консервантов и стабилизаторов, эту потребность удовлетворяют только производственные аптеки».

Проведено анкетирование и среди медицинских работников. В нем приняли участие 25 человек. Из них доля специалистов с высшим медицинским образованием составляет 18,6%, со средним медицинским образованием – 81,4%. Стаж работы варьирует от 2 до 19 лет. Стаж работы у 30% медработников составляет от 10 до 20 лет.

На вопрос «Считаете ли вы, что ЛПУ вполне могут обходиться без продукции аптечного изготовления?» 28% респондентов ответили «Да».

На вопрос «Считаете ли вы, что фармацевтическая промышленность полностью удовлетворяет потребность (без аптечного изготовления) в лекарственных средствах, в том числе для детей, включая новорожденных?» 34% опрошенных ответили «Да». Остальные респонденты сказали «Нет» и пояснили свой выбор следующим образом:

- «для новорожденных необходимы лекарственные формы без стабилизаторов и консервантов, они изготавливаются только в аптеках»;
- «отсутствие малых дозировок лекарственных средств для педиатрии».

Медицинские и фармацевтические работники предложили следующие меры для улучшения организации экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптеках:

- модернизация технологического оборудования;
- разработка стандартов аптечного изготовления детских лекарственных форм и методики их анализа;
- разработка стандартов по изготовлению, хранению, отпуску лекарственных средств и по организации работы больничных аптек»;
- подготовка провизоров и фармацевтов для работы в производственных аптеках;
- повышение престижа работы на производственных участках аптеки, позиционирование аптечного изготовления как одного из приоритетных направлений деятельности аптечных организаций.

Восстанавливать прежние объемы аптечного изготовления, наверное, не стоит, однако приготовление некоторых лекарственных форм *ex tempore* должно быть сохранено. Нельзя забывать, что человек индивидуален и подчас требуется особая дозировка, не выпускаемая фармацевтическими предприятиями [6].

Для подтверждения рабочей гипотезы нами применены математико-статистические методы обработки показателей ассортимента

лекарственных препаратов аптечного изготовления и аналогичного промышленного производства.

Ассортимент лекарственных препаратов аптечного изготовления крупной межбольничной аптеки г. Якутска классифицирован по группам лекарственных форм. В каждой исследуемой группе по метрической шкале определена глубина, то есть фактическое число ассортиментных позиций каждого вида лекарственной формы аптечного и промышленного производства (таблица).

Значимость связи между лекарственными препаратами аптечного и промышленного производства мы рассчитали с помощью критерия независимости хи-квадрат Пирсона. Эмпирические частоты откликов по определенной градации изменения изучаемого свойства называются наблюдаемыми – O (*observed*), а теоретические частоты – ожидаемыми – E (*expected*).

Применение критерия независимости хи-квадрат Пирсона основано на использовании таблицы сопряженности, которая отражает перекрестное распределение частот представленности изучаемого признака по градациям его изменения в одной или нескольких сопоставляемых выборках [2].

Экспериментальное значение критерия независимости вычисляется по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^T \sum_{j=1}^C \frac{(O_{ij} - E_{ij} - 0,5)^2}{E_{ij}},$$

где T – число градаций изменения изучаемого признака, C – количество сопоставляемых распределений (выборок), индексы i, j соответствуют ячейкам таблицы сопряженности. Сравнение наблюдаемых O (*observed*) и ожидаемых E (*expected*) частот осуществляется по всем ячейкам таблицы сопряженности.

В процедуре проверки гипотезы и при построении доверительных интервалов использовали уровень значимости (*significance level*).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ ХИ-КВАДРАТОВ И УРОВНЯ ЗНАЧИМОСТИ (SIGNIFICANCE LEVEL)

Вид лекарственной формы	Аптечный ассортимент		Ассортимент фарм-промышленности		Х2 с поправкой Йетса	Степень свободы	Уровень значимости (significance level)
	в абсол.	%	в абсол.	%			
Инъекционные растворы	42	100,0	27	64,3	15,907	1	0,0001
Растворы для внутреннего применения	9	100,0	1	11,1	11,025	1	0,009
Растворы для наружного применения	23	100,0	10	43,5	15,441	1	0,0001
Мази	13	100,0	5	38,5	8,847	1	0,0029
Глазные капли	7	100,0	2	28,6	4,978	1	0,0257
Порошки	17	100,0	0	0	30,138	1	0,0000
Всего	111	100,0	62	55,9	60,338	1	0,0001

Другими словами, это допустимая (с точки зрения исследователя) вероятность совершения статистической ошибки первого рода – ошибки того, что различия сочтены существенными, а они на самом деле случайны [2]. За уровень значимости нами установлено общепринятое значение 0,05, то есть если рассчитанный уровень ниже 0,05, то различия считаются значительными.

Как видно из таблицы, сравниваемая номенклатура лекарственных форм аптечного изготовления с ассортиментом данных лекарственных препаратов промышленного производства имеет статистические различия и по всем лекарственным формам уровень значимости (significance level) ниже, чем значение 0,05.

Результаты расчетов позволяют сделать вывод о том, что оба направления технологии изготовления лекарственных препаратов – аптечное изготовление и промышленное

производство – являются взаимодополняющими.

Для каждой выборки (групп лекарственных форм) рассчитан доверительный интервал разницы пропорций, в котором с определенной долей вероятности лежит истинное (генеральное) значение статистической характеристики. При расчетах использован программный продукт для обработки и анализа исследовательских данных – Medcalc 12-й серии. В программный продукт для расчета 95%-го доверительного интервала долей по методу Клоппера – Пирсона заложена следующая формула:

$$p_L = \left(1 + \frac{n - n_1 + 1}{n_1 F(1 - \alpha / 2, 2n_1, 2(n - n_1 + 1))} \right)^{-1}$$

$$p_U = \left(1 + \frac{n - n_1}{(n_1 + 1) F(\alpha / 2, 2(n_1 + 1), 2(n - n_1))} \right)^{-1}$$

Согласно результатам обработки и расчета по всей выборке, нижняя граница доверительного интервала составляет 34,13%, верхняя граница – 53,84%. Расчет значения доверительного интервала позволяет сделать вывод о том, что при полном исключении лекарственных препаратов аптечного изготовления из ассортимента лекарственных препаратов для применения в медицинской практике дефектура (отсутствие) по 6 видам лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке, составит от 34,13 до 53,84%.

Таким образом, существует необходимость в совершенствовании аптечного изготовления лекарственных форм. Решение этих вопросов позволит усилить социальную роль аптек, сохранить индивидуальный подход к лекарственному обеспечению населения, в первую очередь наименее социально защищенных пациентов, в том числе находящихся на лечении в стационарах медицинских организаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Грацианская А.Н. Опыт off-label назначений в педиатрическом стационаре / А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева, С.С. Постников, Ю.Б. Белоусов // *Лечебное дело*. – 2014. – №2. – С. 4–6.
2. Дубнина И.Н. Математические основы эмпирических социально-экономических исследований // *Учебное пособие*. – Барнаул: издательство Алтайского университета, 2006. С. 186–188.
3. Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / Е.В. Неволлина // *Вестник Росздравнадзора*. – 2013. – №6. – С. 36–38.
4. Мороз Т.Л. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутри-аптечного изготовления лекарственных препаратов / О.А. Рыжова // *Ремедиум*. – 2015. – №1. – С.43–46.
5. Немченко А.С. Организационно-экономические аспекты изготовления лекарственных средств в аптеках / А.Н. Гавриленко // *Провизор*. – 2002. – №10.
6. Никулина М.А. Проблемы производственного отдела аптеки в современных условиях / М.А. Никулина, И.В. Воронкина, Т.В. Пудовкина, И.В. Григорьева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – №2 (часть 2).
7. Озерова Л.Ф. Особенности детских лекарственных форм в фармации / *Университетская наука: взгляд в будущее*. – Курск, 4–6 февраля 2016 г. С. 89–93.
8. Пономарева Е.А. Оптимизация работы производственных аптек в современных условиях: автореф. дисс.... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2012.
9. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

PROBLEM PHARMACY MANUFACTURING MEDICINAL DRUGS

S.M. Tarabukina¹, L.V. Moshkova²

¹ Ammosov Northeastern Federal University, Yakutsk, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The research explores the main problems arising in the manufacture of dosage forms. A sociological survey of medical and pharmaceutical workers has been conducted. The statistical model of the range

of extemporaneous medicines for confirmation of need of further improvement of a type of activity of the pharmaceutical organization as production of medicines has been created. The significance level of the sample of dosage forms produced in pharmacies has been calculated. The results of calculations showed that the range of pharmaceutical products has statistically significant differences. The value of the confidence interval of the difference in proportions indicates that the need of the population and medical organizations in medicines can not be provided only at the expense of finished pharmaceutical products of industrial manufacture.

Keywords: dosage forms, drug provision, manufacture, children's dosage, license, significance level

УДК 615.032:615.036:615-035.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ВАЗОБРАЛ® У ПАЦИЕНТОВ С КОХЛЕОВЕСТИБУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М. В. Замерград, доктор мед. наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО), г. Москва, zamergrad@hotmail.com

О.В. Матвиевская, канд. мед. наук, врач высшей категории, невролог, психотерапевт клиники «Здоровье человека», руководитель научного отдела АНО ДПО «Институт инновационного развития и повышения квалификации в системе здравоохранения», г. Москва, Matvievskaya_Olga_V@mail.ru

И.В. Тихоновская, руководитель отдела клинических исследований и пострегистрационного мониторинга Российской общественной организации инвалидов «Здоровье человека» (РООИ «Здоровье человека»), врач акушер-гинеколог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (НИИ МТ), г. Москва, tikhonovskaya@humanhealth.ru

Целью маркетингового исследования по изучению предпочтений неврологов при лечении пациентов с кохлеовестибулярными нарушениями в ряде регионов РФ в рамках мультицентровой наблюдательной программы была оценка исходов и приверженности терапии, а также удовлетворенности лечением препаратом Вазобрал® пациентов с кохлеовестибулярными нарушениями различного происхождения. Препарат назначался в дозе 1 таб. 2 раза в сутки или ½ таб. 2 раза в сутки в течение трех месяцев. В исследовании приняли участие 5330 пациентов. Средний возраст участвовавших в исследовании составил $53,7 \pm 11,0$ года. Эффективность лечения и приверженность терапии оценивались с помощью специальных шкал и опросников. На фоне лечения отмечено статистически достоверное снижение доли пациентов, испытывающих головокружение и шум в ушах. Применение Вазобрала® не сопровождалось значимыми побочными эффектами.

Ключевые слова: головокружение, шум в ушах, Вазобрал®

Головокружение – частая жалоба у пациентов разного возраста. До 5–10% пациентов, обратившихся к врачу общей практики, и до 10–20% пациентов, пришедших к неврологу, жалуются именно на головокружение [1].

Согласно эпидемиологическим данным, хотя бы раз в течение жизни головокружение испытывают 20–30% людей; ежегодно головокружение возникает у 4,9% людей [2]. В пересчете на население Российской Федерации ежегодно вестибулярное головокружение развивается более чем у семи миллионов человек.

Причины вестибулярного головокружения чрезвычайно разнообразны. Среди них преобладают заболевания периферической вестибулярной системы: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярный нейронит. Реже встречаются заболевания, затрагивающие преимущественно центральные вестибулярные структуры: инсульт и вестибулярная мигрень [3].

Шум в ушах представляет собой другую распространенную проблему. По разным

данным, до 15% популяции страдает от шума в ушах и не менее чем у 1% ушной шум значительно снижает качество жизни [4,5].

Из-за анатомической близости вестибулярной системы и системы, воспринимающей и проводящей звуки, головокружение и шум в ушах нередко сочетаются друг с другом. В таких случаях говорят о кохлеовестибулярном синдроме, при котором вестибулярные нарушения (головокружение, неустойчивость) и слуховые расстройства (шум в ушах и снижение слуха) возникают совместно. Кохлеовестибулярный синдром – не самостоятельное заболевание. Он лишь составляет основу многих заболеваний, затрагивающих внутреннее ухо, преддверно-улитковый нерв и в некоторых случаях определенные структуры головного мозга. Примером таких заболеваний может служить болезнь Меньера, лабиринтит или шваннома преддверно-улиткового нерва.

Многие кохлеовестибулярные заболевания начинаются в трудоспособном возрасте и заметно сказываются на работоспособности больных, что делает своевременное и эффективное лечение этих заболеваний особенно актуальным. Между тем, несмотря на широкую распространенность кохлеовестибулярных нарушений, подходы к их лечению остаются недостаточно разработанными. Предпринимаются попытки использовать вестибулярную реабилитацию, тиннитус-маскеры, слухопротезирование и, конечно, многочисленные лекарственные средства. Последние можно условно разделить на две группы: препараты симптоматического действия (среди них важную роль играют вестибулярные супрессанты при головокружении и анксиолитики при шуме в ушах) и лекарственные средства с предполагаемым патогенетическим или этиотропным механизмом действия (к ним можно отнести кортикостероиды, противовирусные препараты и многочисленные нейрометаболические и вазоактивные средства) [6–9].

Лекарственный препарат Вазобрал® представляет собой комбинированное лекарственное средство, включающее α -дигидроэргокриптин и кофеин. Как известно, α -дигидроэргокриптин – дигидрированное производное спорыньи – блокирует α 1- и α 2-адренорецепторы, оказывает дофаминергическое, серотонинергическое действие, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки, увеличивает количество функционирующих капилляров, улучшает кровообращение и процессы метаболизма в головном мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. Кофеину присущи психостимулирующие и аналептические свойства, он уменьшает усталость и сонливость, усиливает процессы возбуждения в коре головного мозга, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, умственную и физическую работоспособность, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, оказывает диуретическое действие.

Целью маркетингового исследования в рамках наблюдательной программы стала оценка исходов и приверженности терапии, а также удовлетворенности лечением препаратом Вазобрал® у пациентов с кохлеовестибулярными нарушениями различного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в медицинских лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации. В исследовании приняли участие 5330 пациентов. Средний возраст участников исследования составил $53,7 \pm 11,0$ года. Среди включенных в исследование было 62,5% женщин и 37,5% мужчин.

Все пациенты предъявляли жалобы на головокружение и/или шум в ушах. Выявленное головокружение имело вестибулярный

характер [10]. На головокружение жаловались 82,6% пациентов, на шум в ушах – 56,8%.

Среди заболеваний, ставших причиной вестибулярных расстройств у пациентов, принявших участие в исследовании, преобладали различные хронические нарушения кровообращения головного мозга (23,4%) и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) (15,4%). Шум в ушах в 20,4% случаев был первичным и представлял собой самостоятельное заболевание; у 3% пациентов он был обусловлен болезнью Меньера. В целом заболевания, диагностированные у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Всем пациентам, включенным в исследование, для лечения кохлеовестибулярных нарушений был назначен препарат Вазобрал® в дозе 1 таб. 2 раза в сутки (69,6% пациентов) или ½ таб. 2 раза в сутки (30,5% пациентов). Продолжительность терапии составила 3 месяца.

Эффективность лечения и приверженность терапии оценивались с помощью нескольких шкал. Применялись модифицированная шкала по Маснаб для субъективной оценки результатов лечения симптомов головокружения и/или шума в ушах (заполнялась пациентом и врачом), шкала удовлетворенности результатами лечения (заполнялась пациентом и врачом), шкала балльной оценки переносимости препарата (заполнялась врачом), шкала балльной оценки приверженности проводимому лечению (заполнялась врачом). Регистрировались побочные эффекты Вазобрала®.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0). Для обработки данных использованы методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность осуществлялась при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Сравнение

Таблица 1

СТРУКТУРА ОСНОВНЫХ ВРАЧЕБНЫХ ДИАГНОЗОВ, УСТАНОВЛЕННЫХ ПАЦИЕНТАМ, ВКЛЮЧЕННЫМ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Диагноз	Кол-во	%
G52.8 Поражения других уточненных черепных нервов	309	5,80
H81.0 Болезнь Меньера	156	2,93
H81.1 Доброкачественное пароксизмальное головокружение	819	15,37
H81.2 Вестибулярный нейронит	137	2,57
H81.3 Другие периферические головокружения	556	10,43
H81.4 Головокружение центрального происхождения	1246	23,38
H81.8 Другие нарушения вестибулярной функции	568	10,66
H81.9 Нарушение вестибулярной функции неуточненное	421	7,90
H82 Вестибулярные синдромы при болезнях, классифицированные в других рубриках	638	11,97
H83.0 Лабиринтит	30	0,56
H83.1 Лабиринтная фистула	8	0,15
H93.1 Шум в ушах (субъективный)	1088	20,41

выборок производилось с применением t-критериев Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни и T-критерия Уилкоксона. Взаимосвязь параметров выявлялась с помощью методов корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Анализ различия частот признаков в независимых группах производился с использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Также для анализа ряда факторов применялся расчет показателей относительного риска по Mantel-Haensel (OR или RR). Отношение шансов (OR) и доверительного интервала (CI) производилось путем сопоставления частоты бинарного признака в группах с помощью четырехпольных таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После трехмесяцев лечения Вазобралом® отмечена достоверная положительная динамика в виде уменьшения выраженности вестибулярного головокружения и шума в ушах. Так, если до лечения на головокружение жаловались 82,6% пациентов, то после курса терапии оно оставалось лишь у 10,2% больных. Шум в ушах также уменьшался на фоне приема Вазобрал®:

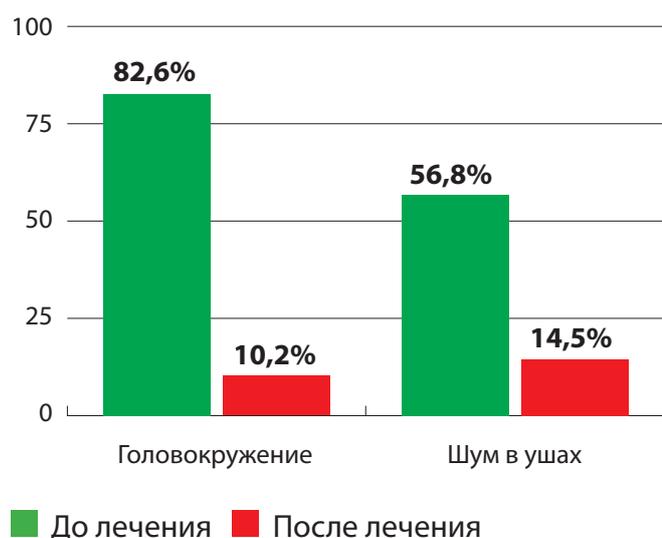


РИС. 1. Распространенность жалоб на головокружение и шум в ушах до и после трехмесячного приема препарата Вазобрал®

до начала лечения его отмечали 56,8% больных, тогда как после – 14,5%. Эти различия были статистически достоверными ($p < 0,001$). Существенных расхождений в эффективности различных доз Вазобрал® (по 1 таб. 2 раза в сутки или по ½ таб. 2 раза в сутки) выявлено не было. Однако пациенты, принимавшие Вазобрал® по 1 таб. 2 раза в сутки, были более удовлетворены удобством применения препарата ($p < 0,05$).

Динамика распространенности жалоб на шум в ушах и головокружение до и после лечения представлена на рис. 1.

Следует отметить, что, по данным модифицированной шкалы Маснаб, почти у половины пациентов на фоне лечения Вазобралом® симптомы исчезли полностью (у 43,8% пациентов, принимавших препарат в дозе 1 таб. 2 раза в сутки, и у 46,8% пациентов, принимавших его в дозе ½ таб. 2 раза в сутки).

Более половины пациентов остались полностью удовлетворены, причем различий в удовлетворенности результатами лечения в группах, принимающих Вазобрал® в суммарной дозе 2 таб/сут и 1 таб/сут, выявлено не было (средний показатель в первой группе терапии составил 4,41 балла, во второй – 4,43 балла) (рис. 2).

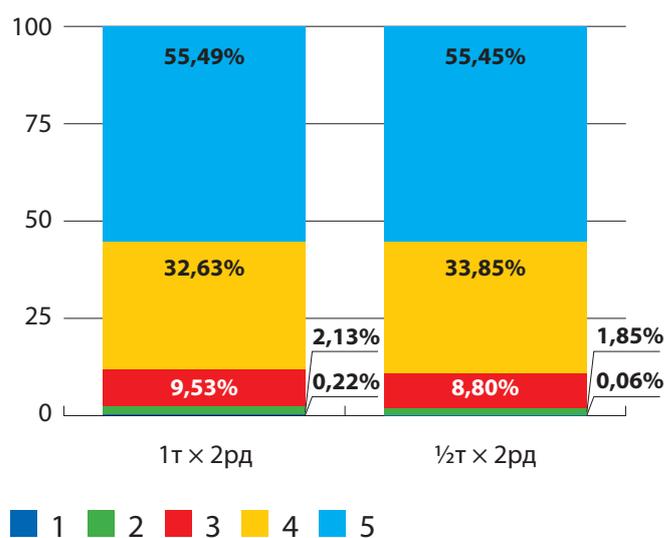


РИС. 2. Удовлетворенность пациентов проведенным лечением (по шкале удовлетворенности результатом лечения)

Анализ оценки результатов лечения головокружения и шума в ушах врачами показал, что примерно в 60% случаев было отмечено полное исчезновение головокружения и шума в ушах, что позволило пациенту вернуться к обычной работе и повседневной активности. Коррекция терапии в связи с низкой эффективностью Вазобрала® потребовалась лишь в 3,3% случаев, причем вне зависимости от принимаемой дозы препарата.

По мнению врачей, более удобным режимом дозирования Вазобрала® был прием пациентами по 1 таб. 2 раза в сутки ($p < 0,05$).

При использовании Вазобрала® не отмечалось серьезных нежелательных реакций. В целом незначительные побочные эффекты отмечены в 1,07% случаев (рис. 3). Статистически значимых различий по частоте побочных эффектов Вазобрала®, принимаемого в дозе 2 таб. в сутки и 1 таб. в сутки, выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности препарата Вазобрал® у пациентов

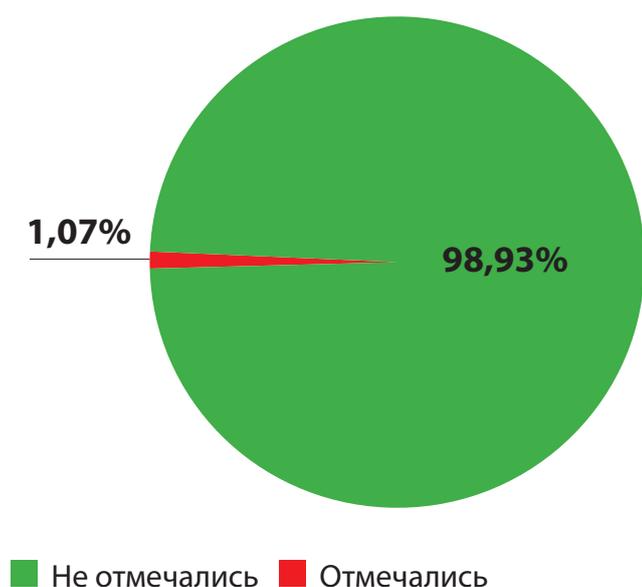


РИС. 3. Распространенность побочных эффектов при приеме Вазобрала®

с кохлеовестибулярными расстройствами. В результате трехмесячного курса лечения большинство пациентов отметили уменьшение или исчезновение как вестибулярного головокружения, так и шума в ушах. Препарат в большей степени влиял на головокружение, чем на шум в ушах: в результате лечения доля пациентов, испытывающих головокружение, снизилась примерно в 8 раз, тогда как доля пациентов, страдающих от шума в ушах, – примерно в 4 раза. Отчасти такие результаты можно объяснить особенностью исследуемой популяции, где пациентов с головокружением было примерно в 1,5 раза больше, чем с шумом в ушах. Кроме того, в различных исследованиях была отмечена высокая резистентность шума в ушах к медикаментозному лечению [11–13].

Эффективность лечения достоверно не отличалась среди пациентов, принимающих Вазобрал® по 2 таб. в сутки и по 1 таб. в сутки. Между тем, по мнению и пациентов, и врачей, более удобным оказался режим дозирования по 1 таб. 2 раза в сутки. Большая доза лекарственного средства обычно ассоциируется с большим количеством побочных эффектов. Однако анализ нежелательных реакций на фоне приема Вазобрала® продемонстрировал хорошую переносимость этого лекарственного средства. Причем статистически значимых различий в частоте побочных эффектов различных доз Вазобрала® выявлено не было.

Следует отметить некоторые ограничения при проведении наблюдательного исследования. Во-первых, отсутствие плацебо-контроля не позволяет исключить влияние эффекта плацебо на результаты исследования. Тем не менее доля пациентов, положительно откликнувшихся на лечение, значительно превышает обычный эффект плацебо, что не позволяет объяснить им полученные результаты. Во-вторых, нельзя не отметить большую распространенность среди заболеваний, проявляющихся

головокружением, доброкачественных состояний, склонных к спонтанной ремиссии или хорошо поддающихся лечению методами вестибулярной гимнастики. Это обстоятельство также могло бы позволить усомниться в справедливости выводов о высокой эффективности Вазобрала® при лечении вестибулярного головокружения. Однако четверть пациентов, участвовавших в исследовании, страдала различными формами центрального головокружения, при котором вестибулярная реабилитация не может быть эффективной за столь короткий период времени, ремиссии возникают реже, а если и возникают, то в межприступный период обычно остаются те или иные вестибулярные симптомы. Наконец, в-третьих, результаты лечения оценивались при помощи субъективных шкал, а объективные методы исследования кохлеовестибулярной системы не применялись. Тем не менее результаты различных шкал, в том числе тех из них, которые заполнялись не только пациентами, но и врачами, дублировали друг друга, что, несомненно, повышало ценность субъективной оценки итогов лечения.

Таким образом, маркетинговое исследование в рамках многоцентровой наблюдательной программы продемонстрировало эффективность препарата Вазобрал® при лечении вестибулярного головокружения и шума в ушах. В ходе исследования отмечены высокая приверженность пациентов проводимой терапии и отсутствие существенных побочных эффектов Вазобрала®.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brandt T. *Vertigo. Its Multisensory Syndromes.* – London: Springer, 2000. – 503 p.
2. Neuhauser H.K. et al. *Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population // Neurology.* – 2005. – V. 65. – P. 898–904.
3. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. *Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки.* 3-е издание. – М.: МИА, 2019. – 208 с.
4. Baguley D.I., McFerran D., Hall D. *Tinnitus // Lancet.* 2013. 382 (9904):1600–7. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60142-7.
5. Swain S.K., Nayak S., Ravan J.R., Sahu M.C. *Tinnitus and its current treatment – still an enigma in medicine // J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115 (3): 139–144. doi: 10.1016/j.jfma.2015.11.011.
6. Замерград М.В. *Современные методы медикаментозного лечения вестибулярных нарушений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2012. – №3. – С. 92–96.
7. Бронштейн А., Лемперт Т. *Головокружение.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 216 с.
8. Langguth B. *Treatment of tinnitus // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 23 (5):361–8. doi: 10.1097/MOO.0000000000000185.
9. Морозова С.В., Шубина Л.М., Шемпелева Л.Э., Павлюшина Е.М. *Принципы дифференциальной диагностики и комплексного лечения ушного шума // Вестник оториноларингологии.* 2013; 78 (6): 95–98.
10. Bisdorff A.R., Staab J.P., Newman-Toker D.E. *Overview of the International Classification of Vestibular Disorders // Neurol. Clin.* 2015; 33 (3):541–550. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.010.
11. Zenner H.P., Delb W., Kröner-Herwig B., Jäger B., Peroz I., Hesse G., Mazurek B., Goebel G., Gerloff C., Trollmann R., Biesinger E., Seidler H., Langguth B. *A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus // Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (5):2079–2091. doi: 10.1007/s00405-016-4401-y.
12. Savage J., Waddell A. *Tinnitus // BMJ Clin. Evid.* 2012; 2012. pii: 0506.
13. Baldo P., Doree C., Lazzarini R., Molin P., McFerran D.J. *Antidepressants for patients with tinnitus // Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (4):CD003853.

APPLICATION OF COMBINED DRUG VASOBRAI IN PATIENTS WITH COCHLEOVESTIBULAR DISODERS

M.V. Zamergrad¹, O.V. Matvievskaya², I.V. Tikhonovskaya²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Russian public organization of disabled people «Human health»

The purpose of marketing research was to study the preferences of neurologists in treatment the patients with cochleovestibular disorders in the regions of the Russian Federation as the part of a multicenter observational program of evaluating the outcomes and adherence to therapy, as well as satisfaction during the treatment with Vazobral® in patients with cochleovestibular disorders of various origins. The drug was administered at a dose of 1 tab 2 times per day or ½ tab 2 times per day for 3 months. The study involved 5330 patients. The average age of patients participating in the study was 53.7 ± 11.0 years. Treatment efficacy and treatment adherence were assessed by using special scales and questionnaires. The treatment showed a statistically significant decrease in the proportion of patients experiencing dizziness and tinnitus. The use of Vazobrala® was not accompanied by significant side effects.

Keywords: dizziness, tinnitus, Vazobral®, dihydroergocriptine, Caffeine

УДК 547.398 + 547.583

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Н.В. Колотова, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии ФГБУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБУ ВО ПФГА Минздрава России), г. Пермь, nina.kolotowa2015@yandex.ru

С.В. Чащина, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии, ФГБУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБУ ВО ПФГА Минздрава России), г. Пермь, physiology@list.ru

Исследована анальгетическая активность 12 монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбонновых кислот в дозе 50 мкг/кг по методике «горячей пластинки». В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия. Одиннадцать исследованных соединений проявили анальгетическую активность, достоверно увеличивая время пребывания животных на «горячей пластинке» по сравнению с контролем. Активность шести соединений достоверно превосходит эффект препарата сравнения. Для исследуемых соединений проведен анализ «структура – биологическое действие».

Ключевые слова: монозамещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбонновых кислот, анальгетическая активность

В литературе имеются ограниченные данные по исследованию анальгетической активности производных 1,4-дикарбонновых кислот. Известно, что арилсульфоногидразиды малеиновой кислоты слабо подавляют воспалительный процесс и боль [1], а N- α -Окси-фенилацетилгидразид малеиновой кислоты обладает противовоспалительным действием в сочетании с выраженной анальгетической активностью [2]. Более широко изучена противовоспалительная и анальгетическая активности моно- и дизамещенных производных янтарной

кислоты [3–11]. Установлено, что противовоспалительное и анальгетическое действие соединений определяется главным образом вводимыми в структуру молекулы фармакофорами, среди которых необходимо отметить, прежде всего, 4-антипириламидный [3,6,8,10] и 2-гидроксиэтиламидный [5,8,9,11] фрагменты. Анальгезия, вызываемая соединениями, не связана с угнетением ЦНС, о чем свидетельствует отсутствие активности по тесту «горячей пластинки» и выраженный эффект при укусах корчах [4]. Данные об анальгетическом действии производных фталевых кислот в литературе отсутствуют.

Поиск соединений с высоким анальгетическим эффектом является актуальным, поскольку одной из задач врача является избавление больного от боли. Применяемые в настоящее время болеутоляющие лекарственные средства имеют нежелательные побочные действия. Наркотические анальгетики оказывают выраженное угнетающее влияние на центральную нервную систему, которое проявляется не только анальгетическим, но умеренно снотворным, противокашлевым эффектами, а также сопровождается угнетением центров дыхания. Кроме того, большинство наркотических анальгетиков вызывает лекарственную (психическую и физическую) зависимость [12,13].

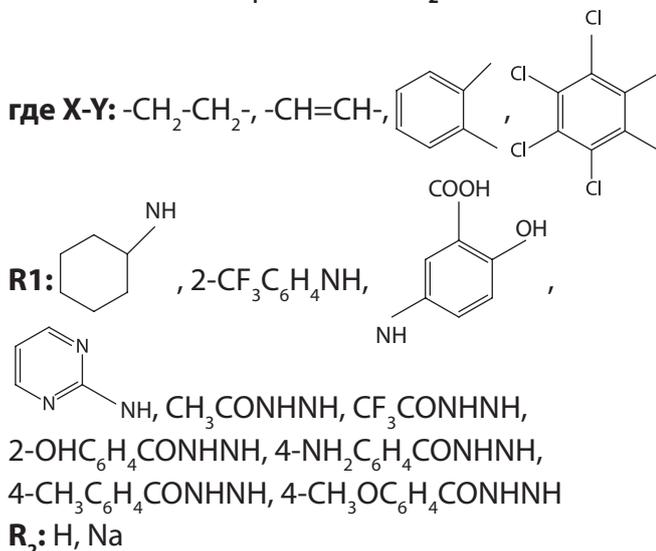
Ненаркотические анальгетики не оказывают существенного влияния на ЦНС, не обладают

седативным и снотворным эффектом и не вызывают эйфории. Привыкания и лекарственной зависимости при их применении не возникает. Но они вызывают различные осложнения при их применении, такие как раздражение слизистой оболочки желудка, геморрагии, церебральные симптомы, аллергические реакции и т. д. Некоторые из анальгетиков токсичны или обладают невысоким анальгетическим эффектом. Для современных ненаркотических анальгетиков, прежде всего характерно выраженное противовоспалительное действие [12,13].

Целью данной работы является поиск среди монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот соединений с анальгетической активностью и установление в дальнейшем зависимости «структура – анальгетическое действие».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования анальгетической активности были взяты алициклические, ароматические и гетероциклические монозамещенные амиды и гидразиды янтарной, малеиновой, фталевой и тетрахлорфталевой кислот, а также соль гидразида янтарной кислоты общей формулы:



Соединения получены на кафедре аналитической химии ПГФА по известным методикам [5–7].

Анальгетическую активность определяли на белых нелинейных мышах-самках массой 25–30 г по методике «горячей пластины» [8]. Животных помещали на разогретую до 54°C металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% крахмальном растворе за 30 минут до помещения животного на нагретую поверхность. Контрольной группе животных вводили 1% крахмальный раствор. В качестве эталона сравнения использовали раствор метамизола натрия (производство ФГУП «Армавирская биофабрика») с действующим сроком годности, в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 8 мышей.

Результаты исследования обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [9] с помощью программы статистической обработки Stat Base. Эффект считали достоверным при $P < 0,05$.

Оценка биологической активности в экспериментах на животных осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8]. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 Общие требования к испытательным лабораториям) и Приказу МЗ РФ №267

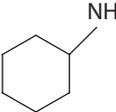
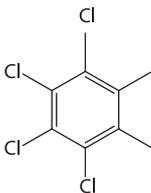
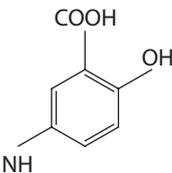
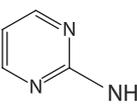
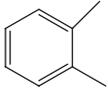
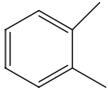
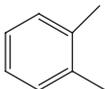
от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

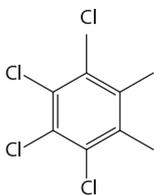
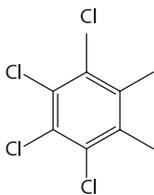
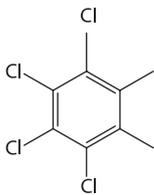
На наличие анальгетической активности было исследовано 12 соединений, из них 4 монозамещенных амида (соед. 1–4), 7 гидразидов (соед. 6–12) и 1 соль гидразида (соед. 5)

Таблица

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

n/n	R ₁	R ₂	X-Y	Время оборотительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
	Контроль			11,3±0,9	–	–
Эталон	Метамизол натрия			12,6±1,2	<0,05	–
1	2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	H	CH=CH	14,8±1,0	<0,05	>0,05
2		H		14,6±1,3	<0,05	>0,05
3		H	CH=CH	17,0±0,8	<0,05	<0,05
4		H		19,6±1,1	<0,05	<0,05
5	CH ₃ CONHNH	Na	CH ₂ -CH ₂	21,2±1,9	<0,05	<0,05
6	CF ₃ CONHNH	H	CH ₂ -CH ₂	15,2±1,5	<0,05	>0,05
7	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CONHNH	H	CH ₂ -CH ₂	16,8±1,4	<0,05	<0,05
8	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CONHNH	H		21,3±2,8	<0,05	<0,05
9	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CONHNH	H		19,3±2,1	<0,05	<0,05

Окончание таблицы

n/n	R ₁	R ₂	X-Y	Время оборотительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
10	2-OHC ₆ H ₄ CONHNH	H		13,2±0,9	<0,05	>0,05
11	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CONHNH	H		12,8±0,8	<0,05	>0,05
12	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CONHNH	H		11,4±0,6	>0,05	>0,05

1,4-дикарбоновых кислот. Результаты исследований приведены в таблице.

Соединение 12 в дозе 50 мк/кг не оказывает статистически значимого анальгетического действия по методу «горячей пластинки». Остальные 11 исследованных соединений в этой дозе проявляют анальгетическую активность, достоверно увеличивая время пребывания животных на «горячей пластинке» по сравнению с контролем. Активность соединений 3, 4, 5, 7, 8 и 9 достоверно превосходит эффект препарата сравнения. Наиболее активными являются соединения 5 и 8.

Из четырех исследованных монозамещенных амидов 1,4-дикарбоновых кислот два амида – 3-карбокситетрагидроксибензиламид малеиновой кислоты (соед. 3) и пиримидиламид фталевой кислоты (соед. 4) – проявили анальгетическую активность, достоверно увеличивая латентный период болевой реакции. Среди монозамещенных гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот наибольшим

анальгетическим эффектом обладают натриевая соль ацетилгидразида янтарной кислоты (соед. 5) и метоксибензоилгидразид фталевой кислоты (соед. 8). Замена фталиевого фрагмента в соединении 8 на тетрахлорфталевый остаток (соед. 10) снижает анальгетическое действие соединения. Такая же зависимость наблюдается при замене кислотного фрагмента с фталиевого (соед. 9) на тетрахлорфталевый (соед. 12) для 4-аминобензоилгидразидов.

ВЫВОДЫ

1. Из 12 подвергнутых фармакологическому скринингу производных янтарной, малеиновой и фталевых кислот 11 соединений проявили анальгетическую активность.

2. Активность 6 соединений достоверно превосходит эффект препарата сравнения метамизола натрия.

3. Для исследованных соединений проведен анализ «структура – биологическое действие».

4. Показана перспективность поиска веществ с анальгетической активностью среди производных 1,4-дикарбоновых кислот.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Черних В.П., Гриценко І.С., Ставничук С.В., Березнякова А.І., Попов С.Б. Синтез та біологічна активність арилсульфогідразидів малеїнової і фумарової кислот та метилових ефірів арилсульфогідразидів фумарової кислоти // Фармац. журнал (укр). – 1987. – №4. – С. 42–45.
2. Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О., Закс А.С., Коршенинникова М.И., Терехова Н.М. N-α-Оксифенилацетилгидразид малеиновой кислоты, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активность. Авт. свид. СССР №1137712. Пермская государственная фармацевтическая академия. Оpubл. изобретения. 1992. – №8. – С. 247.
3. Бурдулене Д., Палайма А., Стумбрявичюте З., Талайките З. Синтез и противовоспалительная активность сукцинамидов, производных 4-аминоантипирина // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т.33. – №4. – С. 20–22.
4. Бурдулене Д., Палайма А., Стумбрявичюте З. и др. Синтез и анальгетическая активность некоторых N,N'-замещённых сукциндиамидов // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т.33. – № 5. – С.35–36.
5. Бурдулене Д., Палайма А., Стумбрявичюте З., Талайките З., Шимкявичене В. Синтез, противовоспалительная и противоопухолевая активность замещённых сукциаминовых кислот // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т.33. – №3. – С.13–14.
6. Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З. и др. Синтез и противовоспалительная активность N,N' – замещённых сукцинамидов // Хим.-фарм. журнал. – 1996. – Т. 30. – № 3. – С. 45–46.
7. Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З. и др. Синтез и анальгетическая активность 2-амино-2-тиазолиновых солей N-замещённых сукциаминовых кислот// Хим.-фарм. журнал. – 1995. – Т. 29. – № 4. – С. 34–36.
8. Burduliene D., Palaima A. Synthesis and antiinflammatory action of N,N' – substituted diamides of succinic acid // Chemija. – 1999. – Vol.10. – №4. – P.312–315.
9. Burduliene D., Palaima A., Stumbreviciute Z. et al. Antiinflammatory action of succinic acid diamides substituted with amino acid residues// Biologija. – 1998. – №4. – P.27–31.
10. Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З. и др. Синтез и анальгетическая активность 2-амино-2-тиазолиновых солей N-замещённых сукциаминовых кислот// Хим.-фарм. журнал. – 1995. – Т. 29. – № 4. – С. 34–36.
11. Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З. и др. Синтез и исследование противовоспалительной и анальгезирующей активности N-арильных производных N' – (2-оксиэтил) сукциамида // Хим.-фарм. журнал. – 1996. – Т. 30. – № 4. – С. 25–27.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Новая волна», 2006. – 1200 с.
13. Насонов А.Е., Каратаев А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию // Врач. – 2007. – №3. – С. 8–14.
14. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Сообщение 7*. Замещённые амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. Синтез и фармакологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Хим. фарм. журнал. – 1999. – Т. 33. – №5. – С. 22–28.

15. Долженко А.В., Козьминых В.О., Колотова Н.В. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 16*. Синтез и антибактериальная некоторых амидов и ацилгидразидов янтарной кислоты // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. – №5. – С. 10–12.
16. Колотова Н.В., Скворцова Н.Л., Козьминых В.О. и др. Синтез биологически активных ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Рукопись деп. ВНИИ-ТИ 29.09.1997. – №2940-В97. – С. 1–31.
17. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Москва, Гриф и К, 2012, ч. 1. – 944 с.
18. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медгиз, 1963. – 146 с.

ANALGESIC ACTIVITY MONOGAMISTIC AMIDES AND HYDRAZIDES 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

N.V. Kolotova, S.V. Chashchina

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The analgesic activity of 12 monosubstituted amides and hydrazides of 1,4-dicarboxylic acids at a dose of 50 µg/kg by the method of "hot plate" was studied. Sodium Metamizole was used as a reference for comparison. Eleven studied compounds showed analgesic activity, significantly increasing the residence time of animals on the "hot plate" in comparison with the control. The activity of six compounds significantly exceeds the effect of the drug comparison. For the studied compounds the analysis of "structure – biological effect".

Keywords: monogamistic amides and hydrazides 1,4-dicarboxylic acids, analgesic activity

615.322+615.214

ПРОТИВОТРЕВОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ЦЕНТАФИТ»

Б.А. Муруев, аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБНУ ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, bai.andr@mail.ru

Л.Н. Шантанова, доктор биол. наук, профессор, заведующая лабораторией безопасности биологически активных веществ ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБНУ ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ

А.А. Торопова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБНУ ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ

В.Г. Банзаракшеев, канд. мед. наук, доцент кафедры общей патологии человека Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ

Комплексное растительное средство «Центафит», в состав которого входит сырье *Serratula centauroides* L., *Echinacea purpurea* L. Moench, *Inula heleniu* L., *Bergenia crassifolia* L., *Rosa* spp, оказывает выраженное анксиолитическое действие в условиях как наказуемого, так и ненаказуемого поведения животных. Его курсовое введение белым крысам в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг значительно повышает число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации по Vogel, увеличивает количество заходов и время пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, повышает ориентировочно-исследовательскую активность белых крыс на фоне снижения вегетативного компонента реакции тревоги в тесте «открытое поле». Показано, что анксиолитическое действие «Центафита» по ряду параметров превосходило такое у препарата сравнения – левзеи экстракта жидкого.

Ключевые слова: комплексное растительное средство, фитоэкдистероиды, реакция тревоги, анксиолитическое действие

В современном мире тревожные расстройства (ТР) занимают одно из первых мест среди нервно-психических заболеваний. Эти расстройства повышают предрасположенность и риск развития депрессивных состояний. В течение жизни у половины населения могут быть проявления и симптомы ТР, имеющих высокую коморбидность к депрессивным состояниям и требующих своевременного проведения лечения. Нарушения нейромедиаторного обмена в структурах головного мозга могут быть причиной этих клинических проявлений. Современные технологии исследований работы головного мозга позволяют показать, что клинические проявления данных патологий связаны с дефицитом серотонинергической активности в различных мозговых структурах. Так, недостаток серотонина во фронтальной коре головного мозга приводит к генерализованным тревожным расстройствам, в орбитофронтальной коре – может быть причиной депрессивных состояний. В настоящее время для лечения ТР наиболее широко применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина,

обладающие анксиолитическим и антидепрессивным эффектами, что может говорить о континуальной модели тревожно-депрессивных расстройств [4]. В то же время применение этих препаратов может вызвать ряд нежелательных побочных эффектов, которые особенно выражены при наличии сопутствующих соматических заболеваний, а также у лиц пожилого возраста. Эти препараты могут вызвать побочные действия уже на первой или второй неделе использования, что ограничивает их длительное применение, вызывает привыкание и развитие лекарственной зависимости с синдромом отмены.

В связи с этим в последние годы в лечении ТР широко применяются лекарственные препараты нейропротекторного действия, получаемые из растительного сырья. Растительные лекарственные средства, как правило, обладают низкой токсичностью, отсутствием физиологической или психологической зависимости, побочных эффектов при длительном применении, широким спектром терапевтического воздействия, проявляющегося в нейромодулирующих, антистрессорных и других фармакологических эффектах. В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН создано комплексное растительное средство, условно названное «Центафит», в состав которого входят *Serratula centauroides* L., *Echinacea purpurea* L. Moench, *Inula heleniu* L., *Bergenia crassifolia* L. Fritsch, *Rosa spp.* Растения, входящие в состав «Центафита», широко применяются в монгольской и тибетской медицине и содержат большой спектр биологически активных соединений, таких как фитоэкдистероиды, полисахариды, флавоноиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, каротиноиды [3,5].

Цель исследования: оценка анксиолитического действия комплексного растительного средства на моделях тревожных состояний у белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 30 белых крысах линии Wistar массой 180–200 г обоего пола. Эксперименты проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, а также в соответствии с Приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». С учетом принципа рандомизации животные были распределены на три группы: 1-я группа – животные контрольной группы (n=10), 2-я группа – животные, получавшие испытуемое растительное средство (n=10), 3-я группа – животные, получавшие препарат сравнения (n=10). Крысам контрольной группы вводили дистиллированную воду в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 7 дней, последний раз – за 1 час до тестирования. Животным 2-й группы внутривенно вводили водный раствор экстракта «Центафита» в дозе 100 мг/кг в объеме 10 мл/кг, также 1 раз в сутки на протяжении недели и последний раз – за 1 час до тестирования. В 3-й группе в качестве препарата сравнения использовали деалкоголизированный экстракт левзеи жидкой (ООО «Камелия НПП») в дозе 5 мл/кг по аналогичной схеме. Для оценки противотревожного действия использовали общепринятые тесты наказуемого (конфликтная ситуация по Vogel) и ненаказуемого поведения (приподнятый крестообразный лабиринт и открытое поле) [2]. В тесте конфликтной ситуации в течение 5 минут фиксировали количество наказуемых взятий воды. В методике «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) в течение 5 минут фиксировали количество заходов в открытые и закрытые рукава, период времени пребывания в них и на центральной площадке, число свешиваний и вертикальных стоек, количество дефекаций. В тесте «открытое поле» на протяжении 3 минут фиксировали двигательную активность, ориентировочно-исследовательское

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ЦЕНТАФИТ» НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В КОНФЛИКТНОЙ СИТУАЦИИ ПО VOGEL

Группы животных	Количество наказуемых взятий воды из поилки
Контроль (n=10)	1,7±0,51
Центафит, 100 мг/кг (n=10)	5,2±1,11*
ЛЭЖ, 5 мл/кг (n=10)	4,5±0,48*

Примечание: здесь и далее* – различия статистически значимы между опытной и контрольной группами при $p \leq 0,05$; ЛЭЖ – левзеи экстракт жидкий; n – количество животных в группе

поведение и уровень эмоциональности по проявлениям вегетативных признаков тревоги. Двигательную активность оценивали по числу пересеченных квадратов (горизонтальная активность); ориентировочно-исследовательскую активность – по вставанию крыс на задние лапки (вертикальная активность) и числу обследованных отверстий (норковый рефлекс). Вегетативные признаки тревоги оценивали по количеству актов груминга и дефекаций.

Полученные данные статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента [6]. Различия считали достоверным при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании поведенческой активности белых крыс в конфликтной ситуации по Vogel было установлено, что курсовое введение животным «Центафита» в дозе 100 мг/кг устраняло чувство страха и тревоги, повышая количество наказуемых взятий воды в 3 раза по сравнению с показателем контрольной группы (табл. 1). При этом препарат сравнения оказывал аналогичное анксиолитическое действие.

Анализ поведения животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ЦЕНТАФИТ» НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ «ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ»

Показатели		Группы животных		
		Контроль (n=10)	Центафит, 100 мг/кг (n=10)	ЛЭЖ, 5 мл/кг (n=10)
Количество заходов	Открытый рукав	0,6±0,20	2,0±0,20*	1,8±0,46*
	Закрытый рукав	1,0±0,14	2,1±0,50*	2,0±0,26*
Время пребывания, сек.	Открытый рукав	14,8±1,91	36,1±4,60*	28,2±3,01*
	Закрытый рукав	279,7±9,94	229,5±19,82	257,7±28,84
	Центральная площадка	5,4±1,14	34,4±7,91*	14,1±1,78*
Вертикальная активность		0,8±0,25	2,6±0,23*	2,5±0,62*
Число свешиваний		0,6±0,15	1,9±0,25*	1,7±0,53*

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ЦЕНТАФИТ»
НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»**

Показатели	Группы животных		
	Контроль (n=10)	Центафит 100 мг/кг (n=10)	ЛЭЖ 5 мл/кг (n=10)
Горизонтальная активность	5,4±1,01	16,9±2,03*	13,9±2,28*
Периферические квадраты	4,6±0,91	15,0±1,76*	11,8±1,96*
Центральные квадраты	0,8±0,2	2,1±0,5*	1,9±0,5
Вертикальная активность	0,9±0,1	3,3±0,6*	2,6±0,4*
Норковый рефлекс	0,8±0,1	2,8±0,76*	2,0±0,35*
Грумминг	1,8±0,25	0,8±0,24*	0,8±0,21*
Дефекации	2,8±0,76	1,1±0,23*	1,2±0,39

установил, что крысы контрольной группы значительную часть времени проводят в закрытых рукавах лабиринта, а не в открытых. Введение животным «Центафита» повышало число заходов в открытые рукава в 3,0 раза и время, проведенное в них, – в 2,4 раза по сравнению с подобными показателями животных контрольной группы. У белых крыс, получавших «Центафит», отмечалось увеличение общей двигательной активности в 2,3 раза, а также ориентировочно-исследовательской активности как за счет увеличения вертикальных стоек, так и свешиваний в среднем в 3 раза по сравнению с данными крыс контрольной группы. Показатели животных, получавших препарат сравнения, были ниже данных крыс, принимавших «Центафит» (табл. 2).

Исследование поведения животных в тесте «открытое поле» показало, что у белых крыс, находящихся в незнакомой обстановке, повышается двигательная и ориентировочно-исследовательская активность, уменьшается выраженность вегетативных проявлений тревожной реакции по сравнению с показателями крыс контрольной группы. Так, введение «Центафита» крысам опытной группы привело к уве-

личению двигательной активности в 3,0 раза, ориентировочно-исследовательской активности в 3,5 раза и достоверному уменьшению количества дефекаций по сравнению с животными контрольной группы (табл. 3). При этом исследовательская активность у крыс, получавших «Центафит», по ряду параметров превосходила таковую у препарата сравнения.

ВЫВОДЫ

В результате полученных данных установлено, что комплексное растительное средство «Центафит» обладает анксиолитическим действием. При его курсовом введении в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг наблюдается повышение числа наказуемых взятий воды в тесте Vogel, увеличение количества выходов крыс в открытые рукава «приподнятого перекрестного лабиринта» и времени пребывания в них, а также активация ориентировочно-исследовательской активности животных с уменьшением признаков вегетативной тревожной реакции. Обнаруженный противотревожный эффект «Центафита»,

очевидно, обусловлен входящими в его состав *Serratula centauroides* и *Inula helenium*, которые, как ранее было показано, обладают выраженными анксиолитическими свойствами [1, 7]. Реализация указанных свойств испытуемого средства может быть связана с содержащимися в его составе соединениями фенольной группы (дубильные вещества, флавоноиды), а также активирующим влиянием фитостероидов на систему «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников», вследствие чего развиваются положительные эффекты в лимбической системе, связанные с нейропластичностью головного мозга белых крыс при стрессорных воздействиях [3, 4].

Работа выполнена в рамках выполнения темы госзадания № АААА-АА17-117011810037-0 «Биотехнологические основы и молекулярно-клеточные механизмы действия адаптогенных средств, созданных на основе экистероидсодержащих растений Восточной Сибири».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балдандоржиева М.В., Гуляев С.М., Шантанова Л.Н., Маланов К.Ж. Психотропные свойства фитосредства Адаптофит-15 // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – №4–1 (86). – С. 166–169.
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. – М., 2005. – С. 253–263.
3. Николаева Г.Г., Шантанова Л.Н., Николаева И.Г., Раднаева Л.Д., Гармаева Л.Л., Цыбиктарова Л.П. Левзея одноцветковая и серпуха васильковая – перспективные экистероидсодержащие растения // *Бюллетень ВСНЦ СО РАН*. – 2014. – Т. 97, №3. – С. 93–96.
4. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства / Коморбидность и терапия. – М., 2007. – 32 с.
5. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 3 / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб.; М., 2010. – 601 с.
6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 256 с.
7. Свиридов И.В., Разуваева Я.Г., Шантанова Л.Н. Влияние экстракта сухого *Serratula centauroides* L. на функциональное состояние центральной нервной системы // *Вестник Бурятского государственного университета*. – 2015. – №12. – С. 184–188.

ANTI-ANXIETY EFFECT OF THE COMPLEX PLANT REMEDY «CENTAPHYT»

B.A. Muruev¹, L.N. Shantanova¹, A.A. Toropova¹, V.G. Banzaraksheev²

¹ *General and Experimental Institute of Biology, Siberian branch of RAS, Ulan-Ude, Russia*

² *Buryat State University, Ulan-Ude, Russia*

*It has been established that the complex plant remedy «Centaphyt» composed from *Serratula centauroides* L., *Echinacea purpurea* L. Moench, *Inula helenium* L., *Bergenia crassifolia* L., *Rosa* spp. has a marked anxiolytic effect in the conditions of punished and not punished behavior of animals. The course*

*introduction of the remedy to white rats in the experimental-therapeutic dose of 100 mg/kg significantly increases the number of punished intakes of water in the conflict situation simulated according to the Vogel's method; also it increases the number of entries into the open branches of elevated plus maze and extends a staying period in them. Besides, it promotes the motor and orientational activity alongside the decrease of vegetative component of the alarm reaction in the «open field» test. It has been revealed that the anxiolytic effect of «Centaphyt» on a number of parameters surpasses the same effect of the preparation of comparison – the fluid extract from *Rhaponticum carthamoides*.*

Keywords: complex plant remedy, phytoecdysteroids, alarm reaction, anxiolytic effect

УДК 615.322+615.241.3

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

В.Б. Хобракова, с.н.с. лаборатории экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБНУ ИОЭБ СО РАН); ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, val0808@mail.ru

С.М. Николаев, доктор мед. наук, гл.н.с. лаборатории экспериментальной фармакологии, профессор кафедры фармакологии и традиционной медицины, ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБНУ ИОЭБ СО РАН); ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, smnikolaev@mail.ru

Т.Б. Смагулова, канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, 324vg@mail.ru

Л.Р. Абидуева, канд. биол. наук, ст. преподаватель кафедры инфекционных болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, abidueva75@mail.ru

И.Р. Балданова, канд. мед. наук, заведующий кафедрой общей патологии человека медицинского института, доцент ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, irrinchin@mail.ru

А.Ю. Ерентуева, канд. биол. наук, доцент кафедры общей патологии человека медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, a_erentueva@mail.ru

Э.В. Архипова, канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ

Цель исследования – определение иммуномодулирующих свойств сухого экстракта «Фитотон» в отношении клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при азатиоприновой иммуносупрессии.

Действие испытуемого средства на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ. Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.Д. Cunningham (1965). Состояние

макрофагального звена иммунного ответа оценивали в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши. Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами вариационной статистики с использованием параметрического t-критерия Стьюдента.

Установлено, что курсовое применение сухого экстракта «Фитотон» способно ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на реакцию гиперчувствительности замедленного типа, антителогенез и фагоцитоз макрофагов. Применение исследуемого средства приводило к увеличению

индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа в 1,8 раза, абсолютного и относительного числа антителообразующих клеток – в 1,8 и 1,3 раза соответственно и фагоцитарного индекса – в 1,6 раза по сравнению с данными в контрольной группе. Полученные результаты позволяют заключить, что сухой экстракт «Фитотон» обладает выраженной иммуномодулирующей активностью при азатиоприновой иммуносупрессии.

Ключевые слова: растительное средство «Фитотон», иммуномодулятор, иммунодефицит, азатиоприн, антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа, фагоцитоз макрофагов

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания №АААА-АА17-117011810037-0.

В настоящее время актуальной является проблема развития и коррекции состояний, сопровождающихся нарушением функционирования иммунной системы организма. Интенсивные исследования в последние десятилетия в области теоретической и клинической иммунологии способствовали выявлению широкого круга заболеваний, обусловленных дисфункцией различных звеньев иммунитета и требующих иммунокорректирующей терапии. Поиск средств и способов регуляции иммунологической реактивности организма стал одним из приоритетных направлений развития современной медицины.

Потребность в лекарственной коррекции нарушенных функций организма в настоящий момент ощущается особенно остро. Воздействие неблагоприятных экологических факторов, стрессовые ситуации, применение некоторых лекарственных препаратов (в первую очередь глюкокортикоидов, антибиотиков, цитостатиков, туберкулостатиков и др.) неизбежно приводят к нарушению иммунного статуса организма. Иммунная недостаточность

снижает эффективность проводимой фармакотерапии, способствует активизации условно-патогенной микрофлоры, смене возбудителя, а также приводит к суперинфекции, что, в свою очередь, может повлечь затяжное течение болезни и тяжелые осложнения, а в ряде случаев – летальный исход. Поэтому восстановление функциональной активности иммунной системы является неременным условием успеха комплексной терапии различных патологических состояний. В связи с этим оправдан значительный интерес исследователей к использованию средств, способных предупредить и корригировать нарушения в иммунной системе организма.

Значительная доля иммунокорректирующих препаратов на сегодняшний день в Государственной фармакопее РФ представлена препаратами животного, микробного и синтетического происхождения [3, 10], тогда как арсенал иммуномодулирующих средств растительного происхождения ограничен. В отличие от синтетических препаратов, фитосредства имеют ряд преимуществ: незначительное число побочных эффектов, возможность применения у всех возрастных групп, наличие комплекса биологически активных веществ, действующих на весь организм в целом и активирующих функции нервной и эндокринной систем на фоне иммуномодулирующего действия [6,16]. В рамках импортозамещения первостепенной задачей отечественной фармакологии является изыскание новых лекарственных средств, конкурентоспособных с производимыми за рубежом [2,4].

Все эти аспекты диктуют необходимость создания фитосредств, направленных на восстановление иммунного статуса организма, безопасных и эффективных в условиях коррекции вторичных иммунодефицитов [1,6,11,15,16].

Объектом настоящего исследования явилось многокомпонентное растительное средство «Фитотон» – сухой экстракт из надземной

части лабазника вязолистного *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim, мяты перечной *Mentha piperita* (L.), корней бадана толстолистного *Bergenia crassifolia* (L.), полученный в отделе биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН.

Целью настоящего исследования являлось определение иммуномодулирующих свойств сухого экстракта «Фитотон» в реакциях клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальном иммунодефиците.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения экспериментальных исследований использовали половозрелых мышей-самцов линии F1 (СВА хС57В1/6) массой 18–20 г (питомник РАН «Столбовая»).

Животные находились в стандартных условиях вивария в соответствии с Правилами лабораторной практики (GLP) и приказом МЗ РФ №708Н от 23.08.2010 «Об утверждении Правил лабораторной практики». Эксперименты проведены в соответствии с приказом МЗ РФ №267 «Об утверждении Правил лабораторной практики» от 19.06.2003 и Правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, от 18.03.1986 (Страсбург). Протокол исследований согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 2 от 05.09.2013). Животных из эксперимента выводили под легким эфирным наркозом.

Действие сухого экстракта «Фитотон» было изучено на интактных животных (опытная группа № 3), а также животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко», Россия, лекарственная форма – таблетки), который вводили контрольной и опытным (№ 1 и 2)

группам животных в дозе 50 мг/кг перорально в объеме 0,1 мл/мышь один раз в сутки в течение 5 дней [5].

В качестве препарата сравнения использовали «Иммунал» (Lec Pharma, Словения), представляющий собой сок травы эхинацеи пурпурной, предварительно деалкоголизированный.

Экстракт «Фитотон» и препарат сравнения «Иммунал» вводили *per os* животным, подвергнутым иммуносупрессии, в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг и в дозе 5 мл/кг ежедневно в течение 14 дней (опытные группы животных № 1 и 2 соответственно). Первое введение исследуемого экстракта и препарата сравнения осуществляли по окончании введения азатиоприна, на 6-й день эксперимента и далее в течение 14 дней один раз в сутки. Контрольная группа животных получала по аналогичной схеме и в соответствующем объеме воду очищенную. Опытная группа № 3 интактных мышей получала экстракт «Фитотон» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг в течение 14 дней один раз в сутки.

Действие испытуемого средства и препарата сравнения на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ [7]. Мышей сенсibilizировали внутрибрюшинным введением 0,1% взвеси эритроцитов барана (ЭБ) в физиологическом растворе. На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена – 50 мкл 50% взвеси ЭБ. В контрлатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объеме. Результаты реакции ГЗТ регистрировали спустя 24 часа по разнице масс опытной и контрольной лап. Индекс реакции ГЗТ (И_р) рассчитывали по формуле:

$$I_p = [(M_{оп} - M_{к}) / M_{к}] \times 100\%.$$

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.Д. Cunningham (1965) [14]. Мышей иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ в дозе 2×10^8 клеток/мышь. Величину иммунного ответа оценивали по числу АОК на селезенку и на 10^6 клеток с ядрами на 5-е сутки после иммунизации.

Состояние макрофагального звена иммунного ответа оценивали в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши. Через 24 часа после окончания 14-дневного перорального приема исследуемого средства фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов оценивали по интенсивности захвата ими частиц туши, введенной животным внутрибрюшинно в виде 0,05% суспензии в объеме 2,0 мл. Лизаты клеток перитонеального экссудата помещали в плоскодонные планшеты и определяли с помощью спектрофотометра Uniscan (Финляндия) при $\lambda=620$ нм оптическую плотность, отражающую количество туши, поглощенной перитонеальными макрофагами [7].

Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами вариаци-

онной статистики с использованием параметрического t-критерия Стьюдента [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение азатиоприна сопровождалось развитием иммунодефицитного состояния, характеризующегося угнетением гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа организма мышей. Исследование гуморального иммунитета, оцениваемого по количеству АОК, показало у мышей контрольной группы уменьшение как абсолютного, так и относительного их числа на 39% и 47% соответственно по сравнению с теми же показателями в интактной группе (табл. 1).

При введении исследуемого средства на фоне азатиоприновой иммуносупрессии наблюдали достоверное увеличение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10^6 спленоцитов; при этом первый показатель превышал уровень азатиоприновой супрессии в 1,8 раза, второй – в 1,3 раза. Препарат сравнения «Иммунал» повышал абсолютное и относительное число АОК в 1,6 и 1,3 раза соответственно по сравнению с данными в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ «ФИТОТОНА» НА АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ ПРИ АЗАТИОПРИНОВОЙ СУПРЕССИИ У МЫШЕЙ

№ п/п	Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10^6 спленоцитов
1	Интактная (H_2O), n=10	40673 ± 2104	348 ± 28
2	Контрольная (азатиоприн+ H_2O), n=10	24802 ± 1393	183 ± 10
3	Опытная 1 (азатиоприн+«Фитотон»), n=10	$44742 \pm 3334^*$	$235 \pm 22^*$
4	Опытная 2 (азатиоприн+«Иммунал»), n=10	$39876 \pm 2589^*$	$244 \pm 18^*$
5	Опытная 3 («Фитотон»), n=10	35949 ± 2164	323 ± 21

Примечание: здесь и далее n – количество животных в группе, * – означает, что разница существенна ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ «ФИТОТОНА» НА ВЫРАЖЕННОСТЬ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА ПРИ АЗАТИОПРИНОВОЙ СУПРЕССИИ У МЫШЕЙ

№ п/п	Группы животных	Индекс реакции ГЗТ, %
1	Интактная (H ₂ O), n=10	38,96±3,12
2	Контрольная (азатиоприн+H ₂ O), n=10	18,46±1,65
3	Опытная 1 (азатиоприн+«Фитотон»), n=10	33,02±3,10*
4	Опытная 2 (азатиоприн+«Иммунал»), n=10	29,76±2,32*
5	Опытная 3 («Фитотон»), n=10	36,54±2,78

При введении экстракта «Фитотон» интактным животным (опытная группа № 3) установлено, что данное средство не изменяет показатели гуморального иммунитета у интактных животных (табл. 1).

Исследование клеточного звена иммунного ответа при азатиоприновой супрессии у мышей показало снижение реакции ГЗТ на 53% по сравнению с тем же показателем в интактной группе (табл. 2).

Курсовое введение испытуемого средства на фоне азатиоприна сопровождалось повышением индекса реакции ГЗТ в 1,8 раза по сравнению с таковым в контрольной группе, тогда как у интактных животных при использовании экстракта не отмечали существенного изменения данного показателя по сравнению с данными в интактной группе.

При использовании «Иммунала» на фоне азатиоприна отмечалось увеличение данного показателя в 1,6 раза по сравнению с данными в контрольной группе (табл. 2).

Как следует из данных, приведенных в табл. 3, введение азатиоприна приводило к снижению фагоцитарного индекса на 33%. Курсовое введение экстракта «Фитотон» оказывает иммуностимулирующее действие, о чем свидетельствует увеличение фагоцитарного индекса в 1,6 раза по сравнению с таковым в контрольной группе. Препарат сравнения «Иммунал» повышал данный показатель в 1,5 раза по сравнению с контролем (табл. 3).

При исследовании влияния экстракта «Фитотон» на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов интактных мышей установлено, что данное средство не вызывает

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ «ФИТОТОНА» НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ ПРИ АЗАТИОПРИНОВОЙ СУПРЕССИИ У МЫШЕЙ

№ п/п	Группы животных	Фагоцитарный индекс, оптическая плотность, усл. ед.
1	Интактная (H ₂ O), n=10	0,369±0,012
2	Контрольная (азатиоприн+H ₂ O), n=10	0,249±0,026
3	Опытная 1 (азатиоприн+«Фитотон»), n=10	0,407±0,040*
4	Опытная 2 (азатиоприн+«Иммунал»), n=10	0,378±0,021*
5	Опытная 3 («Фитотон»), n=10	0,331±0,024

значимого изменения фагоцитарного индекса по сравнению с данными в интактной группе (табл. 3).

Эффективность исследуемого средства сопоставима с таковой препарата сравнения – «Иммунал», что согласуется с данными исследований Е.Р. Будаевой (2016) и В.Б. Хобраковой и др. (2017), в которых показано иммуномодулирующее действие сухих экстрактов горечавки холодной и зопничка клубненосного, сопоставимое с эффектом указанного референтного препарата.

Иммуномодулирующее действие экстракта «Фитотон» обусловлено содержанием в нем большого разнообразия биологически активных веществ, преимущественно флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов, каротиноидов, эфирных масел, обладающих выраженными иммуномодулирующими свойствами [6]. Кроме того, наши данные согласуются с данными работы Е.Г. Седуновой (2000), в которой отмечена выраженная иммуномодулирующая активность сухого экстракта бадана толстолистного, входящего в состав «Фитотона», в отношении основных звеньев иммунного ответа при экспериментальном иммунодефиците, вызванном азатиоприном [8]. В исследованиях А.А. Чурина и др. (2005, 2008) также установлено иммуномодулирующее действие сухих экстрактов бадана толстолистного, лабазника вязолистного, входящих в состав испытуемого средства [12,13]. В частности, показано, что после введения мышам линии СВА/СaLac и С57Bl/6 экстракта лабазника вязолистного повысилась активность В-лимфоцитов, уменьшилась выработка ИЛ-2, не изменилась активность перитонеальных макрофагов [13]. Введение мышам экстракта бадана толстолистного снизило воспалительную реакцию, предотвратив накопление Т-лимфоцитов, уменьшив продукцию провоспалительных цитокинов, что оказало положительное действие на гуморальное и клеточное звено иммунитета мышей [12].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что курсовое введение растительного средства «Фитотон» на фоне азатиоприновой иммуносупрессии оказывает выраженное иммуномодулирующее действие в отношении гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунного ответа, предотвращая развитие иммунодефицитного состояния. Исследуемый экстракт по своему действию сопоставим с таковым препарата сравнения «Иммунал» и не изменяет показатели иммунитета у интактных мышей, что характерно для истинных иммуномодуляторов, эффективных при нарушениях функционального состояния иммунной системы [1,11].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Будаева Е.Р. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта *Gentiana algida* Pall. при экспериментальном иммунодефиците / Автореф. дисс. ... к.м.н. – Улан-Удэ, 2016. – 23 с.
2. Вельямкина Е.И. Анализ ассортимента иммуностропных лекарственных препаратов // Вестник ПГФА. – 2012. – №9. – С. 19–21.
3. Иммуноterapia. Руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. – М., 2014. – 672 с.
4. Куркин В.А. Фенольные соединения как источник импортозамещающих лекарственных растительных препаратов // Фенольные соединения. – 2012. – С. 561–567.
5. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. – М., 1985. – 256 с.
6. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет. – Уфа, 2005. – 96 с.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Буянтяна и др. – М.: Гриф и К, 2012–944 с.

8. Седунова Е.Г. Влияние экстракта бадана толстолистного на состояние иммунной системы организма в эксперименте // Автореф. дисс. ... к.м.н. – Улан-Удэ, 2000. – 25 с.
9. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
10. Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М. Особенности современной иммуномодулирующей терапии // Астма та алергія. – 2013. – №1. – С. 6–12.
11. Хобракова В.Б., Цыренова Д.З., Торопова А.А., Оленников Д.Н. Исследование иммуномодулирующей и антиоксидантной активности сухого экстракта из клубней *Phlomis tuberosa* (L.) Moench // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, №3. – С. 26–30.
12. Чурин А.А., Масная Н.В., Шерстобоев Е.Ю., Суслов Н.И. Влияние экстракта *Bergenia crassifolia* на показатели специфического иммунного ответа в условиях экстремальных воздействий // Эксп. и клин. фармакол. – 2005. – Т. 68, №5. – С. 51–54.
13. Чурин А.А., Масная Н.В., Шерстобоев Е.Ю., Шилова И.В. Влияние экстракта *Filipendula ulmaria* на иммунную систему мышей СВА/СаЛас и С57В1/6 // Эксп. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, №5. – С. 32–36.
14. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. – 1965. – V. 207. – № 5001. – P.1106–1107.
15. Gertsch J., Viveros-Paredes J.M., Taylor P. Plant immunostimulants scientific paradigm or myth? // J. of Ethnopharmacology. – 2011. – V. 136, №3. – P. 385–391.
16. Kumar S., Gupta P., Sharma S., Kumar D. A review on immunostimulatory plants // J. of Chinese Integrative Medicine. – 2011. – V. 9, №2. – P. 117–128.

IMMUNE MODULATING PROPERTIES OF THE MULTICOMPONENT PLANT REMEDY AT EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY

V.B. Khobrakova^{1,2}, S.M. Nikolaev^{1,2}, T.B. Smagulova², L.R. Abidueva², I.R. Baldanova², A.Yu. Erentueva², E.V. Arkhipova²

¹ Institute of General and Experimental Biology, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude, Russia

² Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

The purpose of the study is to determine the immune modulating properties of the dry extract «Phytoton» on the cellular, humoral and macrophage immune response in the azathioprine immune suppression.

The activity of the tested remedy on the cellular immunity was evaluated in the reaction of delayed-type hypersensitivity (DTH) according to the standard method for local DTH. The state of the humoral immunity was estimated taking into account the number of antibody-forming cells (AFC) determined by the method of local hemolysis by A.J. Cunningham (1965). The state of the macrophage immunity was evaluated in a phagocytosis reaction of peritoneal macrophages with respect to particles of a colloid carcass. Statistical analysis was performed using standard methods of variation statistics using parametric Student's t-test.

It was established that the administration of the remedy «Phytoton» to animals significantly reduced suppressive effect of cytostatic azathioprine on the reaction of delayed-type hypersensitivity (DTH),

antibody response and phagocytosis of macrophages. The tested remedy increased the DTH-index by 1.8 times, the number of absolute and relative antibody-forming cells by 1.8 and 1.3 times, respectively, and the phagocytic index by 1.6 times as compared with the control group. The results obtained allowed us to conclude that the dry extract «Phytoton» showed the marked immune modulating activity in the azathioprine-induced immune suppression demonstrating its applicability as a new effective immune modulator.

Keywords: plant remedy «Phytoton», immune modulator, immunodeficiency, azathioprin, antibody genesis, delayed-type hypersensitivity, phagocytosis of macrophages

УДК 615.454.1

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МАЗИ МЕТИЛУРАЦИЛОВОЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДОЛОГИИ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЗОРА КАЧЕСТВА

М.Р. Мцаришвили, инженер по валидации отдела обеспечения качества АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, *m.r.mtsariashvili@yandex.ru*

С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора Института фармации по образовательной деятельности ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, *Svetlana.egorova@kazanngu.ru*

С.Ю. Гармонов, доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, *serggar@mail.ru*

Е.Р. Садыкова, канд. хим. наук, начальник отдела контроля качества АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, *esadykova@tatpharm.ru*

Представлены результаты проведения обзора качества мази метилурацила при помощи статистических методов – контрольных карт Шухарта. Обоснована необходимость совершенствования технологии производства лекарственного препарата. Проанализированы причины изменчивости показателя качества «количественное определение» при помощи диаграммы Исикавы. Внесены изменения в оборудование, параметры процесса производства. Дана оценка эффективности внедренных изменений при помощи контрольных карт Шухарта.

Ключевые слова: контрольные карты Шухарта, обзор качества, GMP, метилурациловая мазь, диаграмма Исикавы.

В системе мероприятий фармацевтического производства по обеспечению качества выпускаемых лекарственных препаратов (ЛП) существенное значение имеет проведение обзора качества (ОК). В настоящее время без проведения обзора качества по каждому ЛП предприятию невозможно пройти

сертификацию на соответствие требованиям GMP.

Обзор качества ЛП – это регулярная оценка качества всех зарегистрированных ЛП, которая проводится для подтверждения приемлемости утвержденного производственного процесса, для выявления любых тенденций, а также для выявления возможных улучшений процесса и продукта [1].

ЛП «Метилурацил, мазь для местного и наружного применения 10% 25 г» (мазь метилурациловая) выпускается на АО «Татхимфармпрепараты» с 2001 года (регистрационное удостоверение № ЛСР-000246/08); состав: диоксометилтетрагидропиримидин – 10,0 г; вазелин – 45,0 г; ланолин безводный – 31,5 г; вода очищенная – 13,5 г; применяется при вялотекущих ранах и трещинах кожи и слизистых, а также при ожогах, лучевых и фотодерматитах [2]. В настоящее время производство мази метилурациловой осуществляется АО «Татхимфармпрепараты» в соответствии с требованиями GMP.

Целью исследования явилось проведение обзора качества мази метилурациловой

для оценки воспроизводимости, стабильности и, в случае необходимости, совершенствования процесса производства ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен статистический анализ показателей качества и процессов производства 100 товарных серий ЛП «Метилурацил, мазь для местного и наружного применения 10% 25 г» с использованием метода контрольных карт [3], построенных при помощи Microsoft Excel.

Оценку изменчивости и управляемости процессов осуществляли на основе контрольных карт индивидуальных значений (X-карты) и контрольных карт скользящих размахов

(Rm-карты). Основным условием анализа контрольных карт являлось отсутствие каких-либо изменений в процессе [4].

Расчет контрольных границ осуществляли на основе ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 [5]. Индексы воспроизводимости рассчитывали согласно ГОСТ Р 50779.46-2012/ISO/TR 22514-4:2007 [6].

В работе использованы следующие обозначения: $\bar{X}_{ср}$ – среднее арифметическое всех значений показателя X «количественное определение метилурацила», $R_{mср}$ – скользящий размах (разность между значениями показателей) двух последовательных значений, $R_{mср}$ – среднее арифметическое скользящих размахов, UCL – верхняя контрольная граница, LCL – нижняя контрольная граница, НГД – нижняя граница допуска, ВГД – верхняя граница

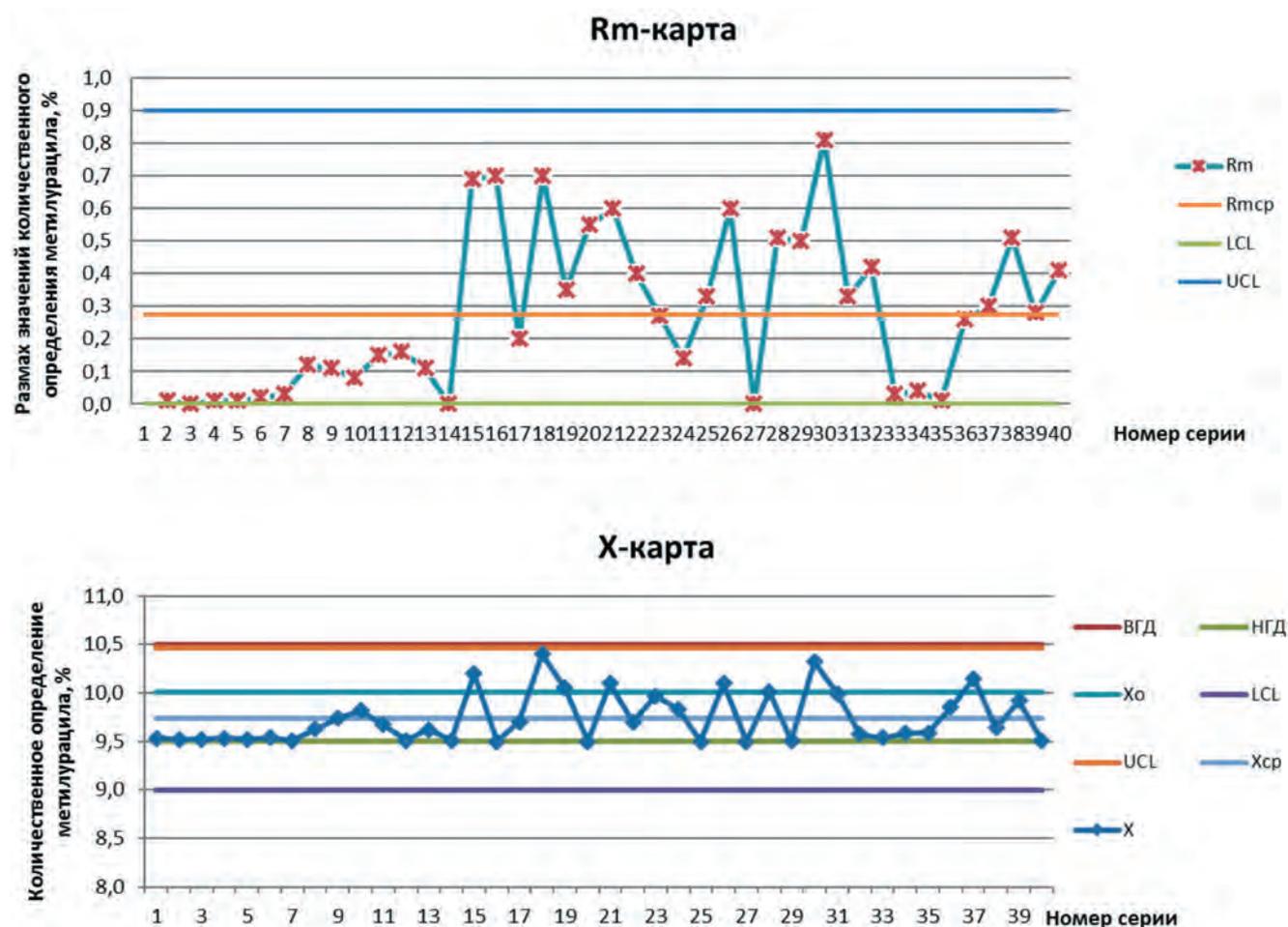


РИС.1. R_m - и X-карты распределения значений количественного определения метилурацила в нерасфасованной продукции

допуска, C_p , C_{pk} – индексы воспроизводимости процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ 40 серий нерасфасованной и готовой продукции ЛП «Метилурацил, мазь для местного и наружного применения 10% 25 г» при помощи контрольных карт Шухарта [5] по показателю качества «количественное определение». Контрольная карта скользящего размаха, R_m -карта, (рис. 1) показывает высокую вариабельность процесса.

На контрольной X -карте (рис. 1) распределение значений X нестабильно по положению среднего X_{cp} , которое составило 9,7%. Большинство значений показателя расположены

на нижней границе допуска, т. е. процесс не настроен на номинальное значение показателя X_0 (10%), что подтверждают вычисленные индексы воспроизводимости процесса $C_p=0,7$, $C_{pk}=0,3$.

Анализ контрольных R_m - и X -карт количественного определения метилурацила в готовой продукции (рис. 2) показал, что изменчивость данного показателя меньше, чем в нерасфасованной продукции (по-видимому, вследствие дополнительного перемешивания при фасовке). Однако большинство значений показателя, как и в нерасфасованной продукции, расположено на нижней границе допуска, между нижней границей допуска и истинным средним значением показателя (9,6%), который уменьшился по сравнению с аналогичным показателем для нерасфасованной продукции

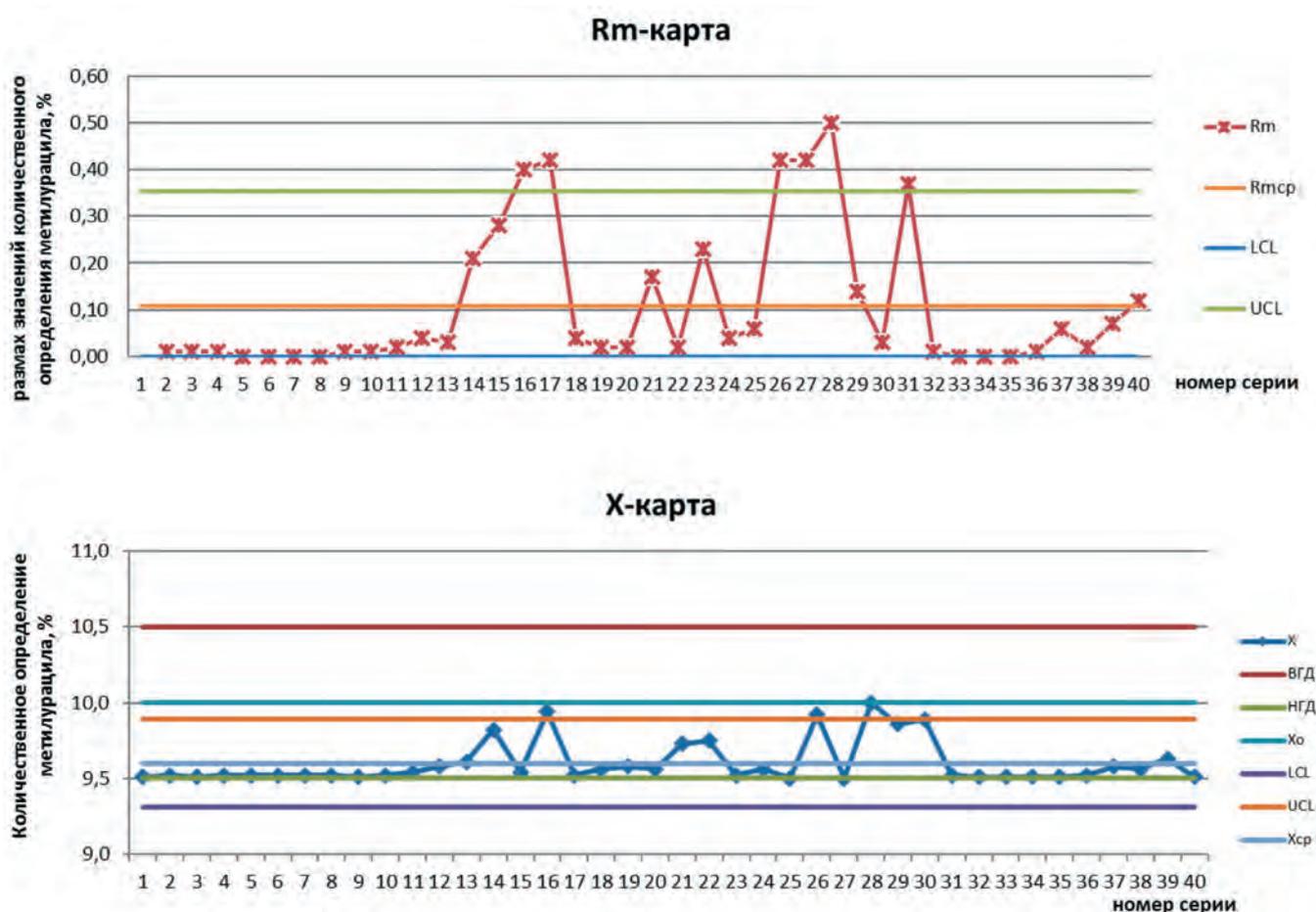


РИС.2. R_m - и X - карты распределения значений количественного определения метилурацила в готовой продукции

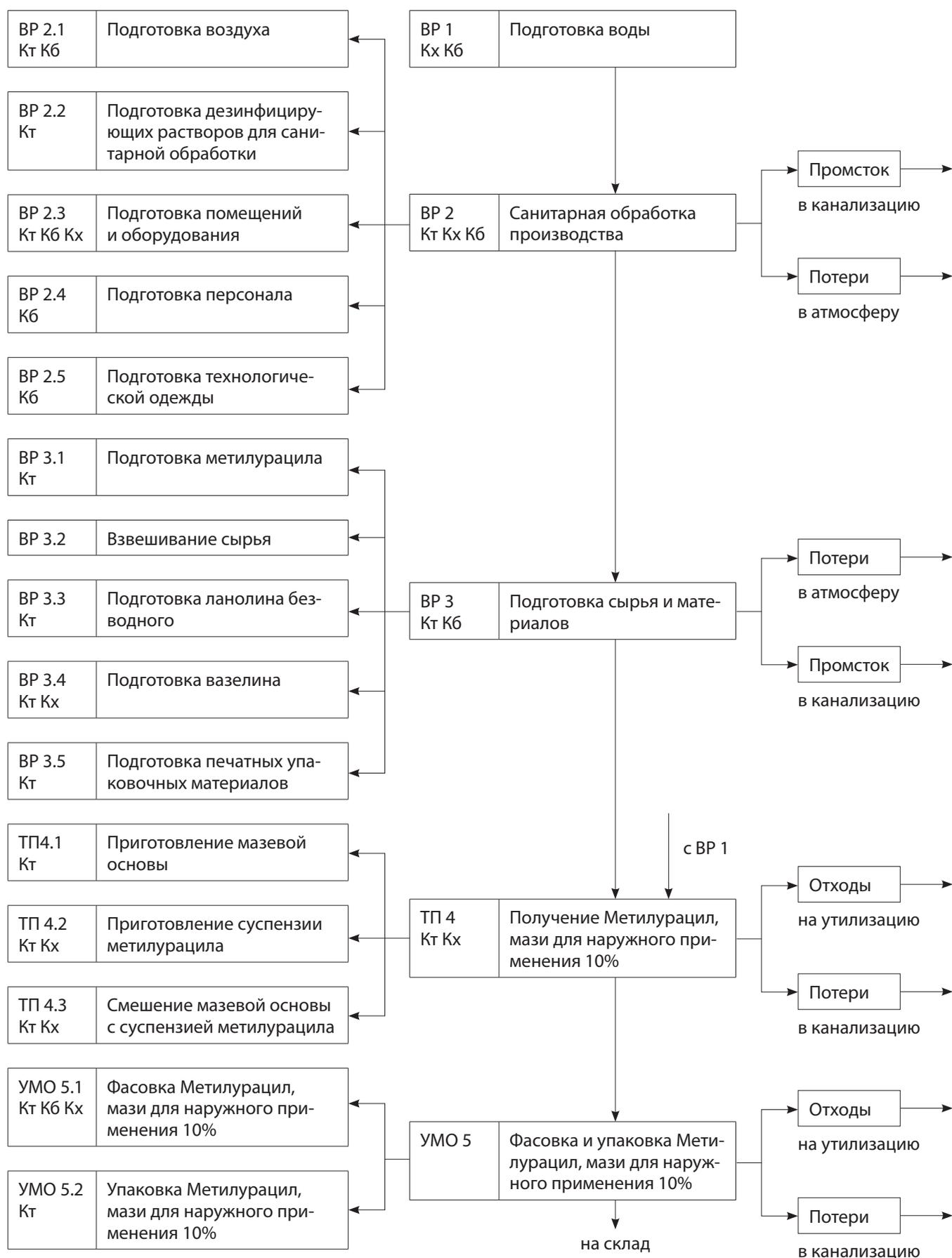


РИС.3. Технологическая схема производства ЛП «Метилурацил, мазь для наружного и местного применения 10%»

(9,7%), по-видимому, вследствие налипания частиц метилурацила на оборудовании. Рассчитанные значения индексов воспроизводимости составили $C_p=1,7$, $C_{pk}=0,35$.

Таким образом, установлено, что при соблюдении процессов подготовки сырья и технологических параметров процесса производства количественное содержание метилурацила в готовом продукте находится у нижней границы допуска (9,5%) и имеет высокую изменчивость, что может привести к получению продукции несоответствующего качества. Это свидетельствует о необходимости внесения технологических изменений для достижения однородности распределения фармацевтической субстанции в мази.

Технологический процесс получения мази метилурациловой включает стадии: приготовление мазевой основы (стерилизация

и смешение вазелина и ланолина безводного), приготовление водной суспензии метилурацила, смешение мазевой основы с суспензией метилурацила (рис. 3).

Для анализа и систематизации возможных причин изменчивости показателей качества готовой продукции был использован метод «мозгового штурма» (группа – 6 специалистов) и построена причинно-следственная диаграмма Исикавы (рис. 4).

В качестве причин, обуславливающих смещение показателя «количественное определение метилурацила» к нижней границе допуска, были рассмотрены: некорректное выполнение персоналом технологической операции «перемешивание» при получении водной суспензии метилурацила вследствие некорректной регламентации времени в нормативной документации; использование



РИС.4. Диаграмма анализа причин смещения показателя «количественное определение метилурацила» к нижней границе допуска

фармацевтической субстанции метилурацила, имеющей показатель «количественное определение» на нижней границе допуска; использование устаревшего оборудования и вследствие этого – потери метилурацила на стенках реактора с якорной мешалкой без скребка.

Проведен анализ продолжительности перемешивания водной суспензии метилурацила; установлено, что процесс нестабилен, время перемешивания составило от 30 до 40 минут. Методом сравнительного анализа установлено отсутствие связи между временем перемешивания суспензии метилурацила и содержанием метилурацила в продукте, однако для стабилизации процесса было необходимо экспериментально обосновать оптимальные условия приготовления суспензии метилурацила.

Приготовление суспензии метилурацила осуществляли в мобильном реакторе с рамной мешалкой вместимостью 100 л. При включенной мешалке в воду добавляли субстанцию метилурацила непрерывно небольшими порциями. Экспериментально установлено соотношение объемов воды очищенной: горячей (80°C) и холодной (20°C) – 1:3 – для смешения с субстанцией метилурацила. При данном соотношении температура суспензии составила

32°C, что оптимально обеспечивает однородность смешения при введении в мазевую основу, охлажденную до 32°C. Установлена оптимальная скорость вращения мешалки 45 об./мин., при которой обеспечивается смешение субстанции с водой и не происходит нагрев суспензии. Необходимое время перемешивания суспензии – 40 минут – установили экспериментально по равномерности распределения дисперсной фазы путем визуального контроля при соблюдении параметров смешения.

Для выявления влияния содержания метилурацила в фармацевтической субстанции на показатели качества мази был проведен сравнительный анализ 9 серий субстанций метилурацила (поставки для 40 серий мази метилурациловой) по показателю качества – «количественное определение» по результатам входного контроля испытательной лаборатории отдела контроля качества и данных аналитического контроля производителя (рис. 5).

Проанализированные серии субстанции метилурацила соответствовали требованиям спецификации по показателю «количественное содержание» (не менее 99%), качество сырья по данному показателю воспроизводимо относительно анализируемых серий. Таким

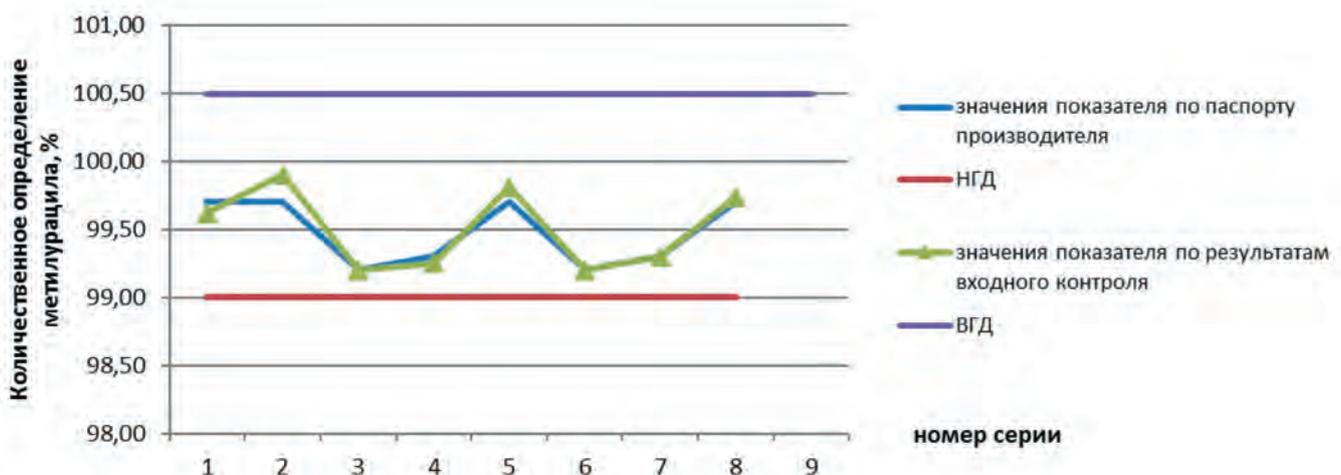


РИС.5. График распределения значений показателя «количественное определение метилурацила» относительно границ допуска по паспорту производителя и входному контролю испытательной лаборатории ОКК

образом было исключено влияние показателя «количественное содержание» метилурацила в субстанции на количественное содержание в мази.

Для выявления влияния фактора «оборудование» изучен процесс смешения мазевой основы с суспензией метилурацила. Согласно требованиям промышленного регламента, мазевую основу передавали в реактор с суспензией метилурацила, перемешивали, затем пропускали через роторно-пульсационный аппарат (для обеспечения дисперсности частиц), вновь передавали в реактор и перемешивали в течение 45 минут, далее возвращали на роторно-пульсационный аппарат и перемешивали еще 45 минут. Однако оборудование (реактор с якорной мешалкой без скребка) не позволяет предотвратить локальные перегревы и налипание твердых частиц и мази

на стенки реактора, вследствие чего была рекомендована замена оборудования введением в эксплуатацию реактора, оснащенного гомогенизатором и системой якорной мешалки со скребком.

Для оценки эффективности разработанных корректирующих мер была определена программа мониторинга, в рамках которой обработано 60 серий ЛП «Метилурацил, мазь для наружного применения 10% 25 г» по показателям качества нерасфасованной и готовой продукции, выпущенных после внесенных изменений в технологический процесс.

Суспензию метилурацила в воде очищенной 1:3 перемешивали в мобильном реакторе с рамной мешалкой 40 минут при температуре от 30 до 32°C. Приготовление мази метилурацила осуществляли в вакуумном гомогенизаторе с якорной системой мешалки со скребком.

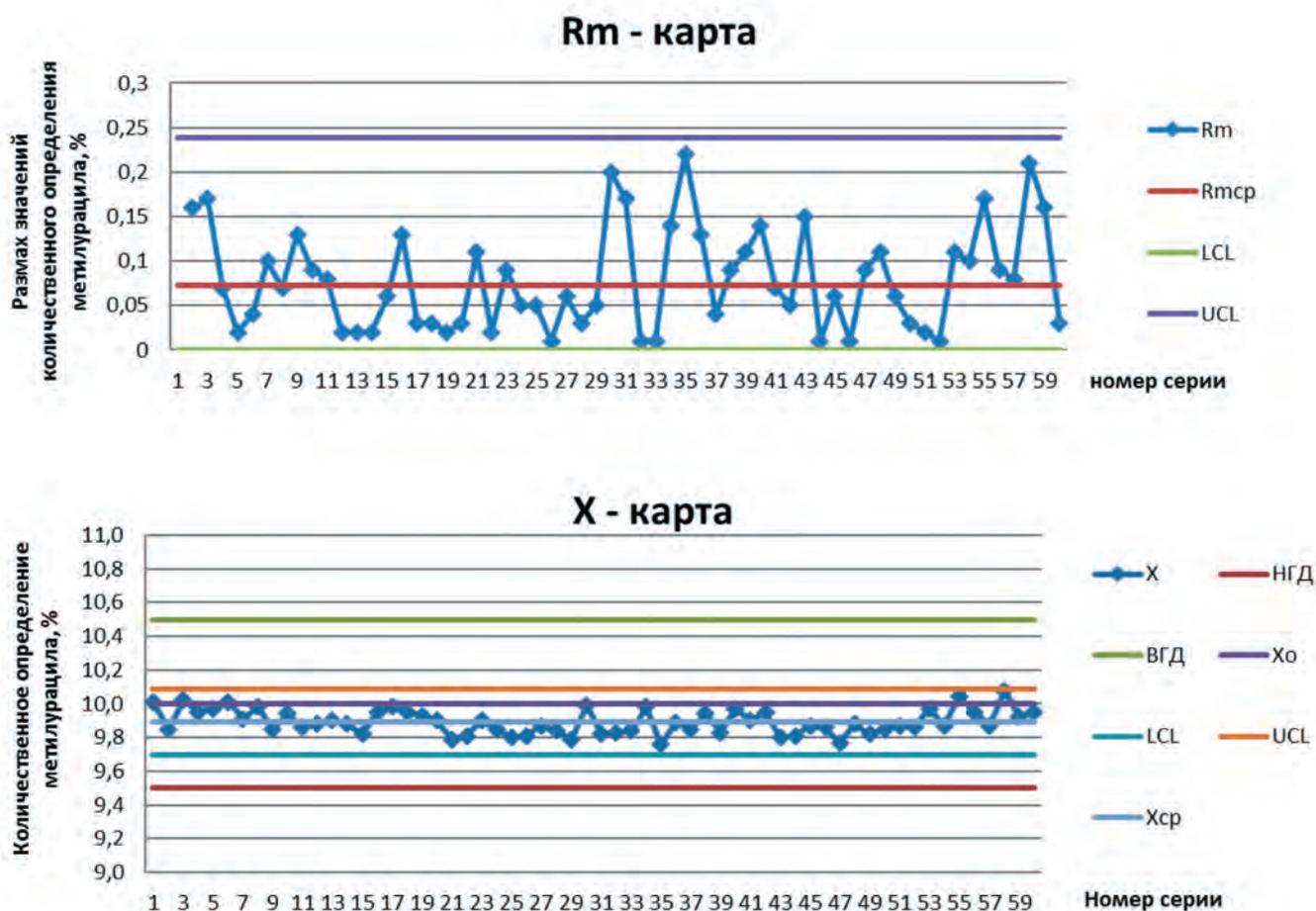


РИС.6. R_m - и X - карты распределения значений количественного определения метилурацила нерасфасованной продукции после корректирующих мероприятий

Перед загрузкой суспензии метилурацила охлаждали мазевую основу до температуры от 27°C до 33°C. После выгрузки суспензии в мобильный реактор загружали оставшееся расчетное значение воды очищенной, перекачивали в гомогенизатор и осуществляли перемешивание. Было регламентировано два последовательных режима перемешивания. Экспериментально определили наилучшую скорость вращения гомогенизатора, при которой происходит впуск суспензии метилурацила с наименьшими потерями, – 1000 об./мин. Установлено время перемешивания при высоких оборотах (1-й режим) для наилучшего распределения суспензии в мазевой основе без перегрева и взбивания мази – 15 минут. Время перемешивания на втором режиме установлено на пониженных оборотах гомогенизатора для распределения суспензии

при максимальной загрузке, не допуская взбивания мази, – 60 минут.

Анализ контрольной Rm-карты количественного определения метилурацила в нерасфасованной продукции (рис. 6) показал, что распределение значений стабилизировалось по разбросу, средний размах составляет 0,07% (до внесения изменений – 0,3%).

На контрольной X-карте видно, что среднее значение показателя увеличилось и составило 9,9% (ранее – 9,7%), что свидетельствует о значительном уменьшении потерь метилурацила. Контрольные границы стали уже, что обусловлено низкой изменчивостью. Процесс стабилизировался и находится в статистически управляемом состоянии.

Анализ контрольных Rm- и X-карт количественного определения метилурацила в готовой продукции (рис. 7) позволил установить,

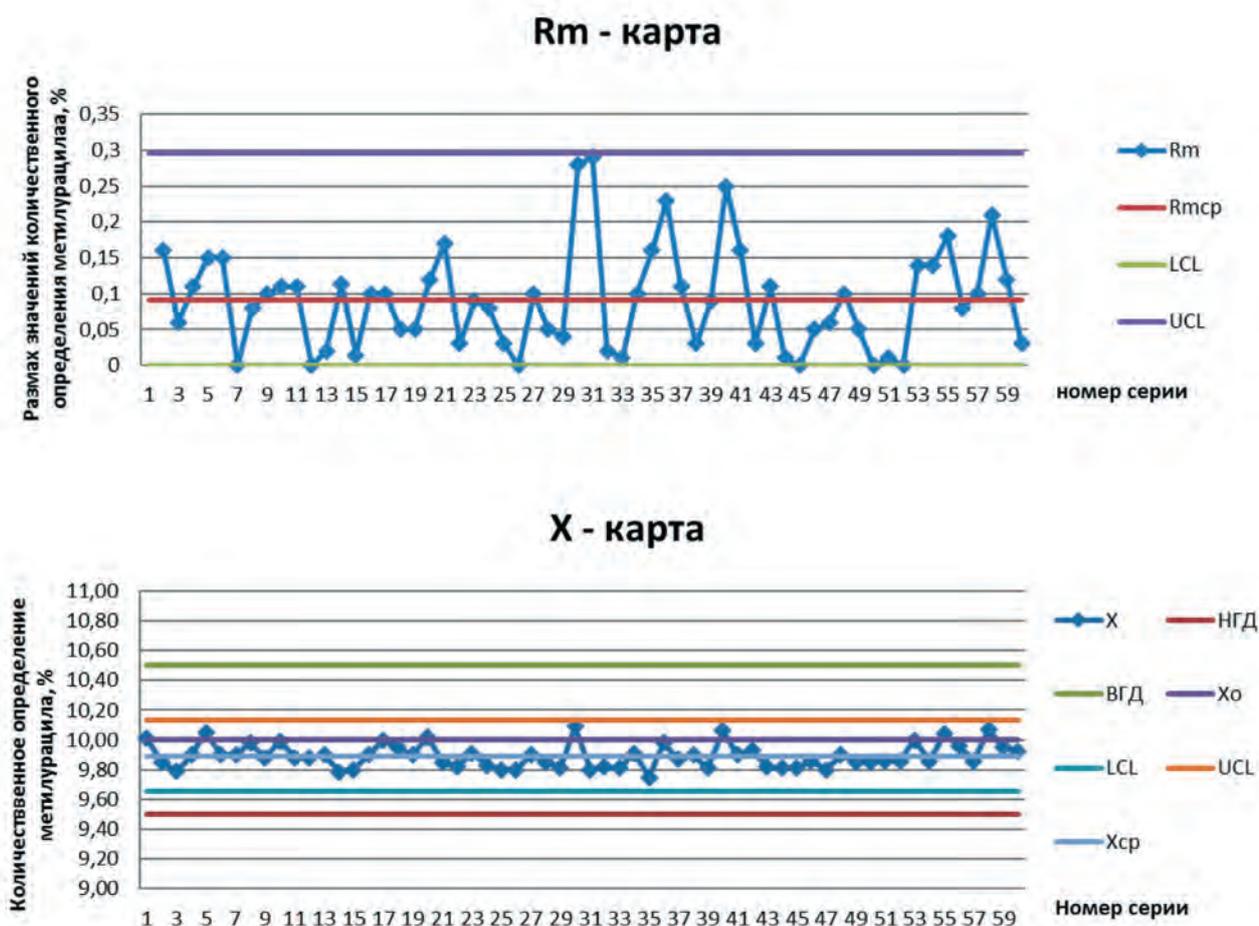


РИС.7. R_m - и X-карты распределения значений количественного определения метилурацила в готовой продукции после корректирующих мероприятий

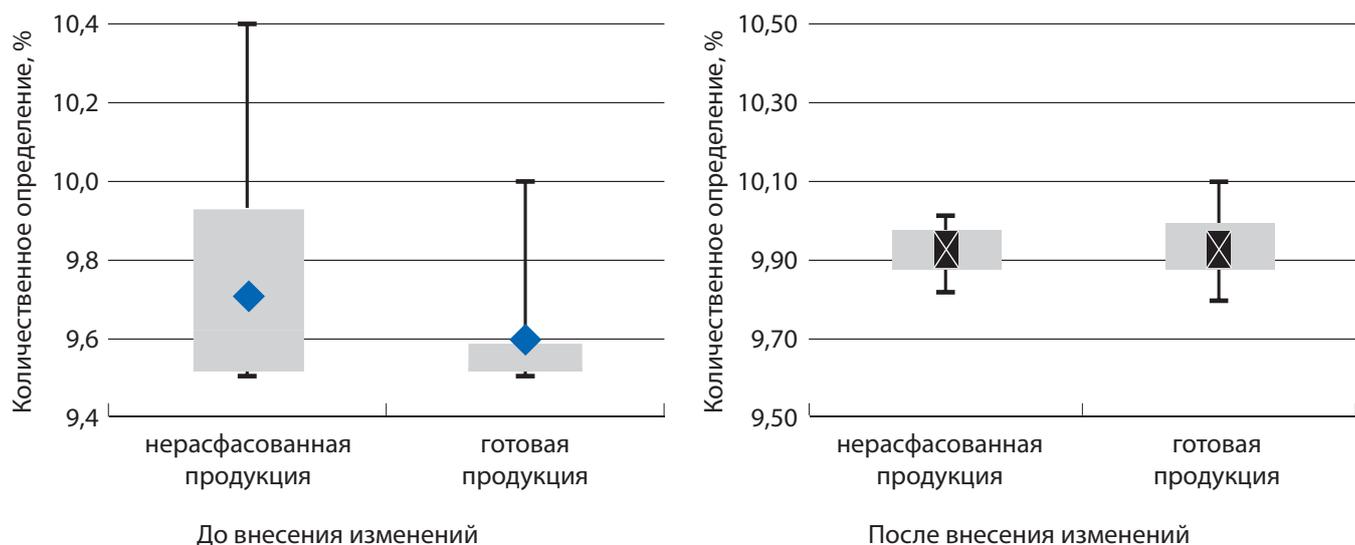


РИС.8. Категоризованная диаграмма размаха количественного определения метилурацила

что распределение значений также стабилизировалось по разбросу, контрольные границы вошли в границы допуска. Изменчивость показателя невысокая, средний скользящий размах показателя составил 0,09%. Среднее значение распределения составило 9,9% (ранее – 9,6%). Вычисленные индексы воспроизводимости процесса увеличились и составили $C_p=2,0$, $C_{pk}=1,6$.

На категоризованной диаграмме размаха (рис. 8) представлено уменьшение различий между максимальными, средними и минимальными значениями показателя после проведения корректирующих мероприятий.

По анализу сопоставимости результатов контроля количественного определения нерасфасованной и готовой продукции можно сделать вывод, что в результате внесенных изменений в технологический процесс и замены оборудования удалось добиться однородности распределения и увеличения среднего значения данного показателя качества.

ВЫВОДЫ

На основе проведенного обзора качества обосновали внесение изменений в НД. Таким

образом, была достигнута однородность распределения количественного содержания метилурацила в нерасфасованной и готовой продукции, процесс производства лекарственного препарата по данному показателю приведен в статистически управляемое состояние.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александров А. В Проведение периодического обзора качества лекарственных препаратов / А.В. Александров // Промышленное обозрение. – 2008. – №5. – Режим доступа: http://archive.promoboz.com/n5_10/28-30.pdf
2. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f093f547-03af-4165-b820-e96bfb3e3e98&t
3. Солонин С.И. Метод контрольных карт: учебное пособие [Электронное текстовое издание] / С.И. Солонин; Министерство образования и науки РФ, Уральский федеральный университет. – Екатеринбург, ЦНОТ ИТОО УрФУ, 2014. – 213 с.
4. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 1. Общие принципы: ГОСТ Р

- ИСО 7870–1–2011. – М.: Стандартинформ, 2012.
5. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта: ГОСТ Р ИСО 7870–2–2015. – М.: Стандартинформ, 2015.
6. Статистические методы. Управление процессами. Часть 4. Оценка показателей воспроизводимости и пригодности процесса: ГОСТ Р 50779.46–2012/ISO/TR 22514–4:2007. – М.: Стандартинформ, 2015.
-
-

IMPROVING THE PRODUCTION TECHNOLOGY OF THE METHYLURACIL OINTMENT ON THE BASIS OF THE METHODOLOGY QUALITY REVIEW

M.R. Mtsariashvili¹, S.N. Egorova², S.Yu. Garmonov³, E.R. Sadykova¹

¹ Department of Quality Control of Public Corporation «Tatkhimpharmpreparaty», Kazan;

² Pharmacy Department of Kazan State Medical University, Kazan;

³ Department of Analytical Chemistry, Certification and Quality Management of Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

In this research presents the results of the review of the quality of the methyluracil ointment using statistical methods, Shewhart charts. There is substantiated the necessity of improving the production technology of the drug. The reasons for the variability of the quality indicator «quantitative determination» by means of the Ishikawa diagram are analyzed. There have been made changes in the equipment, parameters of production process. We assessed the effectiveness of the implemented changes using Shewhart control charts.

Keywords: Shewhart control charts, quality review, GMP, methyluracil ointment, Ishikawa diagram

УДК 615.453.6

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭТАПА ДОСУШИВАНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК ГК-2

Е.В. Блынская, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Тишков, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@yandex.ru

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.К. Алексеев, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Минаев, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Приводятся экспериментальные данные по математическому моделированию стадии десорбции (досушивания), в технологии получения лиофилизированных таблеток ГК-2. Стадия десорбции – одна из наиболее важных стадий технологического процесса получения лиофилизированных таблеток, поскольку от нее зависит остаточная влажность конечного лиофилизата и, соответственно, стабильность во время хранения. Математическое моделирование стадии десорбции позволяет сократить время подбора технологического режима и на основании предварительных данных разработать режим динамического подъема температуры в зависимости от остаточной влажности лиофилизированных таблеток.

Ключевые слова: вторичная десорбция, лиофилизированные таблетки ГК-2, лиофилизация, математическое моделирование

На сегодняшний день таблетки, полученные способом лиофилизации, – одна из наиболее развивающихся лекарственных форм (ЛФ), поскольку данный тип лекарственных препаратов (ЛП) обладает рядом преимуществ,

таких как быстрая дезинтеграция в полости рта (до 30 с), не требующая запивания водой и глотания, соответственно, возможность применения пациентами, страдающими дисфагией, а также удобство для гериатрических и педиатрических пациентов. При этом лиофилизированные таблетки (ЛТ) позволяют использовать в качестве фармацевтических субстанций (ФС) термолабильные и чувствительные к механическим воздействиям вещества, такие как пептидные молекулы, продукты биологического происхождения.

Одна из основных задач при разработке состава и технологии таблеток, полученных способом лиофилизации, заключается в оптимизации технологического процесса, т. к. основные затраты и факторы, влияющие на технологические свойства данных ЛФ, зависят в основном от режимов (замораживания, первичной сублимации и вторичного досушивания).

Этап вторичной сушки – или по-другому досушивания (десорбции) – обеспечивает определенное содержание остаточной влаги в лиофилизируемой ЛФ, к тому же длительность процесса вторичной сушки сопоставима или даже превышает продолжительность

первичной сублимации [1–3]. Основная сложность в определении оптимальных параметров технологии состоит в трудоемкости и ограниченности эмпирических методов подбора режимов досушивания. Поэтому при разработке ЛТ на основе ФС, разработанной в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» в отделе химии лекарственных средств (ЛС) под руководством Т.А. Гудашевой под рабочим шифром ГК-2 [4], применяли методы математического моделирования процесса вторичной сушки. С помощью литературных и предварительно полученных данных, а также табличных значений, используя математическое моделирование, мы рассчитывали кинетику этапа досушивания и подбирали наиболее подходящий температурный режим процесса.

Цель работы – подобрать оптимальный режим стадии вторичной сушки, сопоставить математическую модель с экспериментальными данными, рассчитать параметры оптимизации и разработать наиболее производительную технологию получения ЛТ ГК-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы:

Субстанция: ГК-2 – гексаметиленамид бис- (N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Россия), вспомогательные вещества: матрицеобразующие наполнители – мальтодекстрин (MD 1925 QS, Syral®, Франция), кристаллообразующий наполнитель – маннит (маннитол) (Pearlitol®, Roquette), соразтворитель – полиэтиленгликоль 6000 (Polyglykol® 6000, Clariant, Франция).

Десорбцию проводили с использованием модельного состава – ГК-2: маннит: мальтодекстрин: ПЭГ с количественным содержанием на одну таблетку, мг, 5:30:20:3, в блистерах с диаметром ячеек 10,5 мм, глубиной ячеек 4,68 мм и объемом заполнения 0,2 мл.

Остаточная влага измерялась влагомером Sartorius MA-35 гравиметрическим методом, а проверка модели и определение потока десорбции – с помощью испытания на повышение давления (PRT).

Режимы досушивания:

Блистеры с ЛТ охлаждали на полке лиофильной сушилки до -45°C со скоростью $1,15^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$, затем выдерживали при достижении изотермического плато в течение 2 часов; первичную сублимацию проводили при температуре полки -30°C и общем давлении газа $P = 6,8\text{--}8,0 \cdot 10^{-2}$ Мбар, впоследствии десорбция проходила при четырех температурных режимах:

- вторичная сушка при температуре 8°C и давлении 6 Па (режим 1);
- вторичная сушка при температуре 15°C и давлении 6 Па (режим 2);
- вторичная сушка при температуре 30°C и давлении 6 Па (режим 3);
- вторичная сушка при постепенном повышении температуры в зависимости от остаточной влажности и давлении 8 Па (режим 4).

Используемое оборудование:

Лиофильная сушилка Edwards EF-6 (Италия); влагомер Sartorius MA-35; миниатюрные термомпары Т-типа (Tersid, Milano, Италия).

Модель процесса:

Моделирование процесса осуществлялось по формулам, приведенным в статьях Pissano R. et al. и Hancock B.C. et al. [5–9].

Расчет допустимых значений температуры в зависимости от влажности лиофилизата

При оптимизации вторичной сушки необходимо соблюдать температурный режим, сохраняющий стабильность ФС, что требует знания эвтектической температуры, изменяющейся в зависимости от остаточного содержания влаги в продукте. В случае модельного раствора ГК-2: манит: мальтодекстрин: ПЭГ

6000 можно использовать упрощенную версию уравнения Гордона – Тейлора, предложенную Хэнкоком и Зографом [10,11]:

$$T_g = \frac{C_s T_{g,w} = K(1-C_s)T_{g,s}}{C_s + K(1-C_s)} \quad (1)$$

где C_s – остаточная влажность, кг_{воды} кг_{высушенный продукт}⁻¹; T_g – температура стеклования, К; $T_{g,s}$ – температура стеклования смеси, К; $T_{g,w}$ – температура стеклования льда, К; K – эмпирический коэффициент.

В случае использования представленного модельного состава $K = 0,3872$, $T_g, w = 135$ К и $T_g, s = 367,5$ К.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап при моделировании и оптимизации процесса получения ЛТ заключается в определении начальных параметров модели (см. Pissano R.), таких как K_v и C_{s0} , соответственно, коэффициент теплопередачи и начальная остаточная влажность после окончания первичной сублимации – согласно процедурам, описанным в «Материалах и методах». Результаты, полученные при $P_c = 6$ Па, показаны на рис. 1.

Представленные значения необходимы для оценки механизмов теплопередачи (излучение от дверцы или стенок лиофилизатора, конвекция от полки и т. д.) в зависимости от расположения ячеек блистеров (K_v) и (C_{s0}) для выявления соответствующего разброса значений остаточной влаги с целью выбора группы блистеров с максимальным содержанием влаги, на которые следует ориентироваться во время моделирования процесса.

Из рис. 1, видно, что в отличие от флаконов у блистеров в данной лиофильной сушилке практически отсутствуют неравномерности воздействия различных механизмов теплопередачи, за исключением случаев неполного контакта некоторых ячеек блистера с полкой лиофильной сушилки. Было показано относительно равномерное распределение влаги на конец первичной сублимации.

Следующим этапом моделирования десорбции является выявление зависимости скорости десорбции от остаточной влаги, которая должна быть линейной. Поэтому проведено несколько испытаний для трех температурных режимов нагрева полки № 1, 2, 3, при которых температура возрастает от -30°C до значений, определяемых режимом десорбции. На рис. 2 показаны результаты определения

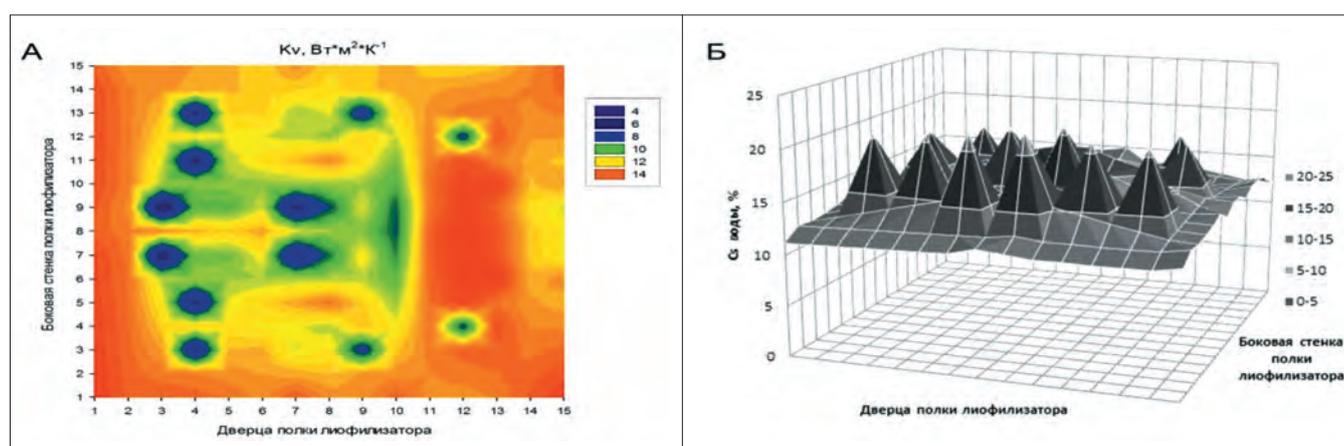


РИС. 1. (А) Значения коэффициента теплоотдачи (K_v) для партии ЛТ в зависимости от месторасположения на полке лиофилизатора ($P_c = 6$ Па); (Б) пространственный график распределения остаточной влажности среди ячеек блистеров партии ЛТ в начале вторичной сушки

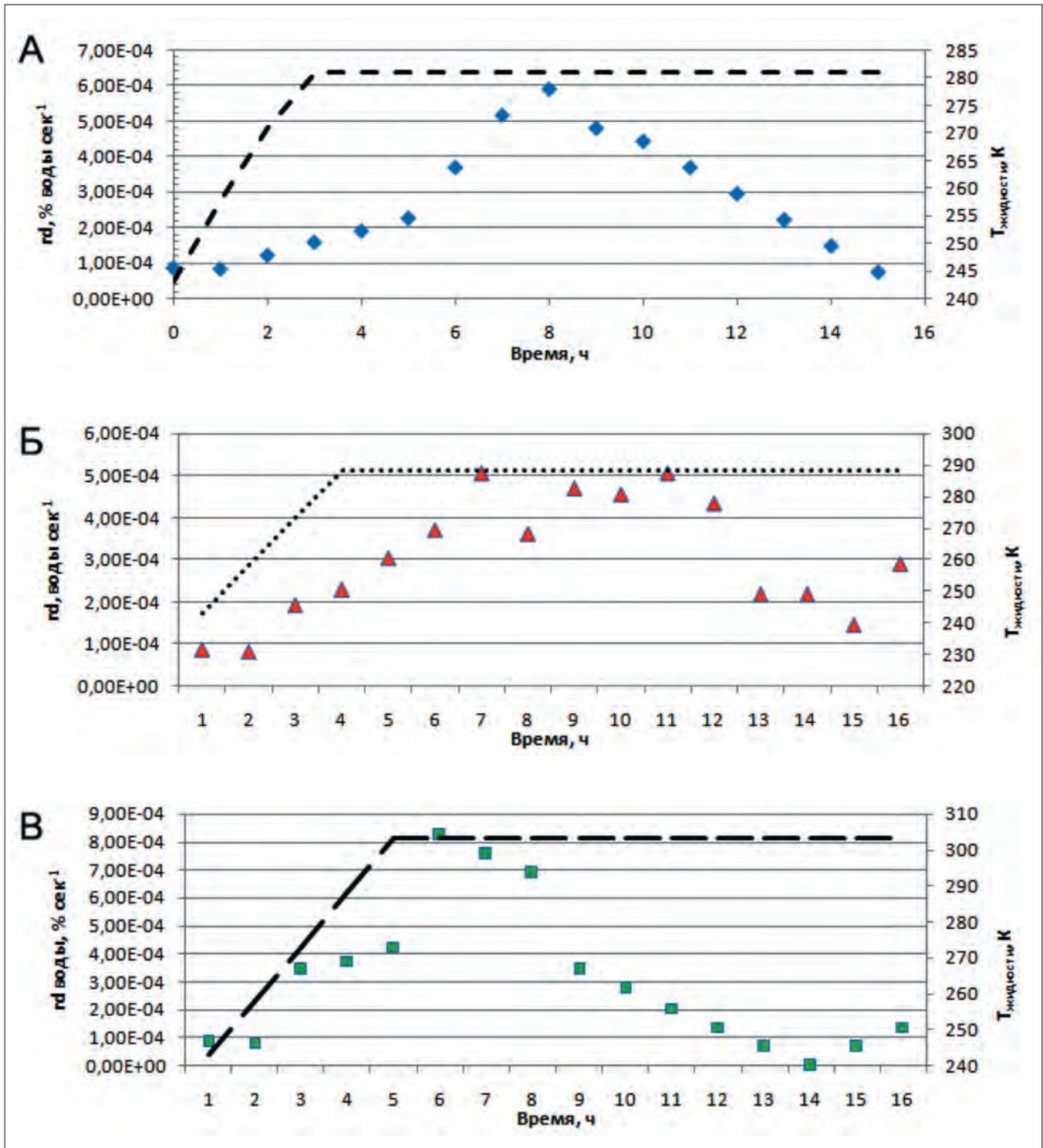


РИС. 2. Изменение скорости десорбции во время вторичной сушки при различных температурах теплоносителя (пунктирные линии) и давлении $P_c = 6$ Па (A: $T_{fluid}, sp = 8^\circ C$; B: $T_{fluid}, sp = 15^\circ C$; C: $T_{fluid}, sp = 30^\circ C$)

скорости десорбции с использованием исследования повышения давления.

Зависимость rd от dC_s , показанная на рис. 3 А, доказывает линейность уравнений, использованных согласно литературе,

поскольку это необходимое условие для моделирования стадии десорбции.

На третьем этапе моделирования десорбции проводили разработку режима досушивания № 4 путем расчета предельно

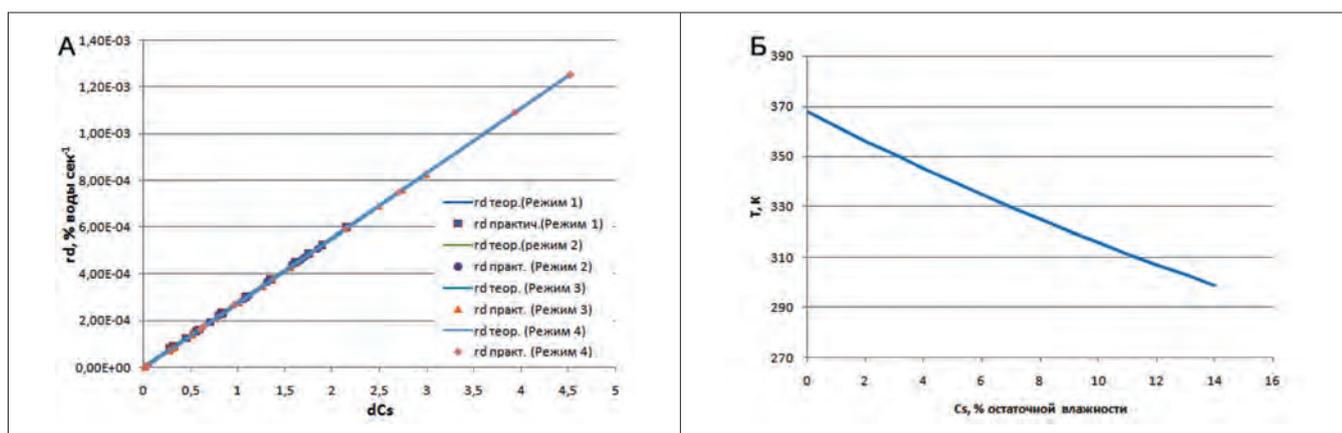


РИС. 3. (А) График изменения скорости десорбции относительно потери остаточной влажности для разных температур нагрева полки; (Б) график зависимости предельно допустимых значений температуры от остаточной влажности для модельного состава ГК-2: манит: мальтодекстрин: ПЭГ 6000, мг 5:30:20:3

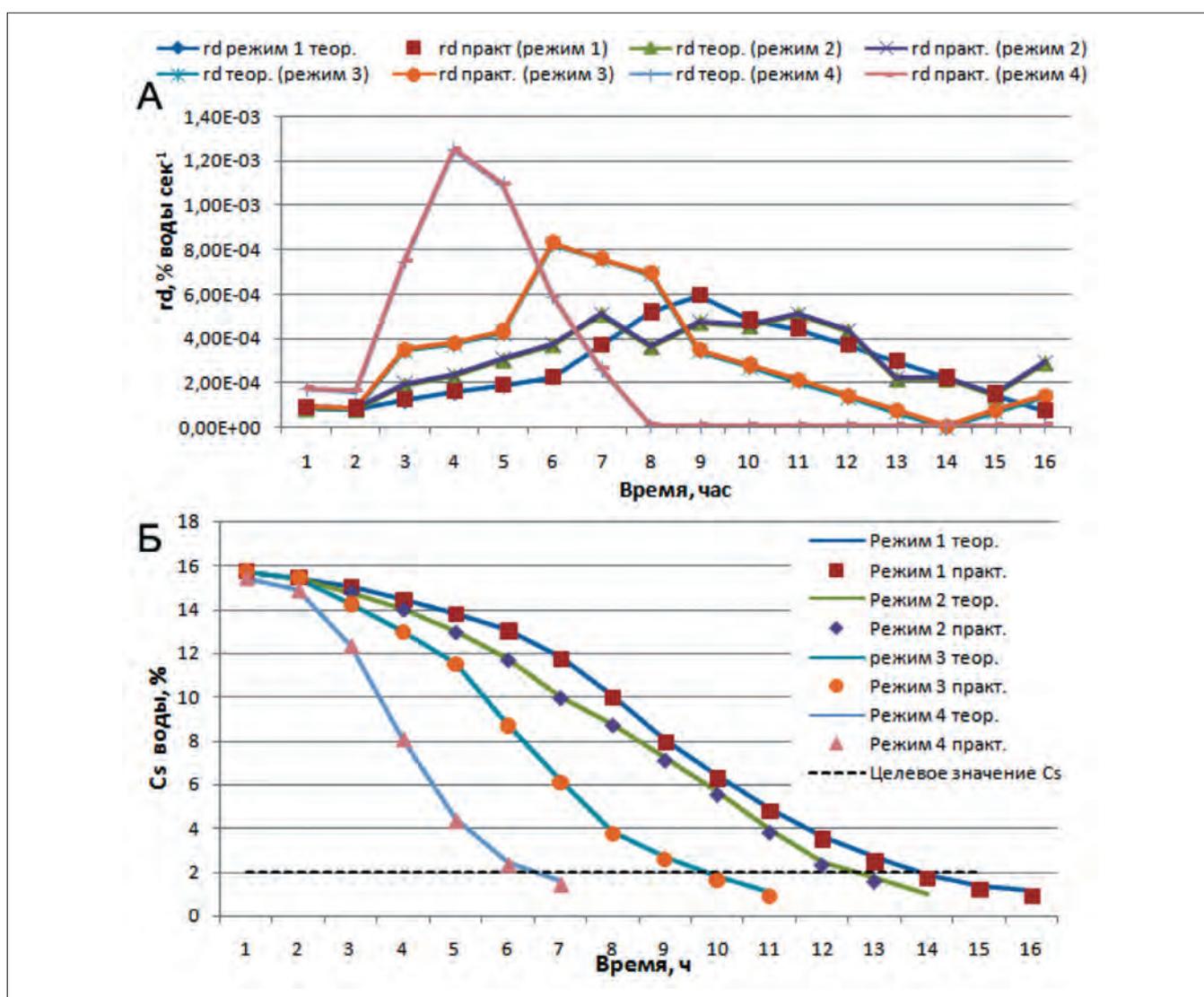


РИС. 4. Сравнение между теоретическими (линиями) и практическими (символами) значениями скорости десорбции (график А), остаточной влажности (график Б) при температурных режимах 1, 2, 3, 4 и $P_c = 6$ Па

Таблица 1

РЕЖИМЫ ДЕСОРБЦИИ И КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДЕСОРБЦИИ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬЮ ЛИОФИЛИЗАЦИИ

Режимы десорбции	Средняя температура десорбции, К	Скорость десорбции, мг/ (м ² ·сек.)	Среднее время десорбции, ч	Средняя общая длительность цикла лиофилизации, ч	Производительность таблеток за цикл лиофилизации в час, табл./час
Режим № 1	276,71±11,07	7,08±0,28	14,00±0,56	29,00±1,16	8,97±0,36
Режим № 2	282,53±11,30	7,62±0,30	13,00±0,52	28,00±1,12	9,29±0,37
Режим № 3	293,78±11,75	9,91±0,40	10,00±0,40	25,00±1,00	10,40±0,42
Режим № 4	311,26±12,45	12,38±0,50	8,00±0,32	23,00±0,92	11,30±0,45

допустимых температурных значений лиофилизата по уравнению (1) (рис. 4 Б) и на основании полученной ранее кинетики десорбции при режиме 3 определяли допустимый уровень повышения температуры во время десорбции.

Рис. 4 демонстрирует сравнительные характеристики скорости десорбции и кинетику уменьшения остаточной влажности при разных режимах сушки, при этом сравниваются показатели, полученные с использованием моделирования десорбции, и практические результаты, полученные измерением остаточной влажности с извлечением блистеров и гравиметрическим анализом ЛТ.

Демонстрируемое соответствие моделируемых и практических значений скорости вторичной сушки и значений остаточной влажности говорит о применимости простой смешанной модели для оптимизации этапа десорбции модельного состава ГК-2. В табл. 1 приведены сравнительные значения предложенных режимов досушивания для определения наиболее приемлемых значений.

Сравнение режимов десорбции демонстрирует преимущества в производительности и сокращение времени сушки при использовании режима № 4, т. е. динамического подъема температуры в зависимости от величины

остаточной влаги, теоретически рассчитанной на данный момент времени.

ВЫВОДЫ

В данной статье продемонстрировано, что моделирование стадии десорбции – это применимый и экспериментально подтвержденный метод оптимизации стадии десорбции, одной из наиболее важных стадий в технологии производства ЛТ. С помощью простой смешанной математической модели проведена оптимизация технологии получения лиофилизированных таблеток ГК-2, осуществлен расчет значений остаточной влажности и скорости массопереноса в зависимости от применяемых температурных режимов лиофилизации. На основании рассчитанных данных применен режим динамического повышения температуры в зависимости от остаточной влажности, который сократил время вторичной сушки с 14 до 8 часов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Вспомогательные вещества

- в технологии лиофилизации пептидов и белков // Фармация, 2017; 66 (1): 14–18. УДК: 615.31:547.96].014.4.
2. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологические подходы к совершенствованию процесса лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов // Российский биотерапевтический журнал, 2017; 16 (1):6–11. DOI: 10.17650/1726–9784–2017–16-1-6–11.
 3. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. Математическое моделирование этапа замораживания в технологии лиофилизированных лекарственных форм // Российский биотерапевтический журнал, 2018, 17 (2): 15–21. DOI: 10.17650/1726–9784–2018–17-2-00–00.
 4. Поварнина П.Ю., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Середенин С.Б. Оригинальный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 восстанавливает нарушенные когнитивные функции в крысиных моделях болезни Альцгеймера // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2013; 5 (3): 48–52. УДК 577.112.6:615.214.31.
 5. Pisano R., Fissore D., Barresi A.A. Quality by design in the secondary drying step of a freeze-drying process // Drying technology. – 2012. – V. 30. – №11–12. – P. 1307–1316.
 6. Pikal M.J. et al. The secondary drying stage of freeze drying: drying kinetics as a function of temperature and chamber pressure // International journal of pharmaceuticals. – 1990. – V. 60. – №3. – P. 203–207.
 7. Barresi A.A. et al. Monitoring of the primary drying of a lyophilization process in vials // Chemical Engineering and Processing: Process Intensification. – 2009. – V. 48. – №1. – P. 408–423.
 8. Sadikoglu H., Liapis A.I. Mathematical modeling of the primary and secondary drying stages of bulk solution freeze-drying in trays: Parameter estimation and model discrimination by comparison of theoretical results with experimental data // Drying Technology. – 1997. – V. 15. – №3–4. – P. 791–810.
 9. Milton N. et al. Evaluation of manometric temperature measurement as a method of monitoring product temperature during lyophilization // PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. – 1997. – V. 51. – №1. – P. 7–16.
 10. Fissore D., Pisano R., Barresi A.A. Monitoring of the secondary drying in freeze-drying of pharmaceuticals // Journal of pharmaceutical sciences. – 2011. – V. 100. – №2. – P. 732–742.
 11. Hancock B.C., Zografi G. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids // Pharmaceutical research. – 1994. – V. 11. – №4. – P. 471–477.

OPTIMIZATION OF THE FINAL DRYING STAGE IN THE TECHNOLOGY FOR OBTAINING LYOPHILIZED TABLETS GK-2

E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev, S.V. Minaev, V.K. Alekseev

FSBSI «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology»

This article provides experimental data on mathematical modeling of the desorption stage (desiccation), in the lyophilization technology of lyophilized GK-2 tablets. The desorption stage is one of the most important stages of the technological process of obtaining lyophilized tablets, since it depends on the residual moisture of the final lyophilisate and, accordingly, its stability during storage. Mathematical

modeling of the desorption stage allows to reduce the time of selection of the technological mode and, based on preliminary data, to develop a mode of dynamic temperature rise, depending on the residual moisture of the lyophilized tablets.

Keywords: secondary desorption, lyophilized GK-2 tablets, lyophilization, mathematical modeling

УДК: 614.2

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАДЕЙСТВОВАННЫХ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

О.А. Рогов, канд. биол. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, dr.horn@mail.ru

Т.Г. Дергоусова, канд. фарм. наук, доцент, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону

Е.С. Бережная, доктор фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону

В соответствии с действующим законодательством, в фармацевтических организациях в рамках системы менеджмента качества необходимо осуществлять обучение персонала. Лицо, ответственное за внедрение и обеспечение системы качества, обязано планировать и утверждать у руководителя план-график обучения работников. Целью настоящей работы является разработка примерной программы первичной и последующей подготовки фармацевтических специалистов, функциональные обязанности которых предусматривают реализацию (отпуск) лекарственных препаратов. Внедрение и использование программ обучения сотрудников позволяет достичь цели системы качества фармацевтической организации – оказание населению качественной фармацевтической помощи.

Ключевые слова: система менеджмента качества, аптечные организации, фармацевтический персонал, лекарственные средства

Одними из основных задач системы обеспечения качества в фармацевтических организациях, осуществляющих розничную торговлю товарами аптечного ассортимента, является

обеспечение населения качественными, безопасными, эффективными лекарственными препаратами, а также принятие мер, необходимых для постоянного улучшения качества обслуживания покупателей и повышения персональной ответственности работников. Руководитель субъекта обращения лекарственных препаратов обеспечивает реализацию комплекса мер, направленных на соблюдение его работниками стандартных операционных процедур. В фармацевтической организации с учетом требований трудового законодательства и иных нормативно-правовых актов, содержащих нормы трудового права, назначается лицо, ответственное за внедрение и обеспечение системы качества [1,2].

Учитывая ключевую роль фармацевтического персонала в системе обеспечения качества, в аптечных организациях необходимо проводить мероприятия, направленные на совершенствование знаний сотрудников в рамках их функциональных обязанностей, которые они призваны выполнять в соответствии с должностными инструкциями.

Целью настоящего исследования является разработка учебной программы профессионального обучения фармацевтических

работников, которая может быть рекомендована для использования в фармацевтических организациях с целью повышения уровня знаний специалистов, функциональные обязанности которых оказывают влияние на качество лекарственных препаратов и фармацевтических услуг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой для достижения цели настоящей работы являются анализ и систематизация требований законодательства в сфере обеспечения качества лекарственных средств и фармацевтических услуг: федеральные законы, постановления Правительства РФ, приказы Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Совершенствование знаний, необходимых для выполнения определенных трудовых,

служебных функций (определенных видов трудовой, служебной деятельности), может осуществляться фармацевтическими работниками посредством профессионального обучения на предприятии, в котором они работают.

Обучение сотрудников в зависимости от их опыта работы должно предусматривать как минимум два этапа, первый из которых направлен на адаптацию работников, вновь принятых на работу, а второй – на регулярное повышение уровня знаний.

Программа первичной подготовки, реализующей задачи адаптации сотрудника, включает темы, которые позволяют актуализировать имеющиеся знания. В табл. 1 приведена примерная рабочая программа первичной подготовки.

На этапе первичного обучения сотрудников фармацевтических организаций важным является рассмотрение вопросов, связанных с развитием коммуникативных навыков, а также предотвращением и разрешением

Таблица 1

ПРИМЕРНАЯ РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ПЕРВИЧНОГО ОБУЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ СУБЪЕКТА РОЗНИЧНОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

№ п/п	Тема	Содержание	Источники информации
1	Система качества в фармацевтических организациях	<ol style="list-style-type: none"> 1. Понятие, цели и задачи системы качества 2. Документация системы качества 3. Обязанности персонала в рамках системы качества 4. Процессы деятельности, влияющие на качество, эффективность и безопасность лекарственных средств 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» 2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. №646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения»

№ п/п	Тема	Содержание	Источники информации
2	Основные требования законодательства в сфере обращения лекарственных средств	1. Фармацевтическая деятельность (выполняемые работы и оказываемые услуги) 2. Основные лицензионные требования 3. Общие требования к порядку розничной торговли лекарственными препаратами	1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61 2. Постановление Правительства РФ от 22.12.2011 №1081 «О лицензировании фармацевтической деятельности»
3	Законодательство в сфере охраны здоровья граждан РФ	1. Основные понятия и права и обязанности граждан в сфере охраны здоровья 2. Обращение медицинских изделий и лечебного питания 3. Медицинская помощь гражданам, которым предоставляются государственные гарантии в виде обеспечения лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания 4. Медицинские отходы: понятие и классификация 5. Права и обязанности фармацевтических работников 6. Ограничения, налагаемые на фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности	Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323
4	Основы законодательства в сфере защиты прав потребителей	1. Правовые отношения между потребителями и продавцами 2. Права потребителей на приобретение товаров надлежащего качества и получение информации о товарах и об их изготовителях 3. Государственная и общественная защита интересов потребителей	1. Закон РФ от 07.02.1992 №2300–1 «О защите прав потребителей» 2. Постановление Правительства РФ от 19.01.1998 №55 «Об утверждении Правил продажи отдельных видов товаров...»
5	Санитарный режим в аптечных организациях	1. Санитарно-гигиенические требования к персоналу аптек 2. Санитарные требования к помещениям и оборудованию аптек	Приказ Минздрава РФ от 21.10.1997 №309 «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)»

Окончание таблицы 1

№ п/п	Тема	Содержание	Источники информации
6	Порядок оказания фармацевтических услуг	1. Основные требования к отпуску лекарственных средств 2. Цель и порядок осуществления фармацевтического консультирования	Приказ Минздрава России от 11.07.2017 №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения...»
7	Техника безопасности и охрана труда	1. Основные понятия 2. Обязанности работодателя и работника 3. Право работника на труд в условиях, отвечающих требованиям охраны труда 4. Безопасные методы и приемы выполнения работ	1. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 №197 2. Постановление Минтруда России, Минобразования России от 13.01.2003 № 1/29 «Об утверждении Порядка обучения по охране труда и проверки знаний требований охраны труда работников организаций» 3. Локальные инструкции по технике безопасности и охране труда
8	Материальная ответственность	1. Полная материальная ответственность 2. Коллективная (бригадная) материальная ответственность 3. Порядок взыскания ущерба	Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 №197
9	Ответственность в сфере обращения лекарственных средств	1. Виды грубых нарушений лицензионных требований (нарушения порядка хранения, правил отпуска лекарственных средств и др.) 2. Нарушения в сфере оборота лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету	1. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195 2. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 №63

конфликтов. В данном контексте работникам доводится порядок использования формальных коммуникационных каналов и сетей в организации. Необходимо предусмотреть изучение классификации, причин, последствий конфликтов и алгоритмы поведения сотрудников в подобных ситуациях. Сотрудник,

ответственный за обучение, в первую очередь должен использовать локальные нормативные акты организации (приказы руководителя, инструкции, стандартные операционные процедуры, методические рекомендации), а также современные источники информации по данной проблематике.

Обучение по технике безопасности должно оформляться соответствующими записями и подписями сотрудников в соответствующих журналах и инструкциях, подтверждающих факт проведения инструктажа.

Последующая подготовка персонала фармацевтических организаций должна предусматривать периодическое обучение сотрудников с целью повышения уровня знаний, доведения требований вновь вступающих в силу нормативно-правовых актов, локальных документов организации, затрагивающих порядок выполнения функциональных обязанностей работников. Для обучения сотрудников целесообразно использовать программы последующих периодических обучений, которые соответствуют сфере выполняемых ими работ: приемка, хранение, изготовление, отпуск лекарственных средств и т. п. Специалистов, принимающих участие в обращении наркотических и психотропных лекарственных препаратов, необходимо также обучать по специальной программе.

В настоящей работе предлагается разработка программы подготовки фармацевтических

работников, занятых в реализации лекарственных препаратов, которая приведена в табл. 2.

Данная программа включает основную тематику, знание которой требуется фармацевтическим работникам, осуществляющим реализацию и отпуск лекарственных препаратов. В фармацевтических организациях при проведении обучения сотрудников необходимо также уделять особое внимание таким важным аспектам, как:

- запрет оборота фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных средств;
- недопущение сокрытия от покупателя информации о наличии иных лекарственных препаратов, имеющих одинаковое международное непатентованное наименование, и о ценах на них относительно к запрошенному;
- соблюдение ограничений, налагаемых на фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности;
- соблюдение профессиональной этики.

Таблица 2

ПРИМЕРНАЯ РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПЕРИОДИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ РЕАЛИЗАЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

№ п/п	Тема	Содержание	Регламентирующие документы
1	Общие правила рецептурного отпуска лекарственных препаратов	1. Формы рецептурных бланков и их назначение 2. Сроки действия и обслуживания рецептурных бланков 3. Дозы и нормы отпуска лекарственных препаратов 4. Порядок проставления отметок на рецепте об отпуске лекарственного препарата 5. Сроки и порядок хранения рецептов в аптечной организации	1. Приказ Минздрава РФ от 11 июля 2017 г. №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов...» 2. Приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов...»

Продолжение таблицы 2

№ п/п	Тема	Содержание	Регламентирующие документы
2	Правила отпуска лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету	1. Отпуск наркотических и психотропных лекарственных препаратов, а также лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества 2. Отпуск лекарственных препаратов, содержащих сильнодействующие и ядовитые вещества 3. Отпуск лекарственных препаратов, содержащих малые количества наркотических средств 4. Отпуск Прегабалина, Тапентадола, Тропирамида и Циклопентолата 5. Правила ведения соответствующих журналов учета	1. Приказ Минздрава РФ от 11 июля 2017 г. №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов...» 2. Приказ Минздрава РФ от 1 августа 2012 г. №54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств и психотропных веществ...» 3. Приказ Минздрава РФ от 22 апреля 2014 г. №183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»
3	Отпуск иммунобиологических лекарственных препаратов	1. Отметки на рецепте при отпуске 2. Условия соблюдения «холодовой цепи» при отпуске 3. Порядок оформления журнала учета движения ИЛП	1. Приказ Минздрава РФ от 11 июля 2017 г. №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов...» 2. Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 17 февраля 2016 г. №19 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов»
4	Фармацевтическое консультирование	1. Информация о лекарственных препаратах, в том числе воспроизведенных и взаимозаменяемых 2. Сравнительная информация по лекарственным препаратам и ценам 3. Информация о режиме, дозах и способах приема, правилах хранения в домашних условиях, о взаимодействии с другими лекарственными препаратами 4. Информирование о рациональном применении лекарственных препаратов в целях ответственного самолечения	1. Инструкции по применению лекарственных препаратов 2. Результаты исследований, опубликованные в официальных научных изданиях (статьи в журналах, монографии и т. п.)

№ п/п	Тема	Содержание	Регламентирующие документы
5	Контроль при отпуске	1. Проверка маркировки (наименование, дозировка, срок годности и т. д.) 2. Проверка упаковки	Приказ Минздрава России от 26.10.2015 №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов...»
6	Фармаконадзор	1. Цель фармаконадзора 2. Случаи, при которых необходимо сообщать информацию заинтересованным лицам 3. Методы обработки данных, полученных от покупателей по вопросам применения лекарственных препаратов 4. Порядок доведения этой информации до заинтересованных лиц	1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61 2. Инструкции (стандартные операционные процедуры)
7	Техника безопасности на рабочем месте	1. Основные требования охраны труда 2. Факторы, угрожающие здоровью и жизни 3. Безопасные методы и приемы выполнения работ	Локальные нормативные акты (правила и инструкции по охране труда для работников)

В программу обучения надлежит включать требования внутренних политик и стандартов, разработанных и утвержденных в фармацевтической организации, регламентирующих действия работников при выполнении функциональных обязанностей.

Проведение первичного и последующего периодического обучения сотрудников в соответствии с действующим законодательством является обязательным элементом системы качества в фармацевтических организациях, осуществляющих розничную реализацию лекарственных препаратов [2]. Процесс подготовки должен осуществляться в рамках утвержденных программ, графиков и сопровождаться оформлением соответствующих документов, подтверждающих факт прохождения обучения, а также позволяющих фиксировать результаты контроля знаний. Обучение

работников позволяет контролировать и совершенствовать уровень знаний и тем самым гарантировать оказание качественных фармацевтических услуг.

ВЫВОДЫ

1. Обучение сотрудников в фармацевтических организациях является неотъемлемой частью системы качества на предприятии, которая влияет на качество оказываемых фармацевтических услуг.

2. Разработана примерная программа первичной подготовки фармацевтических работников, деятельность которых связана с процессами, влияющими на качество лекарственных средств и фармацевтических услуг.

3. Составлена оптимальная программа периодического обучения сотрудников фармацевтических организаций, в функциональные обязанности которых входит осуществление розничной реализации и отпуска лекарственных средств.

4. Предложенные учебные программы первичной и последующей подготовки призваны оказать методическую помощь и повысить эффективность деятельности лиц, ответственных за внедрение и обеспечение системы качества в фармацевтических организациях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: Приказ Минздрава России №647н от 31.08.2016. – Доступ из СПС «Консультант Плюс» [02.03.19].
2. Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения: Приказ Минздрава России №646н от 31.08.2016. – Доступ из СПС «Консультант Плюс» [02.03.19].

ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO QUALITY SYSTEM SUPPORT IN PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS

O.A. Rogov, T.G. Dergousova, E.S. Berezhnaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

In accordance with the current legislation, in pharmaceutical organizations within the framework of the quality management system it is necessary to train personnel. The person responsible for the implementation and maintenance of the quality system is obliged to plan and approve the schedule of employee training for the manager. The purpose of this work is to develop an approximate program of primary and subsequent training of pharmaceutical specialists, whose functional responsibilities include the implementation of drugs. The introduction and use of employee training programs makes it possible to achieve the goal of the quality system of a pharmaceutical organization – providing the population with high-quality pharmaceutical assistance.

Keywords: quality management system, pharmacy organizations, pharmaceutical staff, medicines



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

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

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



Generium
Pharmaceutical

*Рекомбинантные
технологии
для полноценной
жизни*



Октофактор

Мороктоког альфа

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: 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 12 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.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Печушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: нонаког альфа (rFIX)	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
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 МЕ 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.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу: АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.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.



ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

- Первый биоаналог имиглюцеразы*
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше*
- Высокая безопасность при длительном применении*
- Улучшение качества жизни пациентов*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®. Регистрационный номер: ЛП-005297-170119. **Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой β-глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует гликозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. **Показания к применению.** Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих один или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®. **Способ применения и дозы.** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. **Применение в педиатрии.** Специальный подбор дозы для детей не требуется. **Применение при беременности и в период лактации.** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. **Побочные действия.** Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаше других могут отмечаться (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. **Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.**



*Отчет о клиническом исследовании III фазы, № GLZ-GHD-III/III, 2017. – 187 с.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >