



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 45
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

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

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

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

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

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661
от 10 апреля 2013 года

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

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

Адрес редакции: 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.

РООИ «Здоровье человека»

Ответственный секретарь:

Красильникова

Ксения Алексеевна

Корректор: Дидевич Алексей

Владимирович

Верстка: Ермакова Екатерина

Владимировна

Тел.: 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 №1715

ISSN 2309-6039 №4 (9) 2015

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

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

Главный редактор



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

Заместители главного редактора



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



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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБОРОТА НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	4
А.А. Дельцов, И.В. Косова	
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО ЭКСТРАКТЕ СУХОМ	9
В.И. Зверева, П.К. Лаптинская, О.А. Семкина, О.Л. Сайбель, Н.И. Сидельников	
ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТРАВЫ КУЛЬБАБЫ ШЕРШАВОВОЛОСИСТОЙ (LEONTODON HISPIDUS L.)	15
Р.А. Бубенчиков, Н.Н. Гончаров	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ВЭЖХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ В СУХОМ РАСТИТЕЛЬНОМ МАТЕРИАЛЕ (ЦВЕТКАХ) CALENDULA OFFICINALIS L.	19
П.К. Лаптинская, Л.П. Воронина, Б.Ц. Зайчик, В.Н. Ташлицкий	
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ОЧИЩЕННОГО СУХОГО ЭКСТРАКТА САПОНИНОВ ИЗ ТРАВЫ ГРЫЖНИКА ГОЛОГО HERNIARIA GLABRA L.	26
Эль Мабруки Хаким, И.Е. Каухова, В.В. Сорокин	
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ И АНЕМИЕЙ	30
В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, С.А. Максимкин, Е.Р. Волкова	
ВЛИЯНИЕ КОЛЛОСТА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ КОСТНОГО ДЕФЕКТА	37
А.А. Красильников, С.М. Николаев, А.Г. Мондодоев	

CONTENTS

ACTUAL PROBLEMS OF CIRCULATION OF NARCOTICS AND THE PSYCHOTROPIC SUBSTANCES, REGISTERED IN QUALITY OF MEDICINES IN THE RUSSIAN FEDERATION	4
A.A.Deltsov, I.V. Kosova	
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHOD DETERMINATION PHENOLIC COMPOUNDS OF DRY EXTRACT LYCOPUS EUROPAEUS L.	9
V.I. Zvereva, P.K. Laptinskaya, O.A. Semkina, O.L. Saybel, N.I. Sidelnikov	
STUDY PHENOLIC COMPOUNDS OF HERBS LEONTODON HISPIDUS L.	15
R.A. Bubenchikov, N.N. Goncharov	
STUDY HPLC METHOD FOR ANALYSIS OF CAROTENOIDS IN DRY PLANT MATERIAL (FLOWERS) OF CALENDULA OFFICINALIS L.	19
P.K. Laptinskaya, L.P. Voronina	
DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF PURIFIED DRY SAPONINS EXTRACT FROM HERNIARIA GLABRA L. GRASS.	26
El M. Hakim, I.E. Kaukhova, V.V. Sorokin	
BUDGET IMPACT ANALYSIS FOR USE OF FERRIC CARBOXYMALTOSE IN PATIENTS WITH COLON CANCER AND ANEMIA IN PERIOPERATIVE PERIOD	30
V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, S.A. Maximkin, E.R. Volkova	
IMPACT ON COLLOST BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS IN THE HEALING OF BONE DEFECTS	37
A.A. Krasilnikov, S.M. Nikolaev, A.G. Mondodoev	

УДК: 615.11

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБОРОТА НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. Дельцов, канд. биол. наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», Москва, Deltsov-81@mail.ru

И.В. Косова, доктор фарм. наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ, Москва, kosovaira@mail.ru

Обобщены вступившие в силу изменения в Федеральном законе «О наркотических средствах и психотропных веществах». Данные изменения стали следствием реализуемого Минздравом России комплекса мер по повышению доступности наркотических анальгетиков не только в медицине, но и в ветеринарии. В ветеринарии на данный момент существуют препятствия для легального оборота наркотических средств и психотропных веществ из-за несовершенства нормативной базы, отсутствия многих необходимых документов, противоречий и сложности выполнения лицензионных требований ветеринарными организациями.

Ключевые слова: фармация, наркотические средства, психотропные вещества.

Проблема оборота наркотических средств (НС), психотропных веществ (ПВ) и их прекурсоров имеет глобальный масштаб и вызывает серьезную озабоченность мирового сообщества. Осознавая наркоугрозу, ООН ищет пути эффективного контроля за наркотическими средствами и психотропными веществами. В этих целях были приняты три международные конвенции: 1961 года («О наркотических средствах»), 1971 года («О психотропных

веществах»), 1988 года («О борьбе против незаконного оборота НС и ПВ»).

Российская Федерация стала участницей этих конвенций, так же как и других международных актов, осуществляющих правовое регулирование в области оборота НС и ПВ. Как участник конвенций ООН Российская Федерация обязана иметь соответствующее законодательство и систему контроля, предусмотренные международными актами. В настоящее время в Российской Федерации вступает в силу ряд поправок в нормативные документы, изменяющих правила оборота НС и ПВ, которые зарегистрированы в качестве лекарственных средств (ЛС), и направленных на увеличение их доступности.

Целью наших исследований стало выявление актуальных проблем в сфере обращения НС и ПВ, зарегистрированных в качестве ЛС для медицинского применения и ЛС для ветеринарного применения, в свете последних изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 1 июля 2015 г. вступили в силу изменения в ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» [1,2]. Законодательно впервые вводится новый принцип государственной политики в сфере оборота НС и ПВ – доступность

НС и ПВ, зарегистрированных в качестве ЛС, гражданам, которым они необходимы. На данный момент в качестве лекарственных средств в РФ зарегистрировано 64 наркотических средства и 298 психотропных веществ.

Законодательство упрощает требования к перевозке НС и ПВ, в том числе применяемых для медицинских целей, путем исключения требования о наличии обязательной специализированной охраны при каждом случае перевозки указанных средств и веществ.

Кроме того, законом предоставлено право отпуска НС и ПВ медицинскими организациями и обособленными подразделениями медицинских организаций, расположенными в сельских и удаленных населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации (при наличии лицензии на указанный вид деятельности). При этом перечень указанных организаций (обособленных подразделений организаций) и перечень реализуемых наркотических и психотропных лекарственных препаратов должны устанавливаться органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

Помимо этого увеличивается срок действия специального рецептурного бланка на НС и ПВ списка II Перечня НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации [3], с 5 дней до 15 дней.

Одновременно законом введена норма о запрете требования возврата использованных первичных упаковок наркотических и психотропных лекарственных препаратов при выписке пациенту новых рецептов для дальнейшего продолжения лечения. Снижены сроки хранения специальных журналов регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, с 10 лет до 5 лет. Принятые изменения облегчают доступ к обезболивающим препаратам, что особенно важно для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Данные изменения стали следствием реализуемого Минздравом России комплекса мер

по повышению доступности наркотических анальгетиков нуждающимся пациентам, в результате чего увеличено количество разово выдаваемых пациенту обезболивающих НС, дано право выписки НС лечащему врачу (в том числе терапевту), увеличены разрешенные нормы запасов наркотических анальгетиков.

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 22.12.2011 г. №1085 [4] легальный оборот НС и ПВ возможен не только в сфере медицины, но и в сфере ветеринарии, где в настоящее время также произошли изменения, которые привели к увеличению доступности НС и ПВ.

В соответствии с приказом Минсельхоза России и Минздрава России «Об утверждении перечня наркотических средств и психотропных веществ, используемых в ветеринарии» [5] для применения в ветеринарии утверждены лекарственные препараты кетамин и кетамин гидрохлорид (калипсол, кеталар). Впоследствии совместным приказом Минсельхоза России и Минздрава России [6] перечень НС и ПВ был увеличен на 10 наименований (альфентанил, буторфанол, бупренорфин, диазепам, карфентанил, мидазолам, налбуфин [(5-альфа,6-альфа)-17-(циклобутилметил)-4,5-эпоксиморфинан-3,6,14-триол], тримеперидин (промедол), фенobarбитал, фентанил.

В соответствии с нормативной базой все применяемые в ветеринарии лекарственные средства должны быть зарегистрированы установленным порядком и внесены в Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения (<http://irena.vetrfr.ru>). На данный момент из 12 разрешенных ЛП в Реестре зарегистрирован только один препарат – кетамин 10% производства Bela-Pharm GmbH&Co, Германия (номер регистрационного удостоверения 276-3-8.14-2192 №ПВИ-3-8.14/04332). Причем датой регистрации кетамина является 26 августа 2014 г. Больше из перечня НС и ПВ, разрешенных к использованию в ветеринарии, не зарегистрировано ни одно лекарственное средство. При этом в первую очередь возникает

также вопрос о необходимости получения лицензии на производство данных НС и ПВ.

Государственная политика в сфере оборота НС и ПВ включает в себя лицензирование всех видов деятельности, связанных с оборотом этих веществ. На основании лицензии ветеринарные организации могут осуществлять оборот НС и ПВ, внесенных в списки II и III Перечня НС и ПВ и их прекурсоров [1]. Лицензированием деятельности ветеринарных клиник по обороту НС и ПВ занимаются органы исполнительной власти субъектов РФ. В Москве это управление лицензирования Департамента здравоохранения.

Россельхознадзор, который осуществляет лицензирование фармацевтической деятельности и производства лекарственных средств, применяемых в ветеринарии, никакого отношения к лицензированию оборота НС и ПВ в ветеринарии не имеет.

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 22.12.2011 г. №1085 [4] одним из лицензионных требований для осуществления оборота НС и ПВ как в медицине, так и в ветеринарии является наличие помещений.

Порядок хранения и технические требования к помещениям ветеринарных клиник и комнат хранения изложены в постановлении Правительства РФ №1148 [7] и приказе МВД/ФСНН №855/370 [8], которые претерпели изменения в августе 2015 г. [9]. Так, если ранее ветеринарные организации относились к помещениям только 3-й категории пользователей НС и ПВ, предназначенным для хранения 10-дневного запаса препаратов, то сейчас расширены как категории помещений, так и увеличен объем запаса хранения НС и ПВ.

На данный момент ветеринарные клиники относятся к помещениям 3-й и 4-й категории пользователей НС и ПВ. К 3-й категории относятся помещения медицинских и ветеринарных организаций, предназначенные для хранения 15-дневного запаса НС и ПВ, внесенных в список II Перечня, и месячного запаса психотропных веществ, внесенных в список III Перечня [3].

Для помещений 3-й категории наружные стены здания клиники должны иметь 2-й класс защиты от проникновения и обычно требуют усиления внутренней решеткой 100 × 100 мм с диаметром прутка 8 мм. Законом подразумевается, что данный класс защиты от проникновения также распространяется на пол и потолок помещения, поэтому их усиление решетками также необходимо. В приказе МВД/ФСНН №855/370 подробно изложены варианты стен, не требующие усиления внутренними решетками, но они представляются труднореализуемыми. Данный пункт является наиболее труднореализуемым для уже построенных зданий, в которых часто арендуют помещения и базируется большинство ветеринарных клиник.

К 4-й категории относятся помещения медицинских и ветеринарных организаций, предназначенные для хранения суточного запаса НС и ПВ, внесенных в список II Перечня, и трехдневного запаса ПВ, внесенных в список III Перечня [3]. В помещении, относящемся к 4-й категории, НС и ПВ хранятся в запирающихся насыпных или прикрепленных к полу (стене) сейфах не ниже 3-го класса устойчивости к взлому. Сейф массой менее 1000 килограммов прикрепляется к полу или стене либо встраивается в стену с помощью анкерного крепления.

Следующим лицензионным требованием как для медицины, так и для ветеринарии являются требования к персоналу. Так, необходимо соблюдение порядка допуска лиц к работе с НС и ПВ и наличие в штате соискателя лицензии работников, имеющих среднее профессиональное, высшее профессиональное, дополнительное профессиональное образование и/или специальную подготовку в сфере оборота НС, ПВ и их прекурсоров, соответствующие требованиям и характеру выполняемых работ.

Как видно, для медицины и ветеринарии предъявлены схожие требования, регламентирующие лицензирование оборота НС и ПВ, которые должны быть подкреплены соответствующими подзаконными актами в области медицины

и ветеринарии. Однако в сфере обращения НС и ПВ в ветеринарии на данный момент отсутствуют некоторые нормативные документы.

Так, в соответствии с постановлением Правительства РФ от 22.12.2011 г. №1085 одним из лицензионных требований для осуществления оборота НС и ПВ является соблюдение лицензиатом порядка их хранения, установленного постановлением Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. №1148, которое регламентирует, что специальные условия хранения НС и ПВ для ветеринарии устанавливаются Минсельхозом РФ. Однако в настоящее время такие правила пока не разработаны.

Согласно постановлению Правительства РФ от 31.12.2009 г. №1148 «О порядке хранения НС, ПВ и их прекурсоров» нормы расхода НС и ПВ для животных регламентируются нормативами, утвержденными Минсельхозом.

Нормативы для расчета суточной потребности ветеринарной организации в кетамине утверждены только недавно приказом Минсельхоза РФ от 20 мая 2015 г. №205 [10]. Установлено, что такая потребность определяется исходя из усредненной потребности данного вещества на одно животное (для собаки – 0,9 г; для кошки – 0,225 г; для лошади – 1,5 г). Нормативов расчета в потребностях других НС и ПВ, утвержденных в перечне разрешенных для применения в ветеринарии, пока нет.

Не разработан предусмотренный правилами использования НС и ПВ в ветеринарии [11] подробный порядок уничтожения НС и ПВ, не пригодных к дальнейшему применению.

ВЫВОДЫ

1. Как видно, принятые в настоящее время нормативные акты увеличивают доступность НС и ПВ как в медицине, так и в ветеринарии.

2. Однако в ветеринарии на данный момент существуют препятствия для легального оборота НС и ПВ из-за несовершенства нормативной

базы, отсутствия многих необходимых документов, наличия противоречий и сложности выполнения лицензионных требований ветеринарными клиниками. Это создает почву для многих нарушений, влечет за собой тяжелые последствия, что подтверждается нередкими судебными разбирательствами над ветеринарными врачами. Все это требует совершенствования нормативной базы относительно применения НС и ПВ в ветеринарии [12,13].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Федеральный закон от 08.01.1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» (с изм. и доп.).*
2. *Федеральный закон от 31.12.2014 г. № 501 «О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах».*
3. *Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ».*
4. *Постановление Правительства РФ от 22.12.2011 г. № 1085 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений».*
5. *Приказ от 29.12.2003 г. Министерства сельского хозяйства РФ и Министерства здравоохранения РФ № 1580 и Минздрава России № 619 «Об утверждении перечня наркотических средств и психотропных веществ, используемых в ветеринарии».*
6. *Приказ от 21 августа 2014 г. Министерства сельского хозяйства РФ № 336 и Министерства здравоохранения РФ № 464н «О внесении изменений в перечень наркотических средств и психотропных веществ, используемых в ветеринарии, утвержденный*

приказом Министерства сельского хозяйства РФ и Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2003 г. № 1580/619».

7. Постановление Правительства РФ от 31.12.2009 г. № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
8. Приказ Министерства внутренних дел РФ № 855 и Федеральной службы РФ по контролю за оборотом наркотиков № 370 от 11 сентября 2012 г. «Об утверждении Требований к оснащению инженерно-техническими средствами охраны объектов и помещений, в которых осуществляются деятельность, связанная с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и внесенных в список перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, прекурсоров, и/или культивирование наркосодержащих растений для использования в научных, учебных целях и в экспертной деятельности».
9. Постановление Правительства РФ от 06.08.2015 г. № 807 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства РФ по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, и признании утратившим силу пункта 3 Положения об использовании наркотических средств и психотропных веществ в ветеринарии».
10. Приказ Минсельхоза России от 20.05.2015 г. № 205 «Об утверждении нормативов для расчета потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах для ветеринарного применения».
11. Постановление Правительства РФ от 3 сентября 2004 г. № 453 «Положение об использовании наркотических средств и психотропных веществ в ветеринарии».
12. Дельцов А.А., Косова И.В. Анализ сферы обращения лекарственных средств для ветеринарного применения. Ремедиум: 2014, № 7–8, с. 29–31.
13. Дельцов А.А., Косова И.В. Оценка соответствия ветеринарных аптечных организаций лицензионным требованиям. Ремедиум: 2015, № 4, с. 78–83.

ACTUAL PROBLEMS OF CIRCULATION OF NARCOTICS AND THE PSYCHOTROPIC SUBSTANCES, REGISTERED IN QUALITY OF MEDICINES IN THE RUSSIAN FEDERATION

A.A.Deltsov¹, I.V. Kosova²

¹ K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Moscow

² People's Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of Russian Federation, Moscow

In article are explained the changes in the Federal law «About drugs and psychotropic substances». These changes are the package of measures realized today by the Russian Ministry of Healthcare on increase of availability of narcotic analgetics. However, increase of availability of drugs and psychotropic substances is observed not only in medicine but also in veterinary science. But in veterinary science at the moment there are obstacles for legal circulation in narcotics and psychotropic substances in the form of imperfection of regulatory base, absence of many necessary documents, contradictions and complexity of implementation of license requirements by the veterinary organizations.

Key words: pharmacy, narcotics, psychotropic substances.

УДК: 633.88:615.322

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО ЭКСТРАКТЕ СУХОМ

В.И. Зверева, аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

П.К. Лаптинская, аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

О.А. Семкина, канд. фарм. наук, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

О.Л. Сайбель, канд. фарм. наук, заведующая отделом стандартизации и сертификации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

Н.И. Сидельников, доктор сельскохозяйственных наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

Представлены результаты разработки метода количественного определения суммы фенольных соединений в Зюзника европейского экстракте сухом. Проведена валидация разработанного метода по параметрам: специфичность, линейность, правильность, внутривлабораторная прецизионность.

Ключевые слова: Зюзник европейский, сухой экстракт, спектрофотометрия, валидация.

Сегодня для лечения многих заболеваний успешно применяются лекарственные препараты на основе растительного сырья, что связано с рядом их преимуществ относительно синтетических лекарственных средств: широкий выбор биологически активных веществ (БАВ), возможность их комбинированного использования, меньшая частота побочных

эффектов и большая приверженность пациентов к терапии лекарственными средствами растительного происхождения.

Перспективным лекарственным растительным сырьем для получения лекарственных препаратов, влияющих на функции щитовидной железы, является многолетнее травянистое растение – Зюзник европейский (*Lycopus europaeus* L.) семейства яснотковые (*Lamiaceae*). В ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения сухого экстракта из высушенной травы Зюзника европейского, являющегося фактически субстанцией для создания на его основе лекарственных форм.

По внешнему виду экстракт сухой представляет собой гигроскопичный аморфный порошок от светло-коричневого до зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

Согласно результатам фитохимического исследования в данном экстракте идентифи-

цированы кофейная кислота, этиловый эфир кофейной кислоты, протокатеховый альдегид; 5,3,4-тригидрокси-6,7-иметоксифлаво-н, апигенин, розмариновая кислота, метиловый эфир розмариновой кислоты, лютеолин, мезоино-зит, метиловый эфир лютеолин-7-глюкуронида, этиловый эфир 7-глюкуронида, этиловый эфир апигенина и глюкоза [1].

Исследования фармакологических свойств Зюзника европейского экстракта сухого на модели экспериментальной патологии щитовидной железы на белых крысах показало, что в условиях экспериментального зоба длительное введение Зюзника европейского травы экстракта сухого приводит к повышению функциональной активности щитовидной железы крыс; при гипертиреозе – подавляет периферическую конверсию тиреоидных гормонов [2,3].

В этой связи для перспективы создания лекарственного препарата тиреотропного действия актуальным является проведение исследований по стандартизации Зюзника европейского сухого экстракта.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и валидация методики количественного определения суммы фенольных соединений в Зюзника европейского экстракте сухом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили образцы Зюзника европейского экстракта сухого, полученные в условиях опытно-промышленного производства.

Поскольку преобладающей группой БАВ в траве Зюзника европейского являются фенольные соединения, в этой связи для оценки содержания данной группы предлагается

методика количественного определения суммы фенольных соединений методом прямой спектрофотометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе разработки методики было установлено, что спектр поглощения фенольных соединений экстракта имеет максимум поглощения при 286 ± 2 и 327 ± 2 нм (рис. 1). Наряду с этим были изучены спектры стандартных образцов веществ (хлорогеновая, феруловая, галловая, кофейная, коричная, розмариновая кислоты), поглощающих в данной области спектра. В результате проведенного исследования было установлено, что при длине волны 327 ± 2 нм наблюдается максимум поглощения розмариновой кислоты, аналогичный максимуму поглощения фенольных соединений Зюзника европейского. В этой связи предложено проводить определение суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту.

Разработанная методика количественного определения фенольных соединений Зюзника европейского травы экстракта сухого заключается в следующем: около 0,1 г (точная навеска) Зюзника европейского травы экстракта сухого помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 70 мл спирта этилового 40% в течение 10–15 минут, доводят объем раствора в колбе тем же растворителем до метки, перемешивают (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора до метки спиртом этиловым 40%, перемешивают.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 327 ± 2 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) розмариновой кислоты.

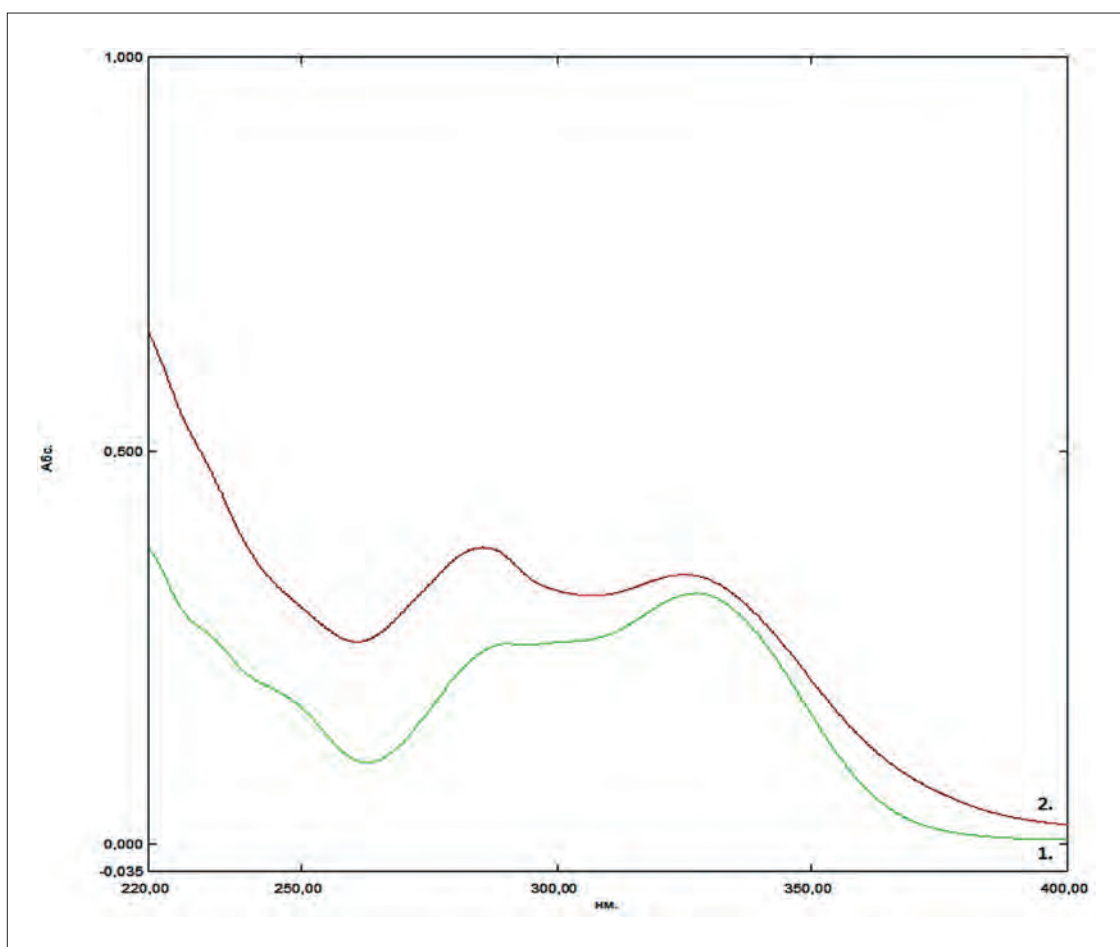


Рисунок 1. Спектр поглощения раствора стандартного образца розмариновой кислоты (1) и извлечения из сухого экстракта Зюзника европейского

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту и абсолютно сухое вещество (X%) вычисляют по формуле:

$$X\% = \frac{D \times 100 \times 25 \times 100 \times m_0 \times 1 \times 100}{m \times 1 \times (100 - W) \times D_0 \times 100 \times 25}$$

где: D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора СО розмариновой кислоты; m – масса навески Зюзника европейского экстракта сухого, г; m_0 – масса навески стандартного образца розмариновой кислоты, г; W – потеря в массе при высушивании экстракта, %.

Валидация разработанной методики проведена для следующих характеристик:

специфичность, линейность, правильность, внутрилабораторная прецизионность [4,5].

Специфичность методики характеризуется совпадением максимумов поглощения спиртового извлечения из Зюзника европейского травы экстракта сухого и раствора стандартного образца розмариновой кислоты при длине волны 327 ± 2 нм.

Определение линейности проводилось на 7 уровнях концентраций стандартных образцов розмариновой кислоты в диапазоне 2,3–10,5 мгк/мл. Проведенные исследования показали, что зависимость носит линейный характер, коэффициент корреляции (R^2) составил 0,999, что близко к единице и соответствует критерию приемлемости (R^2 не ниже 0,995) (рис. 2).

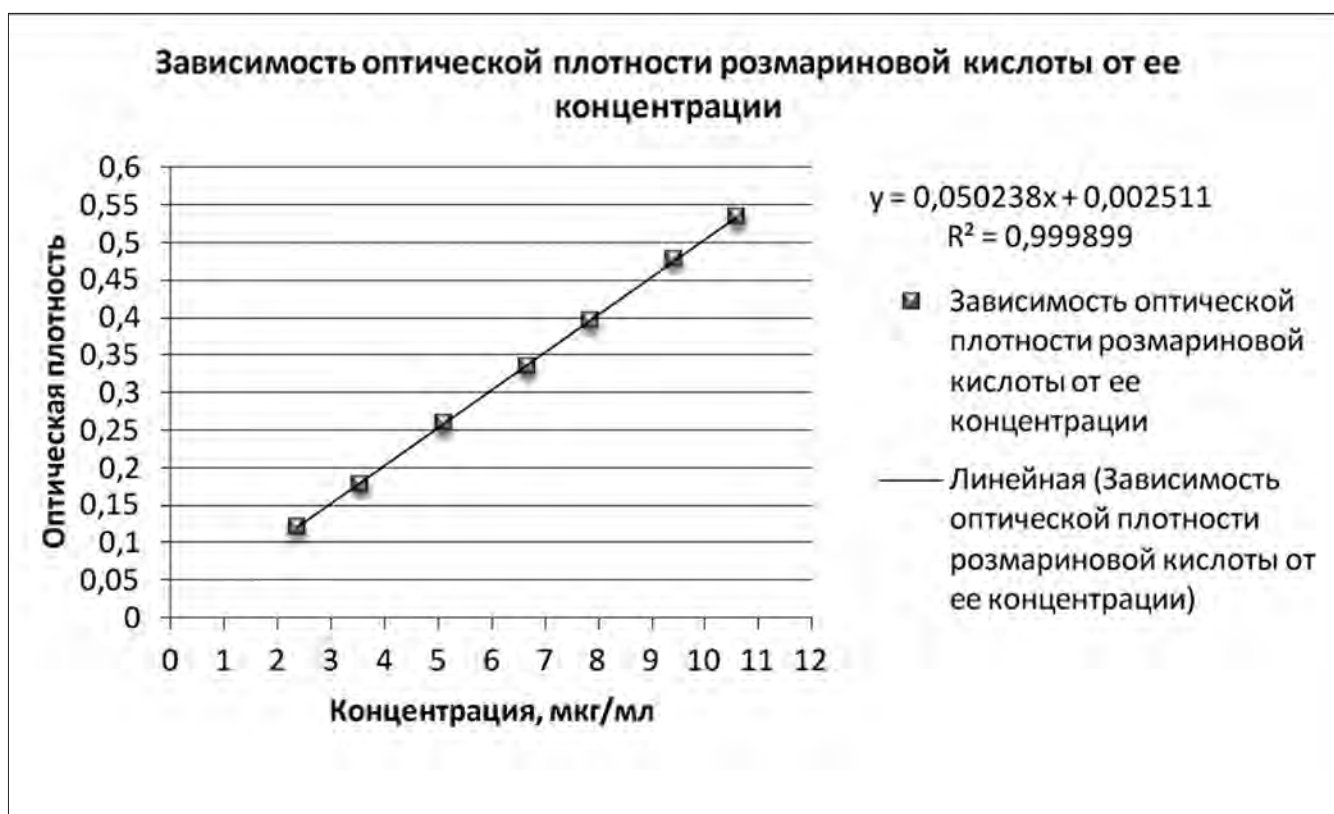


Рисунок 2. График зависимости оптической плотности розмариновой кислоты от ее концентрации

Таблица 1

КОНТРОЛЬ ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ

№ п/п	Найдено, мг	Добавлено СО, мг	Ожидаемое значение, мг	Полученное значение, мг	Абсолютная ошибка	Выход, %
1.1	15,9	3,9	19,8	20,1	+0,3	101,57
1.2	15,9	7,5	23,4	23,3	-0,1	99,40
1.3	15,9	11,7	27,6	27,4	-0,2	99,22
2.1	15,8	4,0	19,8	20,0	+0,2	101,06
2.2	15,8	7,9	23,7	23,3	-0,4	98,20
2.3	15,8	11,3	27,1	27,4	+0,4	101,31
3.1	16,0	4,3	20,3	20,0	-0,3	98,41
3.2	16,0	7,7	23,7	23,3	-0,4	98,20
3.3	16,0	11,6	27,6	27,5	-0,1	99,76
Среднее значение выхода, %				99,68		

Таблица 2

КОНТРОЛЬ СХОДИМОСТИ МЕТОДИКИ

№ испытания	Содержание розмариновой кислоты в анализе, %
1	16,34
2	16,36
3	15,67
4	16,24
5	16,21
6	15,95

результатов которых вычислили величины стандартного отклонения ($S = 0,27$), относительной вероятной погрешности отдельного измерения ($\pm 1,27\%$) и коэффициента вариации ($1,67\%$, критерий приемлемости – не более 5%). Полученные значения свидетельствуют о прецизионности методики по сходимости (табл. 2).

Внутрилабораторная воспроизводимость метода количественного определения была определена двумя аналитиками на 9 повторностях (каждый) образца сырья Зюзника европейского травы экстракта сухого, приготовленных

Таблица 3

КОНТРОЛЬ ВНУТРИЛАБОРАТОРНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ МЕТОДИКИ

Аналитики	День	Образец 1	Образец 2	Образец 3
Аналитик 1	1	16,17	15,60	16,22
	2	16,36	16,28	16,12
	3	16,24	16,43	16,01
Аналитик 2	1	16,16	16,34	16,67
	2	16,11	16,14	16,25
	3	16,02	16,21	15,95

Контроль правильности методики проводился на модельных смесях трех концентраций с содержанием стандартного образца розмариновой кислоты 25, 50, 75% к ее исходной концентрации в спиртовом извлечении из Зюзника европейского травы экстракта сухого (табл. 1).

В разработанной методике процент восстановления (выход) находится в пределах от 98,20% до 101,57%, что соответствует требованиям критерия приемлемости (от 95% до 105%).

Для подтверждения сходимости провели 6 параллельных определений, на основании

независимо друг от друга в течение трех дней (табл. 3).

Полученные значения коэффициента вариации ($CV = 1,37\%$) не превышают 2%, что позволяет считать внутрилабораторную воспроизводимость результатов приемлемой.

ВЫВОДЫ

Полученные экспериментальные данные позволяют оценить методику количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту

в Зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) траве экстракте сухом положительно по параметрам: специфичность, линейность, правильность (точность), внутрилабораторная прецизионность (сходимость и воспроизводимость методики).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шелухина Н.А., Быков В.А., Савина А.А., Шейченко В.И., Сокольская Т.А. Изучение химического состава Зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 11. – С. 7-11.
2. Айвазова А.С., Колхир В.К., Трумпе Т.Е., Рогожина Л.В., Содбоев Ц.Ц. Изучение тиреотропных свойств травы Зюзника европейского *Lycopus europaeus* L. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – № 1. – С. 34-37.
3. Winterhoff H., Gumbinger H.G., Vahlensieck U., Kemper F.H., Schmitz H., Behnke B. Endocrine effects of *Lycopus europaeus* L. following oral application // *Arzneimittelforschung*, 1994, Jan. 44(1). P. 41-45.
4. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Харитонов Ю.Я. Валидация фармакопейных методов (проект общей фармакопейной статьи) // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – 2001. – № 1. – С. 28-29.
5. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. Разработчики В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибилев и др. – М., 2007. – 48 с.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHOD DETERMINATION PHENOLIC COMPOUNDS OF DRY EXTRACT LYCOPUS EUROPAEUS L.

V.I. Zvereva, P.K. Laptinskaya, O.A. Semkina, O.L. Saybel, N.I. Sidelnikov

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

*The article presents the results of developing a method of quantitative determination of phenolic compounds *Lycopus europaeus* L. dry extract. Validation of the developed method in the parameters specificity, linearity, accuracy, intralaboratory precision was conducted.*

Key words: *Lycopus europaeus* L., dry extract, spectrophotometry, validation.

УДК: 615.322:582.998.14

ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТРАВЫ КУЛЬБАБЫ ШЕРШАВОВОЛОСИСТОЙ (*LEONTODON HISPIDUS* L.)

Р.А. Бубенчиков, доктор фарм. наук, ассистент кафедры фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск

Н.Н. Гончаров, аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в траве Кульбабы шершавоволосистой идентифицировано и количественно определено 15 соединений фенольной природы. Установлено наличие: флавоноидов (апигенин, лютеолин), кумаринов (кумарин, скополетин), дубильных веществ (галлокатехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехингаллат), фенолкарбоновых кислот (галловая, эллаговая, р-кумаровая, розмариновая, кофейная, хлорогеновая и феруловая кислоты).

Ключевые слова: ВЭЖХ, фенольные соединения, Кульбаба шершавоволосистая.

Фенольные вещества растений представляют собой крайне разнообразную группу вторичных метаболитов, которые содержат один или несколько фенольных остатков и имеют различное число гидроксигрупп и заместителей. К настоящему времени описано более 3000 различных фенолов, и число их ежегодно увеличивается. Спектр фенольных соединений отличается разнообразием даже в пределах одного вида растений: среди них могут присутствовать простые фенолы и хиноны, фенолкарбоновые кислоты и их производные, флавоны, флаваноны, катехины, лейкоантоцианы и другие.

В настоящее время фенольные соединения представляют интерес для фармацевтической

промышленности. Наличие фенольного гидроксила обуславливает биологическую активность полифенолов и способность проникать через клеточные стенки. Фармакологическое применение фенольных соединений в целом и отдельных классов весьма обширно. Так, лекарственное растительное сырье, содержащее флавоноиды, используется в медицинской практике в качестве источника гепатопротекторных, противовоспалительных, ангиопротекторных, антиоксидантных, желчегонных, противовоспалительных и других лекарственных средств [4].

Перспективным источником фенольных соединений являются растения рода Кульбаба, в которых ранее были установлены флавоноидные соединения (производные лютеолина) и фенолкарбоновые кислоты. Род Кульбаба включает в себя 45 видов растений, большая часть которых распространена в Средиземноморье. На востоке род доходит до западной части Западной Сибири, на севере достигает тундровой зоны. Имеется несколько видов в Южной и Северной Америке [3]. На территории Центрального Черноземья широко произрастает Кульбаба шершавоволосистая. Кульбаба шершавоволосистая нашла обширное применение в народной медицине при лечении кашля, зубной боли, заболеваний органов пищеварительного тракта – печени, желчного пузыря, желчных протоков [1]. Однако химический состав Кульбабы шершавоволосистой,

произрастающей во флоре Центрального Черноземья, практически не изучен.

Изучение биологически активных веществ, обеспечивающих фармакологическую активность Кульбабы шершавоволосистой, является актуальной задачей.

Целью нашей работы явилось изучение фенольных соединений травы Кульбабы шершавоволосистой методом ВЭЖХ.

Объектом исследования служила воздушно-сухая измельченная трава Кульбабы шершавоволосистой (*Leontodon hispidus L.*). Сырье заготавливалось в 2014 г. в Курской области в период массового цветения растения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хроматографическое разделение проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 3 DLC System Technologies (США), укомплектованном проточным вакуумным дегазатором G1322A, четырехканальным насосом градиента низкого давления G13111A, автосамплером (автоматическим инжектором) G1329A, термостатической колонкой G1316A, диодноматричным G1315C и рефрактометрическим G1362A детекторами.

Для изучения фенольных соединений 1,0 г (точная навеска) сырья Кульбабы шершавоволосистой со степенью измельчения 2 мм помещали в круглодонную колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, вносили 50 мл раствора спирта метилового 60% и экстрагировали на кипящей водяной бане с обратными холодильниками при перемешивании в течение 15 мин. с момента закипания экстрагента в колбах. Затем пробу обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин., фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем извлечения до метки спиртом метиловым 60% [3].

Для разделения фенольных соединений использовали обращенно-фазовую хроматографию. В качестве неподвижной фазы использовали колонку Supelco Discovery C18 размером 4,6 × 250 мм, с размером частиц 5 мкм. Для определения фенольных соединений использовали две подвижные фазы (подвижные фазы А и В) с градиентным режимом элюирования. При идентификации различных классов фенольных соединений использовали соответствующие условия хроматографирования.

При исследовании гидроксикоричных кислот и кумаринов использовали подвижную фазу А, состоящую на 95% из 0,005 н кислоты ортофосфорной и на 5% из ацетонитрила, в качестве подвижной фазы В был ацетонитрил. Скорость подачи элюента – 0,7 мл/с, давление 100–120 бар (100–120 кПа), температура термостатической колонки 25°C. Объем пробы 5 мкл, продолжительность анализа 50 мин., длина волны 320, 330 нм.

Для определения дубильных веществ в качестве подвижной фазы А использовали кислоту трифторуксусную, ацетонитрил 5% и воду рН = 2,08. Подвижная фаза В состояла из кислоты трифторуксусной 0,1% и ацетонитрила. Скорость подачи элюента – 0,1 мл/с, давление 400 бар (400 кПа), температура термостатической колонки 25°C. Объем пробы 5 мкл, продолжительность анализа 40 мин., длина волны 280, 255 нм.

Для исследования флавоноидного состава в качестве подвижной фазы А использовалась 0,005 н кислота ортофосфорная. Подвижной фазой В явился ацетонитрил. Скорость подачи элюента – 0,8 мл/с, давление 156 бар (156 кПа), температура термостатической колонки 25°C. Объем пробы 5 мкл, продолжительность анализа 60 мин., длина волны 255 нм.

Идентификацию разделенных веществ проводили путем сопоставления времени удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, со временем удерживания стандартных растворов (РСО).

Расчет количественного содержания производили методом абсолютной калибровки с помощью компьютерной программы «МультиХром» для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом ВЭЖХ в траве Кульбабы шершавоволосистой было обнаружено 15 веществ фенольной природы, представленных флавоноидами, кумаринами, фенолкарбоновыми кислотами и производными дубильных веществ (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что в траве Кульбабы шершавоволосистой идентифицированы флавоноиды (апигенин,

лютеолин), кумарины (кумарин, скополетин), дубильные вещества (галлокатехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехингаллат), фенолкарбоновые кислоты (галловая, элаговая, р-кумаровая, кофейная, хлорогеновая, розмариновая, феруловая). Преобладающим веществом среди кумаринов является кумарин, среди флавоноидов – лютеолин, среди дубильных веществ – галлокатехин, а среди фенолкарбоновых кислот – хлорогеновая кислота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом ВЭЖХ проведен анализ фенольных соединений травы Кульбабы шершавоволосистой. Установлено наличие флавоноидов,

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ КУЛЬБАБЫ ШЕРШАВОВОЛОСИСТОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Наименование РСО	Время удерживания, мин.	Содержание, %
Галловая кислота	7,474	0,022
Галлокатехин	14,773	0,582
Эпигаллокатехин	15,699	0,569
Лютеолин	17,433	0,226
Кумарин	19,398	0,164
Эпикатехин	22,386	0,343
Элаговая кислота	24,214	0,073
Кофейная кислота	27,471	0,010
Эпикатехингаллат	29,121	0,059
Розмариновая кислота	33,567	0,013
Скополетин	37,553	0,031
Хлорогеновая кислота	39,813	2,583
Феруловая кислота	42,350	0,019
Апигенин	44,614	0,064
Р-кумаровая кислота	45,768	0,002

кумаринов, дубильных веществ и фенолкарбоновых кислот. Определены преобладающие вещества по классам: среди кумаринов кумарин (0,164%), среди флавоноидов – лутеолин (0,226%), среди дубильных веществ – галлокатехин, среди фенолкарбоновых кислот – хлорогеновая кислота (2,583%).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцева, С.П. Лесиовской. – СПб., 2001. – 663 с.*
2. *Марчишин С.М. Определение флавоноидов и гидроксикоричных кислот в траве *Tagetes erecta* L., *Tagetes patula* L. и *Tagetes tenuifolia* Cav. методом ВЭЖХ / С.М. Марчишин, Т.С. Бердей, С.С. Козачок, О.Л. Демидяк // Медицина и образование в Сибири, № 6, 2013.*
3. *Флора СССР: в 30 т. – М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1934–1964. – Т. XXIX. – С. 204–206.*
4. *Kuhad A., Chopra K. Highlights from the 3rd Intern. Conf. on Polyphenols and Health. Current trends in polyphenol research: from Mother Nature to Molecular mechanisms // Drugs of the Future. – 2008. – 33 (3). – P. 249–287.*

STUDY PHENOLIC COMPOUNDS OF HERBS *LEONTODON HISPIDUS* L.

R.A. Bubenchikov, N.N. Goncharov

Kursk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia

*The method of high-performance liquid chromatography in the herbs of *Leontodon hispidus* identified and quantified 15 phenolic compounds. The presence: flavonoids (apigenin, luteolin), coumarins (coumarin, scopoletin), tannins (gallo catechin, epicatechin, epigallocatechin, epicatechin), phenol carbonic acids (gallic, ellagic, p-coumaric, caffeic, chlorogenic, rosmarinic, ferulic).*

Key words: HPLC, phenolic compounds, *Leontodon hispidus* L.

УДК: 543.544.5.068.7:615.074

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ВЭЖХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ В СУХОМ РАСТИТЕЛЬНОМ МАТЕРИАЛЕ (ЦВЕТКАХ) *CALENDULA OFFICINALIS* L.

П.К. Лаптинская, аспирант, млад. научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, polinalaptinskaya@gmail.com

Л.П. Воронина, доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник, факультет почвоведения Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, luymila.voronina@gmail.com

Б.Ц. Зайчик, канд. техн. наук, научный сотрудник группы «Аналитическая биохимия» ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, г. Москва, zaitchik@inbi.ras.ru

В.Н. Ташлицкий, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, tashlitsky@genebee.msu.ru

Проведены исследования по разработке методики качественного и количественного определения каротиноидов в цветках *Calendula officinalis* L. методом ВЭЖХ для идентификации и определения содержания данного класса веществ в растительном сырье. Образцы цветков, используемые для методической работы, отобраны с растений, выращенных в 2013–2014 годах в одинаковых условиях при наличии двух различных агрохимических фонов.

Ключевые слова: *Calendula officinalis* L., Календула лекарственная, каротиноиды, определение каротиноидов, метод ВЭЖХ, хроматография.

В последние годы исследование биологически активных веществ, в том числе каротиноидов, извлекаемых из растительного сырья, получило новое направление с появлением современных методов анализа состава лекарственных растений. Одним из таких методов, позволяющих определять

не только общее количество каротиноидов в растении, но и их фракционный состав, является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Изучение состава каротиноидов растений приобретает все большую актуальность ввиду их физиологической активности. Каротиноиды входят в состав препаратов, применяемых при лечении воспалительных процессов, ушибов, ожогов, заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, помимо этого проведены исследования по изучению противоопухолевой активности данного класса веществ [1,2,3]. Внимание исследователей обращено на проблемы получения качественного сырья, содержащего каротиноиды. Наиболее распространенный путь получения каротиноидов – экстракция из растительного материала, в качестве которого часто используются цветки Календулы лекарственной (*Calendula officinalis*), являющейся доминантой в промышленности данного направления. Для получения качественного сырья в промышленных масштабах необходимо учесть множество факторов, среди которых:

выбор вида растения, позволяющего получить максимальное количество каротиноидов, условий произрастания (свойства почвы, влажность, температурный и световой режимы, питание растений, др.), сроков посева и сбора [4].

Метод ВЭЖХ позволяет с высокой достоверностью оценить изменение биохимического состава растения под воздействием различных факторов, что может позволить корректировать условия выращивания растений и оценивать качество получаемого промышленного сырья. Основными проблемами является отсутствие в литературе ссылок на стандартизованные методики и отсутствие полного описания существующих методов ВЭЖХ, применяемых при работе с каротиноидами. Каждая методика создается исследователями индивидуально и заново [5,6,7], что осложняет работу с опубликованными результатами исследований и снижает вероятность их корректного воспроизводства. Разработка методики определения каротиноидов, включающей в себя полную информацию по условиям проведения, будет способствовать развитию контроля качества сырья, цветков *Calendula officinalis L.*

Цель работы: разработать методику определения состава каротиноидов в цветках Календулы лекарственной на основе ВЭЖХ метода идентификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка методики и ее подтверждение проводились на образцах цветков Календулы лекарственной сорта «Кальта» (оранжевая; сорт селекции ФГБНУ ВИЛАР), отобранных в 2013–2014 гг. Растения выращены в вегетационных опытах указанных годов на черноземе обыкновенном (место отбора: Воронежская обл., «Каменная степь») с применением различных доз азотного (в форме

соли NH_4NO_3) и цинкового (препарат E-Zn-15 компании Dissolvine) удобрений, схема внесения которых для обоих годов одинакова (вариант 1: без применения удобрений; вариант 2: N – 35 мг/кг почвы, Zn – 50 мг/кг почвы).

Разделение, качественное и количественное определение фракций каротиноидов, содержащихся в цветках Календулы, производилось методом ВЭЖХ, основанным на статье Adela Pinteа et al. 2003 [7] с предварительным выполнением поиска оптимальной системы растворителей и внешних условий для экстракции каротиноидов из цветков Календулы, условий омыления, очистки, а также условий для проведения хроматографирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подготовка образцов к экстрагированию

Для определения фракций каротиноидов в цветках *Calendula officinalis L.* нами была проведена предварительная подготовка образцов к экстрагированию. Каротиноиды являются соединениями, обладающими высокой светочувствительностью, поэтому на всех этапах работы с ними необходимо избегать воздействия света. Растительный материал был высушен при температуре 35°C и при отсутствии света, после чего измельчен на мельнице для помола растительных проб. Хранение образцов производилось в низкотемпературной холодильной камере.

Для химического анализа использовали точную навеску образца массой 0,1000 г. Образец был помещен в сухую ступку (охлажденную жидким азотом), далее заливался жидким азотом и растирался пестиком до состояния пудры. (В случае отсутствия жидкого азота измельчение образца проводят кварцевым песком.) Измельченный образец был перенесен в тefлоновую пробирку объемом 50 мл, изолированную от света алюминиевой фольгой.

Экстрагирование

По итогам предварительного скрининга в качестве экстрагента каротиноидов из образцов Календулы лекарственной была выбрана система растворителей «ацетон-гексан» в присутствии антиоксиданта ионола.

Были приготовлены раствор ионола ($C_{15}H_{24}O$) с концентрацией 10^{-3} моль в литре и система растворителей для экстракции «ацетон-гексан» (2 : 3, v/v) из расчета 50 мл на пробу.

В подготовленную пробирку с навеской вносился раствор ионола (0,1% по объему – 0,05 мл, для получения рабочей концентрации 10^{-6} моль), затем объем был доведен системой растворителей до 50 мл. В закрепленной на встряхивателе (ELMI Rotamix RM-1) закрытой пробирке осуществлялось ротационное перемешивание в течение 15–20 минут, после которого проводилось центрифугирование при программе 3000 об/мин в течение 4,5 минуты. Полученную надосадочную жидкость отфильтровали через воронку со стеклянным фильтром в испарительную колбу А (при этом снаружи фильтр и колба были закрыты фольгой). Промывка фильтра производилась ацетоном. Центрифугат подвергали экстрагированию еще 2 раза по описанной выше схеме с переносом фильтрата надосадочной жидкости в испарительную колбу А. С помощью вакуумного роторного испарителя произвели упаривание растворителей в испарительной колбе А при температуре 30°C, после чего смесь веществ, оставшихся в колбе, дробно по 2 мл растворили в хлороформе (конечный объем 4 мл) и перенесли в виалу из темного стекла (в таком виде можно осуществлять хранение в холодильной камере низких температур).

Омыление

Омыление экстрагированных веществ проводится 30%-ным метанольным раствором КОН. Для выполнения данного этапа полученное ранее извлечение в хлороформе упарили на роторном испарителе. Осушенную смесь

веществ растворили в 10 мл этоксиэтана (диэтилэфир) и затем внесли 1 мл приготовленного метанольного раствора 30%-го КОН. Омыление проводилось при отсутствии света в течение 12 часов, затем содержимое колбы было перенесено в делительную воронку и промыто насыщенным раствором KCl: выдерживали 20–30 минут, после чего отбрасывали образовавшуюся нижнюю фазу. Промывание системы повторялось до полного обесцвечивания нижней фазы. Верхняя фаза была количественно отобрана в затемненный шприц и пропущена через мелкопористый мембранный фильтр в испарительную колбу Б (изолирована от света фольгой). Фильтр промывался этоксиэтаном для полного переноса веществ в колбу Б. Содержимое колбы Б упарили на роторном испарителе, после чего сухой осадок растворили в 2 мл системы «ацетон-гексан» (2 : 3, v/v).

Была попытка произвести хроматографирование без предварительного омыления образца. Разрешение пиков хроматограммы было неудовлетворительным, что говорит о необходимости обязательного проведения этапа омыления, который позволяет очистить экстракт от жирных кислот, восковых эфиров и хлорофилла [8].

Подготовка к работе прибора ВЭЖХ и его параметры

Методика была разработана в 2014 г. на приборе Beckman HPLC System GOLD 126 на образцах цветков Календулы, отобранных в 2013 г. Определение проводилось методом классической обращенно-фазовой ВЭЖХ (RP-HPLC) на колонке с фазой типа C18 (Beckman Ultrasphere 5 μ m ODS column, 250 × 4,6 мм).

Были приготовлены системы элюентов линий А и Б для градиентного элюирования по схеме, предложенной Adela Pintea в 2003 г. [7] (табл. 1, 2). Перед проведением хроматографирования колонку промывали системой линии А в течение часа при ее расходе 1 мл/мин.

Таблица 1

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ, 2014 г.

Подвижная фаза А	ацетонитрил : вода (9 : 1) с 0,25% триэтиламина
Подвижная фаза В	этилацетат с 0,25% триэтиламина
Скорость потока	1 мл/мин
Температура колонки	25°C
Детектор	450 нм
Объем вводимой пробы	20 мкл

ВЭЖХ образца

Для введения пробы в хроматограф было проведено предварительное разведение: аликвоту объемом 0,1 мл перенесли в виалу из затемненного стекла, где разбавили ее в 10 раз (конечный объем 1 мл) системой «ацетон-гексан» (2 : 3, v/v). Условия и программа элюирования представлены в табл. 1, 2.

Подтверждение методики

В 2015 г. была проведена проверка методики экстракции и омыления для образцов цветков Календулы лекарственной, отобранных

Таблица 2

ПРОГРАММА ГРАДИЕНТА, 2014 г.

Время, мин	Состав подвижной фазы		Режим элюирования
	А, %	Б, %	
0 → 10	90 → 50	10 → 50	Линейный градиент
10 → 20	50 → 10	50 → 90	Линейный градиент
20 → 30	10 → 90	90 → 10	Регенерация

в 2014 г. Определение проводили при помощи ВЭЖХ системы Agilent 1100 с диодно-матричным детектором на хроматографической колонке цианопропильной модификации Nucleodur 100-5 CN-RP 5 μm, 125 × 4,6 мм. С условиями проведения анализа и программой элюирования можно ознакомиться в табл. 3, 4.

Были получены 2 серии хроматограмм, различных по разрешению и характеристикам пиков (рис. 1–4). Для хроматограмм, полученных в 2015 г., помимо бета-каротина идентифицированы: флавоксантин, лютеин, зеаксантин, рубиксантин, ликопин, альфа-каротин (рис. 3–4).

Таблица 3

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ, 2015 г.

Подвижная фаза А	ацетонитрил : вода (5 : 95)
Подвижная фаза В	ацетонитрил
Скорость потока	1 мл/мин
Температура колонки	25°C
Детектор	450 нм
Объем вводимой пробы	1 мкл

Таблица 4

ПРОГРАММА ГРАДИЕНТА, 2015 г.

Время, мин	Состав подвижной фазы		Режим элюирования
	А, %	Б, %	
0 → 14	40 → 0	60 → 100	Линейный градиент
14 → 18	0	100	Изократический режим
18 → 28	0 → 40	100 → 60	Регенерация

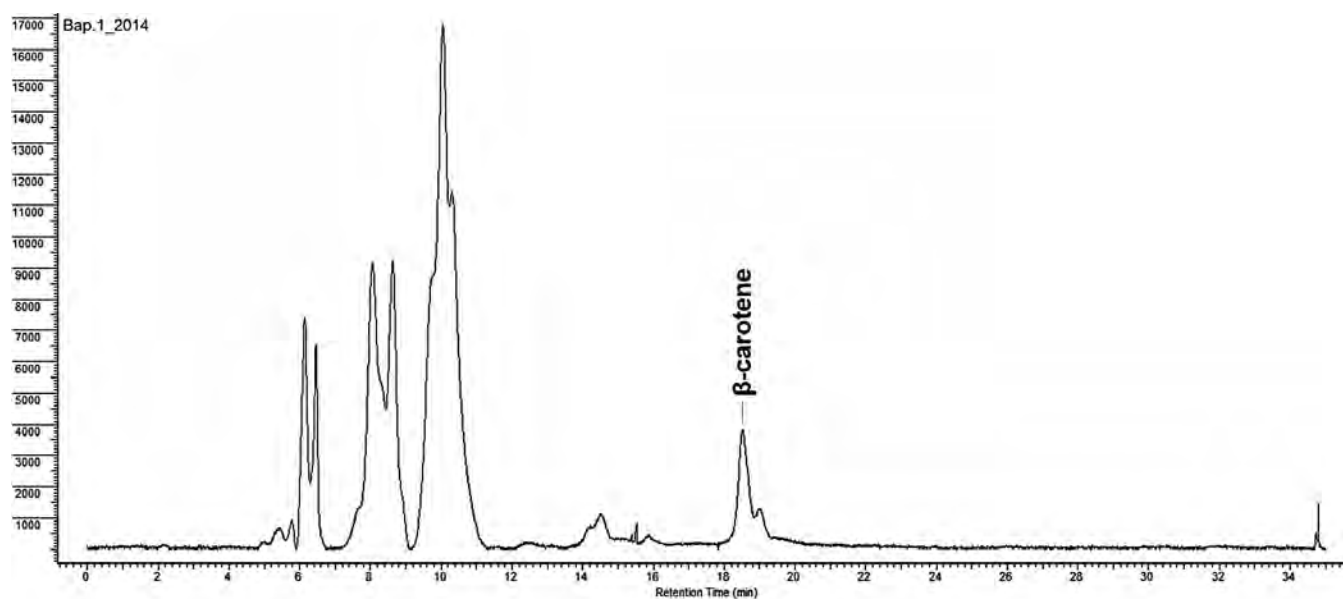


Рис. 1. Хроматограмма извлечения из цветков *Calendula officinalis* L. Вариант 1. Сбор 2013 г.; колонка Beckman Ultrasphere 5 μ m ODS

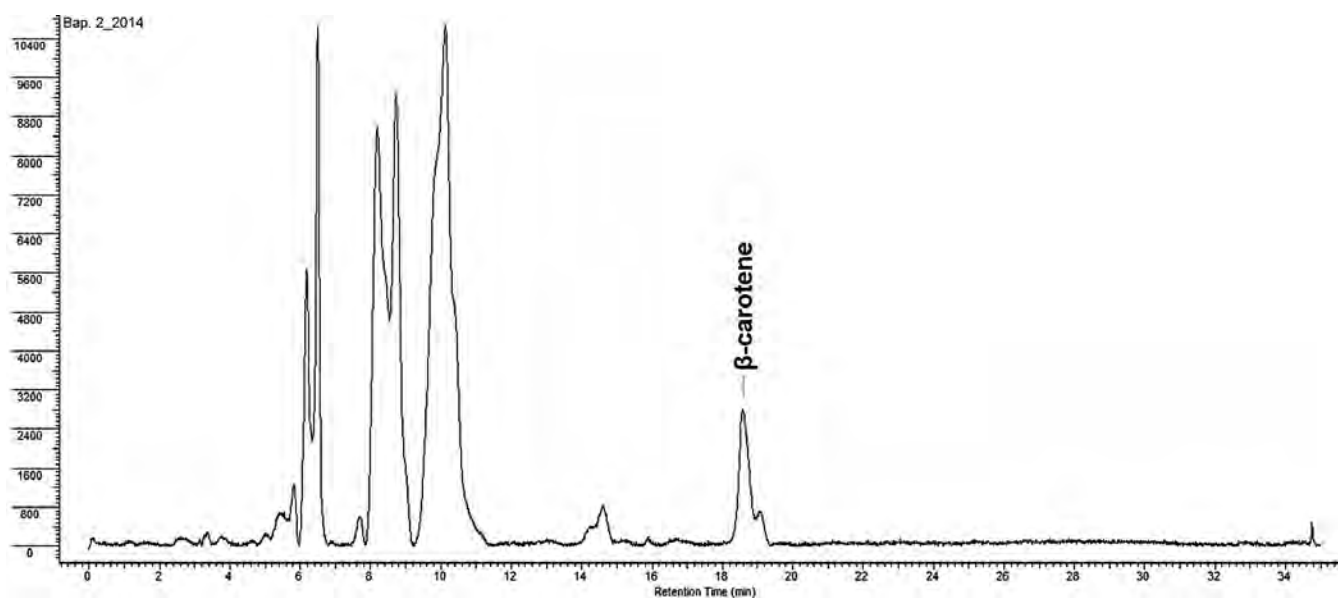


Рис. 2. Хроматограмма извлечения из цветков *Calendula officinalis* L. Вариант 2. Сбор 2013 г.; колонка Beckman Ultrasphere 5 μ m ODS

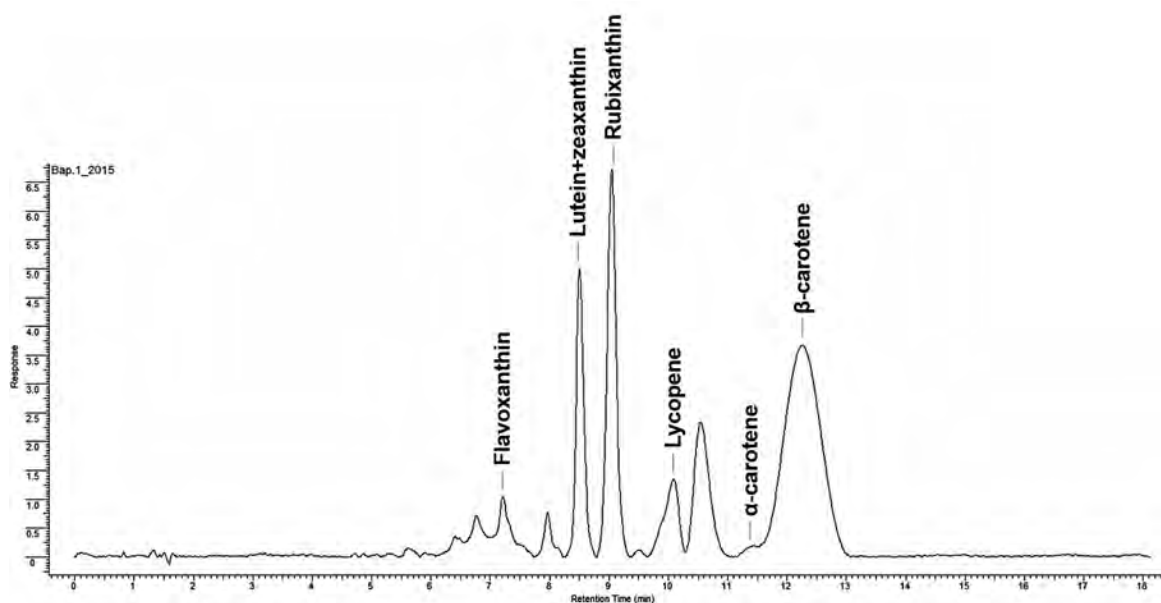


Рис. 3. Хроматограмма извлечения из цветков *Calendula officinalis* L. Вариант 1. Сбор 2014 г.; колонка Nucleodur 100–5 CN-RP 5 μm

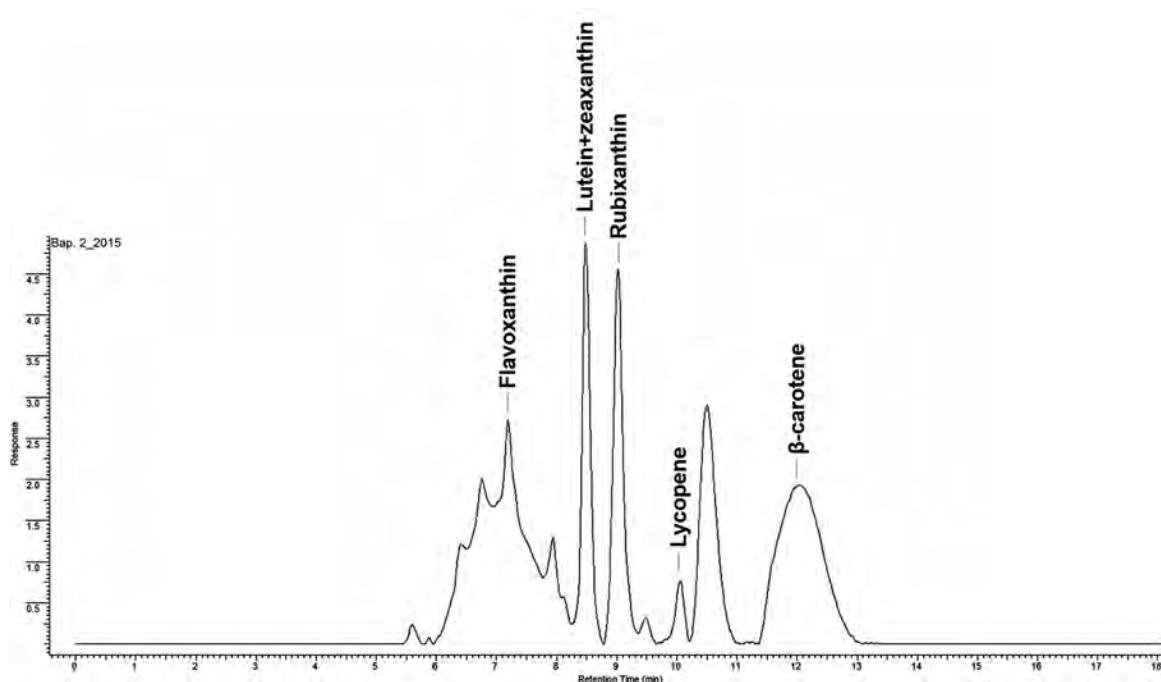


Рис. 4. Хроматограмма извлечения из цветков *Calendula officinalis* L. Вариант 2. Сбор 2014 г.; колонка Nucleodur 100–5 CN-RP 5 μm

ВЫВОДЫ

Предложенный метод экстракции с последующим этапом омыления позволяет наиболее селективно выделить каротиноиды из цветков

Календулы лекарственной для определения качественного и количественного состава данных веществ методом ВЭЖХ.

Хроматограммы извлечений из цветков *Calendula officinalis* L., полученные на колонке

цианопропильной модификации Nucleodur 100-5 CN-RP 5 μm , 125 \times 4,6 мм, обладают лучшим разрешением пиков за счет более высокой селективности стационарной фазы системы к определяемым веществам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голубкина Н.А. Биологическое значение каротиноидов / Н.А. Голубкина, О.Н. Пышная, Н.В. Бондарева // *Овощи России*. – 2010. – № 2 (8). – С. 26–40.
2. Малявина В.В. Перспективы расширения спектра медицинского применения бета-каротина / В.В. Малявина, Е.А. Швидко, А.М. Сампиев // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – № 3-4 (117-118). – С. 122–125.
3. Поляков Н.Э., Лёшина Т.В. Некоторые аспекты реакционной способности каротиноидов. Окислительно-восстановительные процессы и комплексообразование // *Успехи химии*. – 2006. – № 12 (75). – С. 1175–1192.
4. Sedghi M., Pirzad A., Amanpour-Balaneji B. Light absorption and carotenoid synthesis of Pot Marigold (*Calendula officinalis* L.) in response and potassium varying levels // *Not. Sci. Biol.* – 2011. – 3 (1). – P. 46–70.
5. Deli J., Matus Z., Toth G. Carotenoid Composition in the Fruits of *Asparagus officinalis* // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – 48. – P. 2793–2796.
6. Kishimoto S., Maoka T., Sumitomo K., Ohmiya A. Analysis of carotenoid composition in petals of calendula (*Calendula officinalis* L.) // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2005. – 69 (11). – P. 2122–2128.
7. Pintea A., Bele C., Andrei S., Socaciu C. HPLC analysis of carotenoids in four varieties of *Calendula officinalis* L. flowers // *Acta Biologica Szegediensis*. – 2003. – 47 (1–4). – P. 37–40.
8. Курегян А.Г., Печинский С.В. Способ получения каротиноидов из растительного сырья // *Современная медицина: актуальные вопросы: Материалы XXI международной заочной научно-практической конференции* – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. – С. 94–100.

STUDY HPLC METHOD FOR ANALYSIS OF CAROTENOIDS IN DRY PLANT MATERIAL (FLOWERS) OF CALENDULA OFFICINALIS L.

P.K. Laptinskaya¹, L.P. Voronina²

¹ Federal state budgetary scientific Institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants», Russia, Moscow, polinalaptinskaya@gmail.com

² Moscow State University, Department of Soil Science, Moscow, luydmila.voronina@gmail.com
B.Ts. Zaitcik, Russian Academy of Sciences, A.N. Bach Institute of Biochemistry, Moscow, zaitchik@inbi.ras.ru
V.N. Tashlitsky, Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, tashlitsky@genebee.msu.ru

Conduct research to development of a methodology for quantitative and qualitative analysis of carotenoids in flowers of *Calendula officinalis* L. by HPLC method to identify and evaluate the content of this class of substance in plant material. Flowers samples grown in 2013 and 2014 under similar conditions at two different agrochemical backgrounds.

Key words: pot marigold, carotenoids, determination of carotenoids, HPLC, chromatography.

УДК: 615.012

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ОЧИЩЕННОГО СУХОГО ЭКСТРАКТА САПОНИНОВ ИЗ ТРАВЫ ГРЫЖНИКА ГОЛОГО *HERNIARIA GLABRA L.*

Эль Мабруки Хаким, аспирант кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

И.Е. Каухова, доктор фарм. наук, зав. кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

В.В. Сорокин, канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, vladislav.sorokin@pharminnotech.com

Путем очистки и осаждения получен экстракт сапонинов из травы Грыжника голого. Количественный и качественный состав очищенного экстракта изучали методом тонкослойной хроматографии. Качественный анализ тритерпеновых сапонинов определяли методом ТСХ.

Ключевые слова: сухой экстракт, тритерпеновые сапонины, выделение и очистка, ТСХ, трава Грыжника голого

В современной фармации широко используются такие лекарственные вещества растительного происхождения, как сапонины, которые, как известно, обладают широким спектром терапевтического действия. Представители этой группы веществ имеют высокую биологическую активность, которая обуславливает их лечебное действие.

Трава Грыжника голого является уникальным источником получения сапонинов. Проведенные фитохимические исследования показали, что в траве Грыжника голого содержится сумма сапонинов в пересчете на эсцин не менее 15% [1,2,3], что делает этот вид

лекарственного сырья перспективным источником получения сапонинсодержащих препаратов.

Целью настоящего исследования являлось выделение сапонинов из травы Грыжника голого и получение очищенного экстракта сапонинов; определение качественного состава экстракта, количественное определение содержания сапонинов в очищенном экстракте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась трава Грыжника голого, приобретенная в фирме «Фитокаса», г. Касабланка, Марокко.

Методика выделения сапонинов

Получение экстракта сапонинов осуществлялось следующим образом: измельченную траву Грыжника голого обезжиривали хлористым метиленом в экстракторе – аппарате Сокслета. Экстракт травы Грыжника голого получали методом мацерации с обратным холодильником при нагревании на водяной бане в течение 90 мин. В качестве экстрагента

использовали спирт этиловый 70% при соотношении сырье:экстрагент – 1 : 30 [1]. Полученную вытяжку фильтровали.

Очистку полученной вытяжки (смеси сапонинов) от балластных и сопутствующих веществ осуществляли органическими растворителями методом избирательной экстракции «жидкость-жидкость» [1,2].

Экстракт подвергали трехкратной обработке ц-гексаном в количестве 15% от объема вытяжки. Далее экстракт подвергали трехкратной обработке хлороформом в соотношении экстракт:хлороформ – 5 : 1 для очистки экстракта от малополярных гликозидов и агликонов.

Полученный экстракт упаривали в вакууме до получения сгущенного концентрированного водного экстракта и трехкратно в объемном соотношении 5 : 1 обрабатывали раствором этилацетат:спирт – 9 : 1 для отделения от флавоноидов и соединений фенольной природы. Очищенный водный раствор упаривали в вакууме до густой консистенции и далее растворяли в 85% спирте.

Переосаждение сапонинов проводили по следующей схеме: тритерпеновые сапонины осаждали при добавлении полученного этанольного раствора в ацетон в объемном соотношении раствор:ацетон – 1 : 3. Осажденные сапонины очищали повторным переосаждением из ацетона для удаления примесей. Очищенный экстракт сапонинов сушили в вакуум-сушильном шкафу при $T = 60^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Полученный экстракт представлял собой аморфный порошок желтовато-белого цвета.

Качественный анализ очищенного сухого экстракта сапонинов травы Грыжника голого

Качественное определение тритерпеновых сапонинов в полученном очищенном сухом экстракте проводили методом цветных реакций. Для проведения качественных реакций

использовали водный раствор сухого экстракта сапонинов (сухой экстракт: вода – 1 : 100).

Идентификацию тритерпеновых сапонинов проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol». Для этого 0,01 мл предварительно приготовленного водного раствора хроматографировали в системе «бутанол:этанол:аммиак» – 7 : 2 : 5.

Для хроматографического определения агликонов тритерпеновых сапонинов сухой экстракт очищенных сапонинов подвергали гидролизу. С этой целью точную навеску 0,1 г полученного продукта растворяли в 20 мл смеси для гидролиза $\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{H}_2\text{O} - 17,5 : 30 : 100$, помещали в круглодонную колбу и нагревали на водяной бане в течение 3 часов. После кипячения гидролизную смесь разбавляли в 2 раза водой, осадок отделяли фильтрованием и растворяли в 20 мл 96% спирта.

Далее 0,01 мл полученного раствора хроматографировали в системе «бутанол : этанол : аммиак» – 7 : 2 : 5.

Количественное определение суммы сапонинов проводили спектрофотометрическим методом в пересчете на эсцин при взаимодействии с кислотой серной концентрированной при длине волны 325 нм на спектрофотометре Uv-mini 1240 [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный очищенный сухой экстракт сапонинов представлял собой аморфный гигроскопичный порошок желтовато-белого цвета со специфическим запахом и горьковато-сладковатым вкусом. Остаточная влажность – $4,3 \pm 0,3\%$.

Выход очищенного сухого экстракта сапонинов в пересчете на массу сырья составил $6,4 \pm 1,9\%$.

Результаты качественных реакций исследуемого экстракта на наличие тритерпеновых сапонинов представлены в табл. 1.

При хроматографировании исследуемого раствора в системе «бутанол:этанол : 25% раствор аммиака» – 7 : 2 : 5 после обработки хроматограммы 1%-ным ванилин-серным реактивом и просмотре в УФ-свете на хроматограмме обнаружены 3 пятна с фиолетовой

флюоресценцией различной интенсивности, одно из которых идентифицировано как эсцин ($R_f = 0,42$) (табл. 2).

При анализе гидролизата методом ТСХ в системе «бутанол:этанол:аммиак» – 7 : 2 : 5 и после обработки хроматограммы 1%-ным

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КАЧЕСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ НА НАЛИЧИЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ

Качественная реакция	Ожидаемый результат	Отметка о наблюдении
Реакция на пенообразование с 0,1н NaOH и с 0,1н HCl	В обеих пробирках пена, равная по объему и стойкости	+
с раствором NaNO ₃ и конц. H ₂ SO ₄	Кроваво-красное окрашивание	+
Реакция осаждения со средним ацетатом свинца	Образование осадка белого цвета	+
Реакция Лафона	При нагревании сине-зеленое окрашивание	+

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВОДНОГО РАСТВОРА САПОНИНОВ В СИСТЕМЕ «Н-БУТАНОЛ : ЭТАНОЛ : 25% РАСТВОР АММИАКА» – 7 : 2 : 5

№ пятна	Rf	Цвет пятна в УФ-свете после обработки 1%-ным ванилин-серным реактивом	Идентификация пятна
1	0,38	розово-фиолетовый	–
2	0,42	розово-фиолетовый	эсцин
3	0,47	розово-фиолетовый	–

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ГИДРОЛИЗАТА В СИСТЕМЕ «Н-БУТАНОЛ : ЭТАНОЛ : 25% РАСТВОР АММИАКА» – 7 : 2 : 5

№ пятна	Rf	Цвет пятна в УФ-свете после обработки 1%-ным ванилин-серным реактивом	Идентификация пятна
1	0,55	фиолетовый	–
2	0,58	фиолетовый	медикагеновая кислота

ванилин-серным реактивом и просмотре в УФ-свете на хроматограмме обнаружены 2 пятна с фиолетовой флюоресценцией, одно из которых идентифицировано как медикагеновая кислота ($R_f = 0,58$) (табл. 3).

Содержание тритерпеновых сапонинов в очищенном сухом экстракте спектрофотометрическим методом в пересчете на эсцин при длине волны $\lambda = 325 \pm 2$ нм при взаимодействии с кислотой серной концентрированной составило $90,83 \pm 1,62\%$. Таким образом, полученный сухой экстракт представляет собой субстанцию суммы тритерпеновых сапонинов.

ВЫВОДЫ

Разработана технология получения очищенного сухого экстракта сапонинов из травы Грыжника голого.

Идентифицирован качественный состав очищенного сухого экстракта сапонинов. По-

казано присутствие в экстракте таких веществ, как эсцин и медикагеновая кислота.

Определено содержание тритерпеновых сапонинов в полученном сухом экстракте, которое составило $90,83 \pm 1,62\%$ в пересчете на эсцин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эль Мабруки Хаким, Клемпер А.В., Каухова И.Е., Сорокин В.В. Изучение травы Грыжника голого и установление показателей качества сырья // Фармация, № 6, 2014, с. 21–24.
2. Эль Мабруки Хаким, Каухова И.Е., Сорокин В.В. Разработка методики количественного определения сапонинов в траве Грыжника голого // Научные ведомости Белгородского государственного университета, № 24 (195), 2014, выпуск 28, с. 235–238.
3. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. – 2-е изд., 2009. – 560 с.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF PURIFIED DRY SAPONINS EXTRACT FROM HERNIARIA GLABRA L. GRASS.

El M. Hakim, I.E. Kauhova, V.V. Sorokin

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

Purified saponins extract from Herniaria glabra L. grass was received by purifying and sedimentation of triterpene saponins. Quantitative and qualitative composition of purified extract was studied by the method of thin-layer chromatography. The assay of triterpene saponins was determined in received extract.

Key words: dry extract, triterpene saponins, isolation and purification, TLC, Herniaria glabra L.

УДК 616.33-006.6-089

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ И АНЕМИЕЙ

В.В. Ряженев, канд. фарм. наук, Кафедра фармацевтической технологии и фармакологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

С.Г. Горохова, доктор мед. наук, Центр стратегических исследований в здравоохранении, Научный клинический центр ОАО «РЖД»

С.А. Максимкин, Центр стратегических исследований в здравоохранении

Е.Р. Волкова, канд. фарм. наук, Центр стратегических исследований в здравоохранении

Представлены результаты сравнительного клинико-экономического анализа применения карбоксимальтозата железа в ходе коррекции анемии у пациентов с раком толстой кишки в периоперационном периоде. Определено, что применение препарата карбоксимальтозата железа фармакоэкономически обоснованно в рассматриваемой популяции больных, характеризуясь меньшими совокупными затратами на терапию и более предпочтительными показателями затратной эффективности.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, анализ влияния на бюджет, затраты-эффективность, карбоксимальтозат железа, рак толстой кишки.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия – симптом, который часто наблюдается у больных со злокачественными опухолевыми процессами и может возникать как вследствие развития самого заболевания, так и являться результатом проведения противоопухолевой терапии [5,12]. Развитие анемии и, как следствие, гипоксия могут провоциро-

вать прогрессивное развитие опухолевого ангиогенеза и стимулировать рост злокачественного новообразования. Наличие у больного анемии снижает вероятность достижения эффекта химиотерапии более чем в 1,5 раза [16] и является негативным прогностическим фактором, влияя на выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями [6,12].

По данным исследования ECAS (2004), анемия развивается у 39–67% онкологических пациентов, при этом вследствие проведения химиотерапии частота анемии может достигать 75% [3,12]. Коррекция анемии, проводимая с целью компенсации ее возможного негативного влияния на течение злокачественного процесса, чаще всего осуществляется с применением процедуры гемотрансфузии (ГТ). Данная процедура позволяет достаточно быстро восстановить нормальные показатели гемоглобина, однако переливание эритроцитарной массы сопровождается кратковременным эффектом и высоким риском развития нежелательных реакций, что отражено в многочисленных международных исследованиях [6,4,13]. В частности, L.M. Williamson и соавт. провели анализ 366 случаев серьезных нежелательных реакций и смертельных исходов в Великобритании и Ирландии, связанных с ГТ,

и установили, что в 52% случаев переливались несовместимые компоненты крови, в 15% отмечались острые, а в 14% – отсроченные трансфузионные реакции, в 8% – острая легочная недостаточность, в 6% – посттрансфузионная пурпура, в 3% – инфекции, передаваемые при ГТ, в 2% – реакции «трансплантат против хозяина» [18]. Следует считать важным, что при проведении ГТ достаточно часто возникают застойная сердечная недостаточность, аллоиммунизация, перегрузка железом, нарушение гомеостаза. Существенно возрастает риск инфекционных осложнений, тромбоэмболических осложнений, смерти, и повышается вероятность развития таких опасных заболеваний, как вирусные гепатиты, ВИЧ и др. [11,13]. Переливание крови быстро повышает концентрацию гемоглобина, но, не воздействуя на основную причину анемии, потенциально может быть опасно у онкологических пациентов.

В соответствии с рекомендациями NCCN, опубликованными в 2012 г., пациентам с онкологическими заболеваниями рекомендуется внутривенное введение железосодержащих препаратов в качестве монотерапии при абсолютном дефиците ферритин сыворотки (ферритин <30 нг/мл) и насыщения трансферрина железом (сатурация трансферрина <15%), и в сочетании со стимуляторами эритропоэза – при функциональном дефиците железа (ферритин \leq 800 нг/мл и сатурация трансферрина <20%) [1,14].

С этой точки зрения наиболее перспективной стратегией представляется использование карбоксимальтозата железа, применение которого у онкологических пациентов с анемией на фоне химиотерапии солидных опухолей, изолированно или в сочетании с эритропоэз-стимулирующими средствами, оказалось эффективным и позволяет в короткие сроки добиться нормализации концентрации гемоглобина [8,9,10,15,17].

На российском фармацевтическом рынке карбоксимальтозат железа представлен пре-

паратом Феринжект®. В молекуле Феринжекта® содержится трехвалентное железо в стабильной форме в составе многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом. Стабильность комплекса дает возможность максимально уменьшить количество слабосвязанного железа, что позволяет максимально увеличить поступление железа к его метаболическим целям – ферритину и трансферрину. Возможно струйное и капельное применение препарата. Безопасным считается введение не более 1000 мг (20 мл) препарата за один прием. Результаты нескольких рандомизированных исследований показали, что коррекция анемии карбоксимальтозатом железа повышает концентрацию гемоглобина, пополняя запасы железа у различных групп онкологических пациентов с анемией [8,9,10,15,17].

Высокая распространенность анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также значительные финансовые затраты на ведение таких пациентов обуславливают необходимость экономического обоснования применения карбоксимальтозата железа в ходе коррекции анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, в том числе с колоректальным раком, на предоперационном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На предварительном этапе исследования проводили информационный поиск в библиографических базах данных PubMed, Cochrane, национальном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov, сети Интернет. Анализировали международные и отечественные клинические рекомендации, результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения препаратов железа в коррекции анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Из первично отобранных публикаций результатов клинических исследований карбок-

симальтозата железа в терапии анемии для проведения настоящего исследования нами было выделено когортное многоцентровое клиническое исследование S. Delgado et al. (2013 г.) [7], ставшее базовым при построении клинико-экономической модели применения карбоксимальтозата железа у российских пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки и анемией.

Данное многоцентровое обсервационное исследование в двух группах пациентов с раком толстой кишки и анемией проводилось с целью оценки эффективности и безопасности внутривенного применения карбоксимальтозата железа перед хирургическим вмешательством в рассматриваемой популяции пациентов. Клинические данные в группе сравнения (пациенты, не принимавшие препарат железа) были получены ретроспективно. Дозирование препарата в основной группе (пациенты, получавшие карбоксимальтозат железа) составило: однократно, в среднем 1000 мг; введение препарата за $28,5 \pm 16,7$ дней до операции. В качестве основных критериев клинической эффективности терапии принимали: изменение уровня гемоглобина, количество пациентов, ответивших на терапию, относительное снижение осложнений в периоперационном периоде, потребность в гемотрансфузиях, снижение продолжительности пребывания в стационаре и частота послеоперационных осложнений в течение 30 суток.

В исследование были включены 267 пациентов: 111 (проспективная когорта, основная группа) получавших карбоксимальтозат железа (КМЖ) (43% женщин, средний возраст 73 ± 11) и 156 (ретроспективная когорта, группа сравнения) не получавших препараты железа (45% женщин, средний возраст 71 ± 10). Анемия определялась в соответствии с критериями ВОЗ по уровню гемоглобина (Hb) <13 г/дл у мужчин и <12 г/дл у женщин, ферритин в сыворотке крови <30 нг/мл и/или индекс насыщения трансферрина $<20\%$.

Процент пациентов, ответивших на терапию (изменение Hb $\geq 1,5$ г/дл), всегда был выше в группе КМЖ (20,0% и 48,1% в период госпитализации и 48,9% и 80,0% в течение 30 дней после операции, соответственно). Потребность в проведении гемотрансфузий в основной группе была ниже (38,7% и 9,9%), как и количество послеоперационных осложнений (26,5% и 20,7%). При рассмотрении средней продолжительности госпитализации было выявлено, что она на 2,3 дня ниже в основной группе.

В соответствии с результатами выбранного исследования нами была построена модель для расчета финансовых затрат на лечение пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки и анемией – с учетом различий в клинической эффективности сравниваемых альтернативных методов лечения. Рассматривали 2 группы по 100 пациентов в каждой: 1-я – пациенты, получающие лечение по стандартному протоколу с дополнительным назначением КМЖ в дозировке 1000 мг однократно, 2-я – пациенты, получающие лечение только по стандартному протоколу. В ходе моделирования было принято условие, что коррекцию анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки проводят на догоспитальном этапе. Оценивали затраты системы здравоохранения на фармакотерапию КМЖ, госпитализацию и проведение гемотрансфузий в рассматриваемых группах пациентов. Предполагали, что пациенты госпитализируются за 2 суток до проведения операции, продолжительность нахождения в стационаре после хирургического вмешательства в рамках модели составила 15 суток. В модели считали снижение продолжительности госпитализации в группе пациентов, получивших инъекцию КМЖ, равным 21% в соответствии с данными клинического исследования S. Delgado et al. [7].

В рамках анализа чувствительности результатов исследования нами моделировалось изменение продолжительности госпитализации пациентов в диапазоне от -30% до +30%.

Анализ эффективности. В качестве показателя клинической эффективности проводимой терапии в условиях модели считали число пациентов, перенесших операцию колопроктэктомии, без развития различных послеоперационных осложнений. Также учитывали эффективность рассматриваемых технологий в коррекции анемии при поступлении в стационар и через 30 дней после проведения операции колопроктэктомии.

Анализ затрат. Учитывали затраты на фармакотерапию, проведение колопроктэктомии, процедуру гемотрансфузии, а также затраты на пребывание пациентов в стационаре после проведения оперативного вмешательства. Цена на препарат Феринжект® соответствовала средней оптовой цене по данным Фарминдекс на 01.03.2015 г. – 5 482,38 руб. Стоимость вводимого препарата Феринжект® составила 10 964,76 руб. (табл. 1). Затраты на госпитализацию соответствовали стоимости койко-дня (3 000 руб.) в колопроктологическом (онкологическом) отделении ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в тот же период времени.

Затраты на 1 сеанс гемотрансфузии были равны расчетным данным Е.Б. Жибурт и соавт. (2012 г.) [20] и составили в условиях модели 8 438,18 руб. (табл. 1).

Анализ «затраты-эффективность». Показатель «затраты-эффективность» (cost-

effectiveness ratio, CER) рассчитывали по формуле:

$$CER = C/Ef,$$

где С – стоимость фармакотерапии терапии всех пациентов в группе (в рублях); Ef – эффективность терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании финансовых затрат в рамках анализа влияния на бюджет в рассматриваемых группах пациентов определено, что стоимость проводимой терапии в группе пациентов, получавших карбоксимальтозат железа, ниже таковой для группы сравнения – 10 518 707 руб. и 10 679 174 руб., соответственно (табл. 2, 3). При этом анализ структуры медицинских затрат на коррекцию анемии у пациентов с раком толстой кишки показал, что исходя из заложенной в фармакоэкономическую модель вероятной продолжительности госпитализации расходы системы здравоохранения на нахождение в стационаре в группе Феринжекта® составят 4 155 000 руб., в то время как для группы контроля – 5 100 000 руб. Затраты на применение карбоксимальтозата железа в группе из 100 человек – 1 096 476 руб.

Таблица 1

СТОИМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В УСЛОВИЯХ РАЗРАБОТАННОЙ МОДЕЛИ

Услуга	Стоимость, руб.	Источник
Стоимость вводимого препарата Феринжект®	10 964,76	По данным Фарминдекс на 01.03.2015 г.
1 койко-день в онкологическом (колопроктологическом) отделении	3 000,00	ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»
Операция колопроктэктомии	51 600,00	ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»
Гемотрансфузии	8 438,18	Жибурт Е.Б. и соавт. [20]

При рассмотрении расходов на проведение гемотрансфузий обнаружилось, что с учетом данных клинического исследования, положенного в основу фармако-экономической модели, они практически в 4 раза меньше при использовании карбоксимальтозата железа – 107 230,60 руб. против 419 174,00 руб. Затраты на проведение колопроктэктомии ожидаемо равны и составляют 5 160 000 руб. для каждой из групп.

С использованием данных о стоимости проводимой терапии и ее клинической эффектив-

ности нами были рассчитаны значения CER по показателю «число пациентов, перенесших операцию колопроктэктомии без развития осложнений», которые составили: 132 644,50 и 145 294,90 для группы Феринжекта® и группы сравнения, соответственно (табл. 2). Таким образом, клинико-экономическая эффективность карбоксимальтозата железа превосходит таковую для группы контроля. То же самое наблюдается и при сравнении отношения «затраты-эффективность» при коррекции анемии – преимущество всегда у Феринжекта® (табл. 2).

Таблица 2

**ЗАТРАТЫ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ В РАСЧЕТЕ НА 100 ПАЦИЕНТОВ
И ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ»
ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ЧАСТОТЫ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕЗУЛЬТАТА
БЕЗ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ**

Группа пациентов	Затраты на 100 пациентов, руб.	Достижение клин. результата без развития осложнений		Коррекция анемии (госпитальный этап)		Коррекция анемии (постгоспитальный этап*)	
		Число пациентов, %	CER	Число пациентов, %	CER	Число пациентов, %	CER
Феринжект®	10 518 707,0	79,3	132 644,5	48,1	218 684,1	80,0	131 483,8
Группа сравнения	10 679 174,0	73,5	145 294,9	20,0	533 958,7	48,9	218 388,0

* 30 суток после проведения хирургического вмешательства

Таблица 3

**ФИНАНСОВЫЕ ЗАТРАТЫ НА РАССМАТРИВАЕМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ (В РАСЧЕТЕ НА 100 ПАЦИЕНТОВ)**

Группа пациентов	Этап оказания медицинской помощи				
	Затраты на Феринжект®, руб.	Затраты на госпитализацию, руб.	Затраты на хирург. вмешательство, руб.	Затраты на ГТ, руб.	Общие затраты, руб.
Феринжект®	1 096 476,00	4 155 000,00	5 160 000,00	107 230,60	10 518 707,00
Венофер®	0,00	5 100 000,00	5 160 000,00	419 174,00	10 679 174,00

При проведении анализа влияния карбоксимальтозата железа на бюджет стационара в ходе коррекции анемии у пациентов с раком толстой кишки перед хирургическим вмешательством (табл. 3) очевидно экономическое преимущество стратегии с использованием препарата Феринжект®. Анализ структуры затрат демонстрирует, что значительное снижение расходов бюджета при применении Феринжекта® происходит за счет снижения потребности в гемотранфузиях (в 3,9 раза по сравнению с контрольной группой). Помимо этого на 945 000 руб. уменьшаются расходы на госпитализацию пациентов (при моделируемом снижении продолжительности срока госпитализации в группе карбоксимальтозата железа на 21%).

ВЫВОДЫ

В соответствии с результатами построенной клинико-экономической модели можно говорить о фармакоэкономической целесообразности применения Феринжекта® в рассматриваемой популяции пациентов. Следует отметить, что выводы настоящего исследования подтверждаются данными, полученными в ранее проведенной нами работе [2], в которой было продемонстрировано, что использование карбоксимальтозата железа является клинически и экономически целесообразной стратегией для устранения железодефицитного состояния и коррекции железодефицитной анемии в хирургической практике у пациентов в периоперационном периоде: его применение снижало расходы системы здравоохранения на этапе дневного стационара в 2,5 раза по сравнению с группой применения сахаратов железа. Кроме того, в группе Феринжекта® в 2,7 раза снижались затраты на процедуры гемотранфузии. Схожие данные были получены и в европейском клинико-экономическом исследовании Wilson P.D. и соавт. [19], в котором

при проведении анализа влияния на бюджет препарат Феринжект® был определен как ресурсосберегающая технология системы здравоохранения при применении у пациентов в условиях стационара.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамов М.Е., Сельчук В.Ю., Лодыгина К.С. Внутривенные препараты железа для лечения анемии у онкологических больных с солидными опухолями // *Русский медицинский журнал*, № 2, 2013, – С. 52–55.
2. Горохова С.Г., Ряженев В.В., Емченко И.В. Фармакоэкономическая оценка эффективности препаратов железа при коррекции анемии в ходе подготовки пациентов к обширным плановым оперативным вмешательствам // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2013. – Т. 22. – № 3.
3. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект®) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2012. – № 21(2). – С. 48–53.
4. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению // *Современная онкология*. – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 58–63.
5. Aapro M. и соавт. Распространенность и лечение анемий при онкологических заболеваниях, железодефицит и специфическая роль внутривенных препаратов железа // *Новые подходы в онкологии*. – 2013. – № 1. – С. 21.
6. Caro J.J. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer // *Cancer*. – 2001. – V. 91. – № 12. – P. 2214–2221.
7. Delgado S. et al. Efficacy of Preoperative Administration of Ferric Carboxymaltose in Colon Cancer Patients and Anemia // *Gastroenterology*. – 2013. – V. 5. – № 144. – P. 581.
8. Hedenus M. et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing

- chemotherapy // *Medical Oncology*. – 2014. – V. 31. – № 12. – P. 1–6.
9. Karlsson T. et al. Intravenous ferric carboxymaltose as sole anemia therapy in patients with lymphoid malignancies, chemotherapy-induced anemia and functional iron deficiency // *Blood*. – 2013. – V. 122. – № 21. – P. 3439–3439.
 10. Keeler B.D. et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer // *Colorectal Disease*. – 2014. – V. 16. – № 10. – P. 794–800.
 11. Khorana A., Francis C., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer // *Arch. Intern. Med.* 2008. V. 168. P. 2377–2381.
 12. Ludwig H., Van Belle S., Barret-Lee p. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // *Eur. J. Cancer*. 2004. V. 40. P. 2293–2306.
 13. Ng M.S.Y. et al. Effects of packed red blood cell storage duration on post-transfusion clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review // *Intensive care medicine*. – 2015. – P. 1–11.
 14. Rodgers G.M. et al. Cancer-and chemotherapy-induced anemia // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2012. – V. 10. – № 5. – C. 628–653.
 15. Steinmetz T. et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer-and chemotherapy-associated anaemia // *Annals of oncology*. – 2013. – V. 24. – № 2. – C. 475–482.
 16. Tampellini et al. ASCO. – 2004; abs. 3564.
 17. Toledano A. et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France // *Supportive Care in Cancer*. – 2015. – P. 1–9.
 18. Williamson L.M., Lowe S., Love M. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) initiative // *BMJ*. 1999. V. 319 (7201). P. 16–19.
 19. Wilson P.D. et al. An analysis of the health service efficiency and patient experience with two different intravenous iron preparations in a UK anaemia clinic // *Journal of medical economics*. – 2012. – V. 16. – № 1. – P. 108–114.
 20. Жибурт Е.Б., Белоусов Д.Ю., Шестаков Е.А., Белоусов Ю.Б. Фармако-экономический анализ применения Гемопюра в условиях плановых ортопедических операций // *Качественная клиническая практика*. – 2012. – № 1. – С. 44–55.

BUDGET IMPACT ANALYSIS FOR USE OF FERRIC CARBOXYMALTOSE IN PATIENTS WITH COLON CANCER AND ANEMIA IN PERIOPERATIVE PERIOD

V.V. Ryazhenov^{1,2}, S.G. Gorokhova^{2,3}, S.A. Maximkin³, E.R. Volkova³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Laboratory of Occupational Clinical Pharmacodynamics Scientific Clinical Center of JSC Russian Railways

³ Center for Strategic Research in Healthcare, Moscow, Russia

The results of comparative pharmacoeconomic analysis of the application of ferric carboxymaltose in correction of anemia in patients with colon cancer in the preoperative phase. It was determined that the use of ferric carboxymaltose pharmacoeconomically justified, marked by a lower total cost of treatment and preferred cost-effectiveness ratio.

Key words: pharmacoeconomic analysis, budget impact analysis, cost-effectiveness ratio, ferric carboxymaltose, cancer of the colon.

УДК 615.076.9

ВЛИЯНИЕ КОЛЛОСТА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ КОСТНОГО ДЕФЕКТА

А.А. Красильников, канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

С.М. Николаев, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ

А.Г. Мондодоев, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ

С целью оценки возможности и перспективы применения КОЛЛОСТА при замещении костного дефекта проведено исследование биохимических показателей крови в эксперименте у животных. Установлено, что имплантирование КОЛЛОСТА ускоряет регенерационные процессы и созревание костного регенерата на месте дефекта во всех сроках наблюдений.

Ключевые слова: КОЛЛОСТ, биохимические показатели, костный дефект, коллагеносодержащий материал

Существующие на сегодняшний день методы лечения доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний чаще всего крайне травматичны и не всегда гарантируют от рецидива. К тому же наиболее остро на сегодняшний день стоит вопрос о замещении дефектов при резекции патологического очага.

В настоящее время предложены многие варианты пластик с использованием алло- и ауто-трансплантатов с замещением дефектов, образующихся при резекции патологического очага, различными пластическими

материалами, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Наиболее перспективным на сегодняшний день является современный стерильный биопластический коллагеновый материал КОЛЛОСТ.

Характеризуясь высокими показателями стабильности и прочности и по своей структуре представляя коллаген 1 типа, КОЛЛОСТ является матрицей для направленной тканевой регенерации. Его биоморфологические и экономические (среди которых немаловажный фактор – доступная стоимость) параметры выгодно отличают его от других коллагеносодержащих препаратов. В этой связи проведение клинко-экспериментального исследования по использованию КОЛЛОСТА для пластики костных дефектов у больных после резекции первичных доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей и суставов является актуальным и своевременным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве имплантационного материала для замещения костных дефектов

использовали препарат КОЛЛОСТ производимый фирмой ЗАО «БиоФАРМАХОЛДИНГ», Россия. Включен в Государственный реестр медицинских изделий. ТУ 9393-001-56533116-2007, РУ №ФСР 2008/02112 от 23.04.2008 г.

С целью оценки возможности и перспективы комплексного применения КОЛЛОСТА было проведено экспериментальное исследование на 58 кроликах породы «Шиншилла» обоего пола массой от 3 до 4 кг, распределенных на 2 группы: 1-я – контрольная; 2-я группа включала животных, которым имплантировали КОЛЛОСТ. В каждой группе на сроки наблюдения включали по 4–6 кроликов. Животных выводили из эксперимента через 14, 30, 60 и 90 суток после оперативного вмешательства. При патоморфологическом исследовании образцов установлено, что имплантация КОЛЛОСТА ускоряет регенерационные процессы и созревание костного регенерата на месте дефекта во всех сроках наблюдений.

Хирургические вмешательства осуществляли в асептических условиях под наркозом (внутрибрюшинное введение калипсола). После выполнения (наружным разрезом) хирургического доступа к области диафиза голени тупым путем выделяли берцовую кость, рассекали надкостницу, края раны разводили острыми крючками. После чего создавали костный дефект: с помощью осциляторной пилы производилось моделирование окончатого дефекта большеберцовой кости в диафизарной зоне – отверстие диаметром 3 мм в форме прямоугольника до обнажения костномозгового канала. Отверстие закрывали кортикальной пластинкой. Животным 2 группы дефекты заполняли КОЛЛОСТОМ. Кроликам контрольной группы препараты не вводили. Раны зашивали послойно, далее на раневую поверхность накладывали асептическую бинтовую повязку во всех группах.

Животных выводили из эксперимента через 14, 30, 60 и 90 суток после оперативного

вмешательства введением летальной дозы тиопентала натрия. Определяли показатели: протромбиновое время, тромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, РФМК, МНО С-реактивный белок, ревматоидный фактор. Для определения состояния гемостаза проводили забор крови из подкожной латеральной вены голени животных. Сразу после забора кровь смешивали с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1 и проводили лабораторные исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ коагулограмм животных показал, что при дефекте костной ткани на 14 сутки отмечается повышение коагуляционной активности крови: МНО уменьшилось на 56%, протромбиновое время в указанный срок эксперимента уменьшилось на 38%, тромбиновое время снизилось на 44%, АЧТВ уменьшилось на 51%, содержание фибриногена увеличилось на 61% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у животных интактной группы (табл. 1).

В опытных группах животных на 14 сутки опыта показатели коагулограммы животных опытных групп свидетельствовали о меньшей активации коагуляционного состояния крови: протромбиновое и тромбиновое время было несколько больше по сравнению с контролем. Уменьшение содержания фибриногена свидетельствовало о снижении воспалительной реакции.

На 30 сутки эксперимента у животных опытных групп основные показатели коагулограммы практически нормализовывались и отличались от контроля. Так, показатели коагулограммы животных (КОЛЛОСТ) свидетельствовали о снижении коагуляционного потенциала: протромбиновое и тромбиновое время увеличивалось соответственно на 22 и 35%, МНО и АЧТВ было больше на 14 и 30%.

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Показатели	Контроль интактный	«Контроль»				«Коллост»			
		14 сутки	30 сутки	60 сутки	90 сутки	14 сутки	30 сутки	60 сутки	90 сутки
МНО	0,92 ± 0,07	0,40 ± 0,03	0,70 ± 0,04	0,80 ± 0,03	0,80 ± 0,01	0,51 ± 0,02*	0,80 ± 0,03*	0,87 ± 0,02	0,91 ± 0,04*
Протромбин. время (сек.)	11,7 ± 0,3	7,2 ± 0,6	9,8 ± 0,4	12,1 ± 0,8	12,8 ± 0,4	7,9 ± 0,3	12,0 ± 0,4	11,8 ± 0,4	11,1 ± 0,2
Тромбиновое время (сек.)	18,2 ± 0,7	10,2 ± 0,9	16,2 ± 0,8	14,2 ± 0,6	19,2 ± 0,8	12,2 ± 0,9	21,9 ± 0,7*	18,2 ± 0,8	22,3 ± 1,2
АЧТВ (сек.)	37,1 ± 2,0	20,3 ± 1,8	31,3 ± 2,0	25,3 ± 2,3	26,3 ± 2,5	25,3 ± 1,9*	40,8 ± 2,0*	29,3 ± 2,0	29,3 ± 2,0
Фибриноген (г/л)	2,3 ± 0,1	3,7 ± 0,1	2,8 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,9 ± 0,1*	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,1
РФМК (мг%)	3,1 ± 0,3	4,5 ± 0,6	3,0 ± 0,1	3,1 ± 0,5	3,7 ± 0,1	3,5 ± 0,1*	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,1	3,8 ± 0,8
С реактивный белок	-	+	+	-	-	+	-	-	-
Ревматоидный фактор	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: * – означает значимость различий по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

На 60 и 90-е сутки они мало отличались от таковых интактного контроля. Так, В последующие сроки эксперимента коагулограмма 1, 2 группы не отличалась от данных интактного контроля.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при исследовании биохимических показателей образцов крови установлено, что имплантирование КОЛЛОСТА ускоряет регенерационные процессы и созревание костного регенерата на месте дефекта во всех сроках наблюдений. Очевидно, что остеоиндуктивные процессы биогенных имплантатов тесным образом связаны с факторами роста (фактор роста фибробластов, костный морфогенетический белок, тромбоцитарный фактор и др.) Применение КОЛЛОСТА способствовало ускорению процессов лизиса деструктивной ткани и, с поступающим увеличением содержания и активации вышеуказанных факторов роста, что обеспечивало интенсификацию темпов репаративных процессов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берченко Г.Н. Костные трансплантаты в травматологии и ортопедии / Г.Н.Берченко ФУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова, – М. – 2008. – с.3–8.
2. Матвеев А.Г. Современные возможности оперативного лечения доброкачественных костных опухолей. // Материалы научной конференции посвященной 75-летию проф. Имамалиева А.С. Москва. – 2001. С. 45.
3. Кавалерский Г.М., Проценко А.И., Берченко Г.Н. Материалы на основе коллагена и гидроксиапатита в лечении костных и мягкотканых повреждений конечностей и их последствий. // Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции. Москва. 2010. С. 24–25.
4. Зоря В.И., Чемянов И.Г., Матвеев А.Г., Попов А.В. Наш опыт применения коллапана при лечении доброкачественных костных опухолей. // Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции. Москва. 2010. С. 22–23.

IMPACT ON COLLOST BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS IN THE HEALING OF BONE DEFECTS

A.A. Krasilnikov¹, S.M. Nikolaev², A.G. Mondodoev²

¹ *Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow*

² *Institute of General and Experimental Biology, Ulan-Ude*

In order to assess the opportunities and prospects of application in the COLLOST bone defects investigated blood biochemical parameters in the experiment in animals. It was found that implanting COLLOST accelerates regeneration processes and maturation of bone regeneration at the site of the defect in all the time of observation.

Key words: Collost, biochemical parameters, bone defect, collagen-containing material



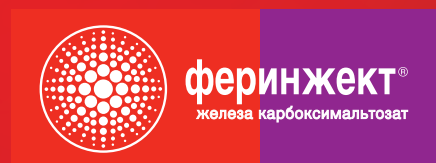
≡ Vifor Pharma

**Инновационная
депо-форма
внутривенного железа**

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

Не содержит декстран

**Оригинальный препарат
из Швейцарии**



Искусство ферротерапии

Сокращенная информация по назначению:

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

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: ноябрь 2015.

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

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

ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии тяжелых госпитальных инфекций

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дорипрекс®

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

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

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

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

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

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

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: октябрь 2015

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



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 (Key words).

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

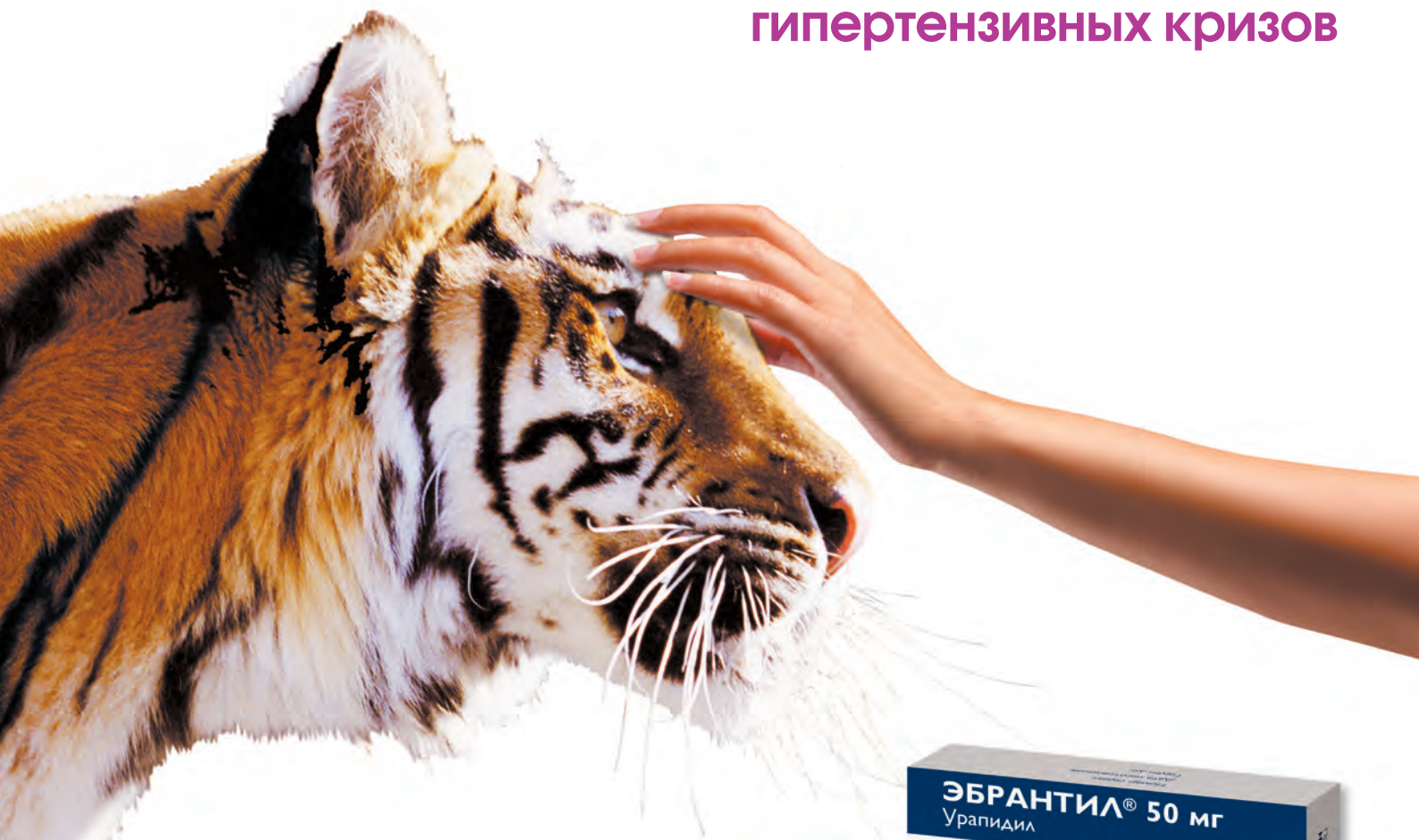
Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.



ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

**Надёжный контроль
гипертензивных кризов**



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

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >