

№1 (99)
2023

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ

основан в 1997 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия:

Асириян Е.Г. (зам. главного редактора), Бузук Г.Н., Генералов И.И.,
Голяк Н.С. (Минск), Дорофеева Т.А., Егорова С.Н. (Казань), Ёршик О.А.
(Минск), Жебентяев А.И. (зам. главного редактора), Жерносек А.К.,
Ибрагимов Г.Я. (Уфа), Игнатъева Е.В. (секретарь), Козловский В.И.,
Конорев М.Р. (зам. главного редактора), Кугач В.В. (*главный редактор*),
Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С., Куркин В.А. (Самара), Лапова Н.В.,
Моисеев Д.В. (Вышний Волочек), Мушкина О.В. (Минск), Пивовар М.Л.,
Пиманов С.И., Покачайло Л.И. (Минск), Ржеусский С.Э., Сливкин А.И.
(Воронеж), Тарасова Е.Н., Хишова О.М., Хейдоров В.П., Хуткина Г.А.,
Царенков В.М. (Минск), Чуешов В.И. (Харьков), Шульмин А.В.,
Щастный А.Т., Яковлева О.А.

Редакционный совет:

Алексеев Н.А. (Минск), Боковикова Т.Н. (Москва), Бурак И.И.,
Борисеевич Е.С., Боровик В.Г. (Гродно), Гапанович В.Н. (Минск),
Глембоцкая Г.Т. (Москва), Глушанко В.С., Годовальников Г.В. (Минск),
Гореньков В.Ф. (Минск), Гурина Н.С. (Минск), Дубовик Б.В. (Минск),
Жарков Л.В. (Вильнюс), Иванаускас Л.П. (Каунас), Кевра М.К. (Минск),
Коневалова Н.Ю., Косинец А.Н. (Минск), Краснюк И.И. (Москва),
Кугач А.А. (Минск), Лавник Е.Б. (Минск), Ламан Н.А. (Минск),
Литош С.В. (Минск), Ломеко Е.А. (Брест), Масленкина О.В. (Минск),
Матлавска И. (Познань), Наркевич И.А. (Санкт-Петербург),
Романенко Е.А. (Могилев), Сапего Л.А. (Гомель), Сосонкина В.Ф.
(Минск), Суюнов Н.Д. (Ташкент), Шеряков А.А. (Минск), Щупакова А.Н.,
Яремчук А.А. (Минск).

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство №112 от 12.03.2009г.

ISSN 2074-9457

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

Е. А. Орлова, В. С. Родионов, Г. А. Хуткина, А. А. Романюк
РОЗНИЧНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДИСТАНЦИОННЫМ СПОСОБОМ: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ 5

В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский
АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ 18

Т. А. Дорофеева, В. В. Кузач
РЕГУЛИРОВАНИЕ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ 24

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. А. Романюк, Д. В. Моисеев
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТРАЦЕНПРОИЗВОДНЫХ ЖОСТЕРА СЛАБИТЕЛЬНОГО
ПЛОДОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ 33

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

Н. В. Лапова
ПОЛУЧЕНИЕ ФРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ПИЖМЫ ЦВЕТКОВ
И ОЦЕНКА ЕЕ АНТИРАДИКАЛЬНЫХ СВОЙСТВ 43

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А. А. Кирилюк
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРЛА
И ПОЛОСТИ РТА 48

Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский
АДАПТАЦИЯ МЕТОДА «ШАХМАТНОЙ ДОСКИ» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К КОМБИНАЦИЯМ
АНТИСЕПТИКОВ 71

ОБЗОРЫ

М. Р. Конорев, Н. Р. Прокошина, Т. М. Соболенко
РОЛЬ ВИТАМИНА С В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
И COVID-19: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ 1 79

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

А. И. Жебентяев, И. Н. Дударева

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ 91

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 614.27:004(476)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.1.5>Е. А. Орлова¹, В. С. Родионов², Г. А. Хуткина³, А. А. Романюк³

РОЗНИЧНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДИСТАНЦИОННЫМ СПОСОБОМ: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹Витебский государственный медицинский колледж
имени академика И. П. Антонова, г. Витебск, Республика Беларусь²Витебское ТП РУП «Фармация», г. Витебск, Республика Беларусь³Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В статье приведено описание зарубежного опыта розничной реализации лекарственных препаратов дистанционным способом, а также опыта Республики Беларусь по поиску новых способов повышения доступности лекарственной помощи населению. Показано, что большая часть государств-членов Европейского союза используют онлайн-продажи безрецептурных лекарственных препаратов из аптек при обеспечении мер со стороны государства по предотвращению попадания некачественной и фальсифицированной продукции потребителю. Некоторые страны разрешили интернет-продажу для лекарственных препаратов, отпускаемых только по рецепту врача. Отмечено, что в Республике Беларусь в полном объеме выполняется социальный стандарт по количеству аптек и в то же время сохраняется проблема лекарственного обеспечения населения сельской местности. В связи с вступлением в силу Закона Республики Беларусь «О лицензировании», в нашей стране впервые на законодательном уровне вводится возможность реализации лекарственных препаратов дистанционным способом, что будет способствовать повышению доступности лекарственного обеспечения населения. В статье акцентировано внимание на наиболее актуальных вопросах, связанных с розничной реализацией лекарственных препаратов дистанционным способом.

Ключевые слова: лекарственный препарат, доступность, розничная реализация, дистанционный способ, интернет-аптека, доставка.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение доступности является одним из основных принципов государственной политики Республики Беларусь в области здравоохранения, в том числе и в сфере обращения лекарственных препаратов (ЛП). При этом доступность ЛП является необходимым условием оказания населению своевременной медицинской помощи [1, 2].

В соответствии с Законом Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» государство обеспечивает доступность лекарственного обеспечения путем наиболее полного насыщения внутреннего рынка безопасными, эффек-

тивными и качественными ЛП, в первую очередь включенными в Республиканский формуляр лекарственных средств, перечень основных лекарственных средств, а также путем совершенствования системы реализации ЛП [1–4].

В настоящее время у потребителя редко могут возникнуть сложности с выбором и приобретением необходимого ЛП, поскольку ассортимент, представленный в аптеках, максимально удовлетворяет спрос, а аптек государственной и негосударственной форм собственности в Республике Беларусь насчитывается около четырех тысяч. Так, согласно Единому реестру лицензий [5] по состоянию на 01.01.2023 лицензию на фармацевтическую деятель-

ность имеют 354 юридических лица. Из них заявленный вид работ и услуг «Розничная реализация ЛП» имеют 137 юридических лиц, в том числе 7 – предприятия системы РУП «Фармация», 1 – РУП «Бел-ЛекоЦентр» и 129 – организации негосударственной формы собственности.

В соответствии с постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 30 мая 2003 № 724 «О мерах по внедрению системы государственных социальных стандартов по обслуживанию населения республики» [6], норматив обеспеченности аптеками для регионов составляет 1 аптека на 8 тысяч населения. Исходя из того, что в Республике Беларусь на 01.01.2023 насчитывается 3995 аптек всех форм собственности, осуществляющих розничную реализацию ЛП [5], а население, согласно данным Национального статистического комитета, составляет 9 млн 256 тыс. человек [7], можно сделать вывод, что социальный стандарт выполняется на 345%. Таким образом, доступность лекарственной помощи населению с точки зрения количества аптек обеспечена государством в полном объеме.

Однако наличие разветвленной (с позиции равномерности распределения) сети аптек не всегда возможно с учетом особенностей их территориального размещения, планово-экономических показателей, кадрового дефицита. Возникают ситуации, когда в населенном пункте нашей страны не всегда возможно полноценно организовать работу аптеки, что может привести к снижению доступности лекарственной помощи отдельным гражданам. Ввиду объективных социально-экономических факторов организация лекарственного обеспечения населения сельской местности Республики Беларусь имеет свою специфику. Несмотря на выполнение норматива обеспеченности сельского населения аптеками, есть проблема их неравномерного размещения. В результате проведенного ранее анкетирования населения сельской местности установлено, что оказание своевременной лекарственной помощи в некоторых случаях затруднено в связи со значительным расстоянием между сельскими населенными пунктами и нерегулярным транспортным сообщением в них [8].

Для решения указанной проблемы, в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики

Беларусь от 17 ноября 2009 № 123 «О порядке розничной реализации лекарственных препаратов в сельских населенных пунктах» [9], предприятия системы РУП «Фармация» совместно с государственными организациями здравоохранения осуществляют розничную реализацию ЛП через медицинского работника территориальной организации здравоохранения, а также таким медицинским работником в ходе выездных медицинских осмотров населения. Однако и в этом случае присутствуют риски, связанные с временной нетрудоспособностью, трудовым отпуском медицинского работника или другими объективными причинами его отсутствия. Также имеются населенные пункты, где отсутствуют аптеки, фельдшерско-акушерские пункты и амбулатории врача общей практики, медицинские работники которых осуществляют розничную реализацию ЛП сельскому населению [10, 11].

Вопрос доступности лекарственного обеспечения является также актуальным для пациентов с ограниченными возможностями.

Одним из вариантов решения указанных проблем является внедрение розничной реализации ЛП дистанционным способом. В этом случае у потребителя возникает возможность обеспечить себя лекарственной помощью при любых условиях, а с учетом широкой практики внедрения в систему здравоохранения электронного рецепта, человек может дистанционно обеспечить себя даже ЛП, приобретение которых возможно только по рецепту врача. Актуальность дистанционного способа реализации ЛП возрастает в неблагоприятных санитарно-эпидемиологических условиях, когда посещение мест массового сосредоточения людей, в том числе поликлиник, в целом является нежелательным. В подобных условиях внедрение онлайн-аптек является актуальным и в определенной степени необходимым решением.

На сегодняшний день законодательством Республики Беларусь введена возможность розничной реализации ЛП дистанционным способом [12]. Поскольку ЛП является особым, специфическим товаром, который при ненадлежащих условиях транспортировки, хранения и использования способен нанести вред организму человека, для организации онлайн-торговли необходимо исключить возможность при-

обретения потребителем некачественных или фальсифицированных ЛП. Поэтому необходимо четко и последовательно регламентировать данный процесс со стороны государства, изучить подобный опыт зарубежных стран.

Целью данной работы являлся анализ отечественного и зарубежного опыта розничной реализации лекарственных препаратов дистанционным способом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали нормативные правовые акты, регулирующие вопросы обращения лекарственных средств в Республике Беларусь, а также интернет-ресурсы: сайты с информацией действующего законодательства стран Европейского союза (ЕС), США, других стран, статьи, посвященные вопросам онлайн-торговли в мире. Применяли логико-теоретические методы исследования: контент-анализ, целенаправленную аналитическую компиляцию данных, анализ, синтез, обобщение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ зарубежного опыта розничной реализации лекарственных препаратов дистанционным способом

В странах Евросоюза продажи безрецептурных препаратов через Интернет начали развиваться приблизительно в 2000 году. Например, в Швеции они разрешены с 2002 года, в Ирландии и Испании – с 2006 года. В Австрии интернет-продажи вовсе запрещены [13]. В указанном регионе действуют общие правила онлайн-продажи ЛП для населения. Одним из них является обязательное наличие на главной странице сайта организации, осуществляющей дистанционную реализацию ЛП, логотипа, утвержденного европейским парламентом [13]. Он позволяет потребителям идентифицировать интернет-аптеки, уполномоченные отпускать ЛП. Логотип присутствует на сайтах, которые ведут законную деятельность по продаже ЛП через интернет-аптеки в странах ЕС, и является своеобразным указателем, свидетельствующим о том, что они на законных основаниях осуществляют реализацию ЛП в своих странах. При нажатии на изображение логотипа посетитель попадет на сайт национального регуляторного органа,

на котором находится список всех авторизованных онлайн-аптек [13].

Согласно Директиве 2011/62/ЕС, разработанной и утвержденной Европейским парламентом и Советом Европы, каждое государство-член ЕС может на национальном уровне принимать решения о разрешении или запрете деятельности интернет-аптек. Если такой вид услуг будет разрешен, то деятельность должна соответствовать требованиям, единым на всей территории ЕС. При этом аптеки, осуществляющие онлайн-торговлю, сами должны контролировать соблюдение требований как национального законодательства, так и требований Директивы 2011/62/ЕС.

Согласно положениям Директивы ЕС 2001/83/ЕС (с изменениями и дополнениями), не ограничивая положений национального законодательства, запрещающего с помощью служб информационного общества предлагать рецептурные ЛП для удаленной продажи населению, государства-члены ЕС обязаны обеспечить предложение ЛП для удаленной продажи населению на следующих условиях:

– физическое или юридическое лицо, предлагающее ЛП, имеет разрешение или уполномочено отпускать ЛП населению, в том числе удаленно, в соответствии с национальным законодательством государства-члена ЕС, в котором такое лицо находится;

– ЛП соответствуют требованиям национального законодательства государства, в котором осуществляется розничная реализация дистанционным способом;

– сайт юридического лица, осуществляющего онлайн-торговлю, отображает информацию для потребителя о лекарственных средствах [14].

На сегодняшний день большая часть государств-членов ЕС допускают онлайн-продажи безрецептурных ЛП и обычно устанавливают специальные правила для защиты безопасности пациентов. Некоторые страны ввели интернет-продажу для ЛП, реализуемых по рецепту врача, в частности, Германия, Финляндия, Швейцария, Швеция и Эстония. Ввиду потенциальных сложностей, связанных с пересылкой и удостоверением подлинности рецепта врача, эти технические проблемы для рецептурных препаратов можно решить с помощью электронного рецепта. Однако при рассмотрении такого шага следует учитывать аспекты общественного здоро-

вья, экономические и социальные факторы [15].

Общий принцип приобретения ЛП через интернет в странах ЕС выглядит следующим образом. Потребитель заходит на официальный сайт аптеки, регистрирует свою учетную запись. Далее он выбирает необходимые ЛП и другие товары аптечного ассортимента, добавляет их в корзину и оформляет заказ. По указанному в учетной записи телефону потребителю звонит сотрудник аптеки и уточняет детали заказа, а также проводит фармацевтическое консультирование по приобретаемым ЛП. В случае, если потребитель приобретает рецептурный ЛП, ему необходимо отправить почтой в адрес аптеки оригинал выписанного рецепта. После оформления заказа потребителю приходит на электронную почту счет за приобретаемые ЛП, который он оплачивает с помощью банковского перевода или посредством электронной денежной системы. После получения оплаты заказ формируется и отправляется потребителю с помощью курьерской службы [13].

Нами выявлены особенности онлайн-реализации ЛП в следующих странах.

Германия. До 2004 года дистанционная торговля рецептурными и безрецептурными ЛП не осуществлялась. В рамках реформы здравоохранения данный запрет был снят. Основными сторонниками введения данной формы реализации ЛП выступили потребители, а также крупные фармацевтические компании, которые видели в этом перспективу развития своего бизнеса. Регуляторными органами было выпущено руководство по правилам реализации ЛП через Интернет, в котором оговорены все условия для осуществления данной услуги, а также требования к хранению и транспортировке ЛП. Осуществлять онлайн-торговлю могут только аптеки, которые имеют лицензию на фармацевтическую деятельность. Перед подтверждением заказа и его отправкой потребитель обязательно должен получить консультацию работника аптеки. Перед доставкой ЛП упаковываются в специальные пакеты, которые, в целях безопасности, не имеют никакой информации о содержимом [13]. Несмотря на разветвленную сеть аптек в Германии, ближайшая аптека может находиться за несколько километров. С целью приближения лекарственной помощи на-

селению в таких районах в Германии существуют пункты приема рецептов врача, которые утверждаются соответствующей государственной палатой фармацевтов на определенный период времени по заявлению. С одобрения палаты аптека по закону обязана управлять пунктом приема рецептов в соответствии с установленными правилами. Обычные пункты приема рецептов, куда пациенты могут сдать свои рецепты, аналогичны общедоступным почтовым ящикам. Работники аптек каждый день забирают рецепты, а затем доставляют ЛП. Даже жители отдаленных населенных пунктов могут быстро получить лекарственную помощь, не выезжая из дома [16].

Франция. Розничная реализация ЛП дистанционным способом была запрещена во Франции до 2013 года. Возможность предоставлять населению такую услугу получили аптеки, которые на тот момент уже имели лицензию на фармацевтическую деятельность [13]. Перед открытием интернет-ресурса владелец аптеки должен получить разрешение в Региональном агентстве здравоохранения и Национальной палате фармацевтов, которая публикует на своем сайте перечень ссылок на сайты интернет-аптек, получивших право онлайн-реализации [17]. Установлены достаточно жесткие требования к содержанию и размещению информации на сайте. В представлении ЛП должны быть включены следующие элементы: его коммерческое название, лекарственная форма, цена. При этом практически во всех онлайн-аптеках Франции за формирование, комплектацию и доставку заказа взимается плата с потребителя, что значительно увеличивает стоимость ЛП, указанную на сайте аптеки [18]. Кроме того, утвержденные площадки должны публиковать следующую информацию: координаты Агентства национальной безопасности лекарственных средств (MSNA), а также ссылки на сайт Министерства здравоохранения [19]. Следует отметить, что во Франции остро стоит проблема попадания на рынок некачественных и фальсифицированных ЛП, в связи с чем розничная реализация дистанционным способом не получила широкого применения в этой стране.

Испания. В этой стране интересен сам принцип организации работы и функционирования аптек в целом. Так, на рынке

отсутствуют крупные коммерческие аптечные сети. Открыть аптеку может только фармацевт, зарегистрированный в главном органе, управляющим фармацевтическим бизнесом страны, – Генеральном консульстве официальной ассоциации фармацевтов (CGCOF), и имеющий специальную лицензию для открытия аптеки. Фармацевтический специалист при этом должен пройти все этапы обучения и должен ежедневно осуществлять управление аптекой и розничную реализацию ЛП [20]. В Испании фармацевт – это специалист высокой квалификации, который имеет право самостоятельно ставить диагноз и назначать лекарственное средство. Поэтому, обращаясь в испанскую аптеку, потребитель всегда может быть уверен в том, что ему окажут квалифицированную помощь. Интернет-аптеки также поддерживают эту услугу – на сайтах можно осуществить запрос на консультацию фармацевта [21]. Онлайн-реализация в Испании доступна населению с 2006 года. Однако особенность заключается в том, что купить через Интернет можно только косметическую продукцию, изделия медицинского назначения, другие товары аптечного ассортимента, а также ЛП безрецептурного отпуска. Такие препараты должны быть одобрены Испанским агентством по лекарственным средствам и продуктам санитарии или Европейским агентством по лекарственным средствам. Эти организации создали отдельный сайт distafarma.aemps.es, на котором потребитель может с помощью карты найти все аптеки страны, осуществляющие онлайн-торговлю ЛП и имеющие на это разрешение. Дополнительно на сайте размещается информация о действующем законодательстве в области фармацевтической деятельности, о существовании недобросовестных участников рынка, которые могут предлагать некачественную или фальсифицированную продукцию [22]. Рецептурные ЛП доступны только при личном посещении аптеки [23].

Ирландия. В Ирландии фармацевтический сектор достаточно либерализован. В 1990 году правительством был разработан ряд правил по открытию и регулированию деятельности аптек, однако уже в 2002 году эти правила были отменены. На сегодняшний день регулирование организации работы аптек в Ирландии сведено к минимуму, вследствие чего в этой стра-

не развито объединение аптек в крупные торговые сети, которые в том числе могут реализовывать ЛП онлайн. Такая возможность была предоставлена начиная с 2006 года [13]. У аптеки должен быть собственный сайт с необходимой потребителю информацией, которая регламентируется комиссией по конкуренции и защите прав потребителей [25]. Также существует Фармацевтическое общество Ирландии (PSI) – это государственный орган, учрежденный законом для защиты здоровья, безопасности и благополучия пациентов и ответственности путем регулирования деятельности фармацевтов и аптек. Данная структура регулирует правила онлайн-торговли ЛП населению, выдает разрешения на осуществление указанного вида деятельности [26]. Согласно разработанным правилам после получения разрешения на онлайн-торговлю аптечная организация включается в специальный список, который размещается на сайте Фармацевтического общества Ирландии. Этот список позволяет потребителю удостовериться в легальности осуществления онлайн-торговли ЛП аптекой, куда он планирует обратиться. Обязательным условием деятельности сайта является размещение утвержденного европейским парламентом логотипа. Также на сайте должен быть указан номер телефона, по которому потребитель может обратиться за консультацией к сотруднику аптеки, а в случае приобретения рецептурных ЛП фармацевтический работник в обязательном порядке сам связывается с покупателем для разъяснения всех особенностей применения ЛП. Если сумма заказа превышает 85 евро, доставка ЛП потребителю осуществляется бесплатно. В случае если сумма заказа ниже, стоимость доставки составляет 7,5 евро [27].

Швеция. В Швеции до 2009 года монополистом в области возможности отпускать ЛП населению являлась государственная компания «Apoteket AB», находящаяся в подчинении Министерства финансов. При этом процент обеспеченности населения аптеками оставался низким. В 2009 году после решения властей Швеции компания «Apoteket AB» лишилась большей части аптек, которые были проданы другим участникам фармацевтического рынка [24]. С этого момента 75% всех аптек принадлежат частным компаниям. Онлайн-продажа безрецептурных ЛП была

внедрена в 2002 году через интернет-сайт, принадлежащий «Apothek AB», рецептурные препараты стали доступны для заказа в 2006 году [13].

Великобритания. В Великобритании все юридические лица, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность и целью которых является реализация ЛП дистанционным способом, должны быть зарегистрированы в Генеральном фармацевтическом Совете (General Pharmaceutical Council (GPhC)), который идентифицирует легальные интернет-аптеки. Существует реестр аптек, которым разрешена онлайн-торговля ЛП [15]. В реестре обязательно указывается следующая информация: наименование аптеки, адрес, регистрационный номер, ссылка на сайт, а также отчет по последней проведенной инспекции на соответствие требованиям осуществления указанной деятельности [28]. С 1 января 2021 года онлайн-продавцы ЛП в Великобритании больше не обязаны отображать общий логотип ЕС. В связи с этим GPhC разработали и утвердили свой логотип, который также обязателен для размещения на сайте аптеки. На логотипе дополнительно отображается индивидуальный регистрационный номер аптеки, который присваивается после получения разрешения GPhC на розничную реализацию ЛП дистанционным способом [29]. Разработано руководство, согласно которому регулируется деятельность онлайн-аптек. В нем указываются требования к помещениям, оборудованию, персоналу, сайту интернет-аптеки. Из особенностей следует выделить настройку сайта аптек таким образом, чтобы потребитель имел возможность обратиться с помощью онлайн-связи к терапевту или лечащему врачу, который оценит необходимость личного посещения для консультации и возможность применения конкретного ЛП [30]. Для ЛП, отпускаемых только по рецепту врача, интернет-аптека должна получить юридически действительный рецепт перед его реализацией. Это означает, что пациенту потребуются либо бумажный рецепт, который он может получить при посещении врача, либо электронный рецепт, перенаправленный через Службу электронных рецептов (EPS) от врача общей практики или другого медицинского работника [15]. Доставка аптечных товаров производится через английскую почту Royal Mail или курьером.

При оформлении заказа для покупателей рассчитывается стоимость доставки, которая может быть различной в зависимости от того, какой класс доставки будет выбран. После оформления покупатель получает письмо на электронную почту, в котором будет предоставлен полный счет со стоимостью всех товаров, их описанием и ценой доставки. Оплата аптечной продукции производится либо через банковский перевод, либо посредством электронной денежной системы. Как только онлайн-аптека получает от покупателя оплату заказанных товаров, сотрудники начинают его комплектовать. Обработка одного заказа занимает один-два дня, через это время посылка полностью укомплектована и готова к отправке [31].

Япония. В Японии продажа рецептурных ЛП с помощью Интернета запрещена. Безрецептурные ЛП могут реализовываться через онлайн-аптеки, однако перечень ЛП для дистанционной продажи в обязательном порядке должен быть утвержден Агентством по лекарственным средствам и продуктам медицинского назначения Японии. Все, что не входит в перечень, может быть реализовано только в аптеке [32]. Это связано с тем, что согласно действующему законодательству потребитель должен в обязательном порядке получить консультацию сертифицированного фармацевта. Однако с учетом географического расположения, наличия отдаленных островов и отсутствием в некоторых случаях возможности быстро получить квалифицированную помощь фармацевтических специалистов, в Японии с 2018 года в качестве эксперимента правительством была введена возможность получения онлайн-консультаций работников сертифицированных аптек с дальнейшей возможностью получать назначенные ЛП по почте. На сегодняшний день эксперимент получил положительную оценку со стороны населения, однако пока не получил широкой доступности, так как это не обеспечивает безопасность пациентов в полном объеме [33].

Соединенные штаты Америки. Первые интернет-аптеки, такие как drugstore.com, planetRx.com и yourpharmacy.com, появились в США в конце 1990-х годов. Их примеру последовали локальные аптечные учреждения, создававшие интернет-ресурсы как дополнение к своей основной дея-

тельности [34]. Определение термина «онлайн-аптека» приводится в Законе о контролируемых веществах (The Controlled Substances Act) и подразумевает под собой организацию, на сайте которой в наглядной и ясной форме отображена информация о том, что она соблюдает требования законодательства в отношении доставки, продажи или предложения к продаже контролируемых веществ. К вышеназванным требованиям относится размещение информации о фармацевтическом специалисте, который берет на себя ответственность за осуществление консультаций и онлайн-торговли, отображение списка штатов, в которых допускается такая деятельность юридического лица. Также отображается информация о медицинском работнике, с которым оформлены договорные отношения для предоставления медицинских консультаций или выдачи рецептов на контролируемые вещества. Каждая аптека, осуществляющая онлайн-торговлю, должна соблюдать требования действующего законодательства того штата, где она расположена, а также штата, куда осуществляется доставка [35]. Реализация ЛП с помощью интернет-ресурсов легальна во всех штатах США. В большинстве штатов не запрещено использовать удаленные консультации в качестве основы для оформления назначения, однако в некоторых действует запрет [34]. В 2020 году американский онлайн-ритейлер Amazon объявил о запуске собственной интернет-аптеки Amazon Pharmacy, в которой можно купить ЛП, продающиеся по рецепту. Для покупки рецептурных препаратов в Amazon Pharmacy пользователи должны представить рецепт, который может прислать непосредственно в сервис сам врач, либо пользователь может запросить перенос туда рецепта из какой-либо аптечной сети, куда он был представлен ранее [36].

В мировой практике имеется также опыт повышения эффективности и сокращения сроков транспортировки лекарственных средств посредством использования беспилотников. Так, в **Германии** и **Танзании** проводился эксперимент по доставке ЛП в труднодоступную местность с помощью беспилотного летательного аппарата Parcelcopter, созданного немецкой компанией Wingcopter. Подобный эксперимент проводился также в **Мексике** и **Доминиканской Республике** [37, 38].

Розничная реализация ЛП дистанционным способом внедрена в **Российской Федерации**, где в мае 2020 года правительством утверждены правила выдачи разрешения на осуществление розничной торговли ЛП для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки гражданам. При этом дистанционно реализовываться могут только безрецептурные ЛП. Из основных требований следует выделить то, что юридическое лицо должно иметь лицензию на фармацевтическую деятельность не менее одного года, оборудованные помещения (места) для хранения сформированных заказов, собственную курьерскую службу, оснащенную специальным оборудованием, обеспечивающим поддержание необходимого температурного режима для доставки термолабильных ЛП, или договор с иными лицами, осуществляющими доставку с использованием такого оборудования [39].

В трех субъектах Российской Федерации (город Москва, Белгородская область и Московская область) в соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» с 1 марта 2023 года до 1 марта 2026 года проводится эксперимент по розничной реализации ЛП, которые отпускаются по рецепту врача, дистанционным способом [40]. В случае реализации ЛП дистанционным способом аптечные организации должны проводить идентификацию личности гражданина, которому оформлен рецепт, с личностью гражданина, которому будет осуществлена доставка ЛП. При этом дистанционная реализация наркотических средств, психотропных веществ, ЛП, содержащих сильнодействующие вещества, радиофармацевтических, иммунобиологических и экстемпоральных лекарственных средств будет невозможна. Создание дистанционной продажи ЛП, отпускаемых по рецепту, повысит доступность рецептурных ЛП для всех категорий граждан, включая маломобильных пациентов, лиц с хроническими заболеваниями, и для всех пациентов в условиях пандемии. Результаты эксперимента позволят оценить установленные условия и требования к участникам дистанционной торговли ЛП и перспективы её развития [41].

Анализ опыта розничной реализации лекарственных препаратов дис-

танционном способом в Республике Беларусь

В Республике Беларусь предпосылкой развития розничной реализации ЛП дистанционным способом можно считать предоставление аптечными сетями услуги предварительного интернет-заказа, при использовании которого имеется возможность доставки необходимых товаров в ближайшую для посетителя аптеку [42, 43].

В 2015 году РУП «Минская Фармация» был реализован пилотный проект по лекарственному обеспечению сельского населения через развозную торговлю с помощью передвижной аптеки [8].

В 2019 году проводился эксперимент по приему заявок на доставку ЛП почтой для жителей сельских населенных пунктов Минской области [11].

В Республике Беларусь практика реализации ЛП через Интернет имела место в 2020 году. Указом Президента Республики Беларусь от 24.04.2020 № 143 «О поддержке экономики» временно, до 1 июля 2020 года, была разрешена реализация с использованием глобальной сети Интернет ЛП, включенных в перечень лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача [42]. Население позитивно восприняло предоставленную возможность.

В период распространения коронавирусной инфекции до 1 июля 2021 года разрешалась розничная реализация вне торговых объектов безрецептурных лекарственных средств [42]. При этом был определен перечень юридических лиц, имеющих право осуществлять доставку лекарственных препаратов, который включал 44 организации [10].

В Республике Беларусь в октябре 2022 года подписан Закон № 213-3 «О лицензировании» (далее – Закон), разрешающий розничную реализацию ЛП дистанционным способом, что будет способствовать увеличению доступности лекарственного обеспечения населения Республики Беларусь [12]. Таким образом, в нашей стране впервые на законодательном уровне вводится возможность реализации ЛП дистанционным способом. Законом установлены основные требования и условия к юридическому лицу, претендующему на получение права оказывать доставку ЛП:

– наличие лицензии на фармацевтическую деятельность в части работ и (или) услуг по розничной реализации ЛП в течение

не менее одного года;

– наличие в штате инспектора-провизора, ответственного за организацию и осуществление такой деятельности;

– наличие оборудованных помещений (зон) для хранения сформированных заказов в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики и Надлежащей практики хранения;

– наличие собственного сайта в сети Интернет;

– наличие службы доставки, имеющей оборудование для осуществления транспортировки ЛП, или договора с организацией, предоставляющей курьерские услуги и имеющей такое оборудование.

Для конкретизации требований Закона на сегодняшний день Министерством здравоохранения разработан проект постановления, которое должно разъяснить требования и условия, необходимые для дополнения лицензии на фармацевтическую деятельность видом работ и услуг по дистанционной торговле ЛП. В настоящее время проект постановления находится на стадии общественного обсуждения. Основными предложениями по дополнению и изменению постановления являются уточнение возможности осуществлять дистанционную торговлю не только ЛП, но и другими товарами аптечного ассортимента, конкретизация требований к оформлению сайта, на котором будет размещаться вся необходимая потребителю информация. Открытым пока остается вопрос о дистанционной реализации ЛП, не включенных в перечень препаратов, реализуемых без рецепта врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение розничной реализации ЛП дистанционным способом является одним из грамотных и своевременных шагов по увеличению доступности лекарственной помощи населению.

В целом из мировой практики видно, что онлайн-торговля ЛП имеет достаточно широкий опыт применения в разных странах. В странах Евросоюза существует общая концепция, которая определяет основные направления возможности дистанционной торговли ЛП, однако у каждой страны в отдельности есть свои особенности законодательства в данном вопросе.

В Российской Федерации успешно

внедрена и функционирует система розничной реализации ЛП дистанционным способом, которая будет дополнена возможностью приобретения ЛП, отпуск которых осуществляется по рецепту врача.

В Республике Беларусь опыт внедрения доставки, а также интернет-бронирования ЛП показал, что это услуга, которая будет востребована населением. Главной проблемой при этом является необходимость обеспечения безопасности для потребителя, а также исключение возможности попадания некачественной или фальсифицированной продукции. Однако с учетом существующих мер регулирования со стороны государства эти проблемы вполне решаемы.

Возможность розничной реализации ЛП дистанционным способом позволит населению получать лекарственную помощь вне зависимости от населенного пункта, экономить время. Поставщики получают дополнительный рынок сбыта своей продукции, а государство в очередной раз обеспечит один из главных показателей лекарственной помощи населению – ее доступность.

SUMMARY

E. A. Orlova, V. S. Rodionov,
H. A. Hutkina, A. A. Romanyuk
DISTANCE RETAIL SALE OF DRUGS:
FOREIGN EXPERIENCE
AND PROSPECTS
FOR IMPLEMENTATION
IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The article presents a description of foreign experience in the distance retail sale of drugs as well as the experience of the Republic of Belarus in finding new ways to increase availability of drug care to the population. It is shown that most of the member states of the European Union implement online sales of OTC drugs from the pharmacies providing measures from the state to prevent delivery of low-quality and counterfeit products to the consumer. Some countries allowed internet sales for the prescription drugs only. It was noted that social standard on the number of pharmacies is fully implemented in the Republic of Belarus and at the same time the problem of drug supply to the population in rural areas remains.

Due to the entry into force of the Law of the Republic of Belarus "About Licensing"

the possibility of distance medicines delivery is introduced for the first time at the legislative level which will contribute to the increase of medicines availability to the population. The article focuses on the most pressing issues related to the distance retail sale of drugs.

Keywords: drug, availability, retail sales, distance way, internet pharmacy, delivery.

ЛИТЕРАТУРА

1. О здравоохранении [Электронный ресурс] : Закон Респ. Беларусь, 18 июня 1993 г., № 2435-ХП : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь, 11 дек. 2020 г., № 94-3 // Бизнес-Инфо / Проф. правовые системы. – Минск, 2020.

2. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс] : Закон Респ. Беларусь, 20 июля 2006 г., № 161-3 : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь, 14 окт. 2022 г., № 213-3 // Бизнес-Инфо / Проф. правовые системы. – Минск, 2022.

3. Об утверждении инструкции о порядке формирования Республиканского формуляра лекарственных средств [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 17 апр. 2019 г., № 34 : с изм. и доп. : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 сент. 2022 г., № 99 // Нормативка.by: информационно-правовая система. – Минск, 2023.

4. Об установлении перечня основных лекарственных средств [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 16 июля 2007 г., № 65 : с изм. и доп. : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 18 нояб. 2020 г., № 106 // Нормативка.by: информационно-правовая система. – Минск, 2023.

5. Единый реестр лицензий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://license.gov.by/>. – Дата доступа: 20.01.2023.

6. О мерах по внедрению системы государственных социальных стандартов по обслуживанию населения республики [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 30 мая 2003 г., № 724 : с изм. и доп. : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 14 дек. 2020 г., № 720 // Нормативка.by: информационно-правовая система. – Минск, 2023.

7. Численность населения на 1 января 2022 г. и среднегодовая численность населения за 2021 год по Республике Беларусь в разрезе областей, районов, городов, поселков городского типа [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_bulletin/index_46932/. – Дата доступа: 24.02.2023.

8. Романюк, А. А. Анализ сети фельдшерско-акушерских пунктов Витебской области,

медицинские работники которых осуществляют розничную реализацию лекарственных средств [Электронный ресурс] / А. А. Романюк, Г. А. Хуткина // Студенческая медицинская наука XXI века. II Форум молодежных научных обществ: материалы XVII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и II Форума молодежи. науч. обществ, Витебск, 15-16 нояб, 2017 г. : в 2 ч. / редкол.: А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2017. – Ч. 2. – С. 263–265. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

9. О порядке розничной реализации лекарственных препаратов в сельских населенных пунктах [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 17 нояб. 2009 г., № 123 : с изм. и доп. : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 дек. 2022 г., № 120 // Нормативка.by: информационно-правовая система. – Минск, 2023.

10. Порядок взаимодействия центральной районной аптеки с медицинскими работниками, осуществляющими розничную реализацию лекарственных средств / А. А. Романюк [и др.] // Вестн. фармации. – 2017. – № 4. – С. 18–24.

11. Романюк, А. А. О лекарственном обеспечении населения сельской местности Витебской области: мнение фармацевтических работников и посетителей аптек / А. А. Романюк, Г. А. Хуткина // Вестн. фармации. – 2018. – № 1. – С. 31–38.

12. О лицензировании [Электронный ресурс] : Закон Респ. Беларусь, 14 окт. 2022 г., № 213-З // Бизнес-Инфо / Проф. правовые системы. – Минск, 2022.

13. Воздействие дерегуляции и регулирования аптечного сектора в странах Европы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331232/9789289054591-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. – Дата доступа: 21.02.2023.

14. Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета от 06.11.2001 г. «О лекарственных препаратах для медицинского применения Сообщества» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3537/>. – Дата доступа: 24.02.2023.

15. Опасности покупки лекарств через Интернет [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nhs.uk/nhs-services/prescriptions-and-pharmacies/pharmacies/dangers-of-buying-medicines-online/>. – Дата доступа: 24.02.2023.

16. Пункты приема рецептов и курьерские службы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.abda.de/apotheke-in-deutschland/was-apotheken-leisten/immer-erreichbar-sein/rezeptsammelstellen-und-botendienste/>. – Дата доступа: 25.02.2023.

17. Rechercher un site de vente en ligne

autorisé à vendre des médicaments [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/rechercher-un-site-de-vente-en-ligne-autorise-a-vendre-des-medicaments>. – Date of access: 10.02.2023.

18. Во французских аптеках большая разница на стоимость лекарств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://slon.fr/vo-frantsuzskih-aptekah-bolshaya-raznitsa-na-stoimost-lekarstv/>. – Дата доступа: 10.02.2023.

19. Стажкова, Е. Во Франции разработан порядок продажи лекарств через интернет [Электронный ресурс] / Е. Стажкова. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/vo-frantsii-razrabotan-porjadok-prodazhi-lekarstv-cherez-internet.html>. – Дата доступа: 23.02.2023.

20. Лекарства и аптеки в Испании [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://immi-grantcentr.ru/ispaniya/lekarstva-i-apteki-v-ispanii>. – Дата доступа: 28.02.2023.

21. Аптеки в Испании [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zagranportal.ru/ispanija/lechenie/apteki-v-ispanii.htm>. – Дата доступа: 10.02.2023.

22. Список аптек, осуществляющих дистанционную продажу [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://distafarma.aemps.es/farmacom/faces/inicio.xhtml>. – Дата доступа: 28.02.2023.

23. Vogler, S. Impact of pharmacy deregulation and regulation in European countries [Electronic resource]: summary report / S. Vogler, D. Arts, K. Sandberger. – 2012. – Mode of access: <https://jasmin.goeg.at/227/2/Impact%20of%20pharmacy%20deregulation%20and%20regulation%20in%20European%20countries.%20Summary%20report.pdf>. – Date of access: 28.02.2023.

24. 10 лет после дерегуляции аптечного рынка Швеции – отчет [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/507189>. – Дата доступа: 20.02.2023.

25. Guidance on Internet supply of non-prescription medicines [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.thepsi.ie/Libraries/Approved_companies/PSI_Guidance_on_Internet_Supply_of_Non-Prescription_Medicines.sflb.ashx#:~:text=Part%20A%3A%20only%20registered%20retail,sale'%20medicines%20via%20the%20internet. – Date of access: 12.02.2023.

26. Фармацевтическое общество Ирландии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.thepsi.ie/tns/about-psi/overview.aspx>. – Дата доступа: 10.02.2023.

27. Информация о доставке [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmacystore.ie/c/delivery-and-collection/17>. – Дата доступа: 10.02.2023.

28. General Pharmaceutical Council [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.pharmacyregulation.org/registers/pharmacy/registrationnumber/1123025>. – Date of access: 10.02.2023.

29. Conditions of use for the GPhC voluntary internet pharmacy logo [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/gphc-voluntary-internet-pharmacy-logo-conditions-of-use.pdf>. – Date of access: 10.02.2023.

30. Рождественская, Я. Британию заполнили нелегальные онлайн-аптеки, зарегистрированные в Китае и России [Электронный ресурс] / Я. Рождественская. – Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/articles/britaniyu-zapolonili-nelegalnye-onlayn-aptiki-zaregistrirovannye-v-kitae-i-rossii>. – Дата доступа: 10.02.2023.

31. Заказ и доставка лекарств в аптеке Великобритании [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://aptekaru.co.uk/article/dostavka-i-oplata.html>. – Дата доступа: 10.02.2023.

32. Москаленко, Р. Как регулируется деятельность интернет-аптек: мировой опыт [Электронный ресурс] / Р. Москаленко. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/509062>. – Дата доступа: 28.02.2023.

33. Доставка рецептурных лекарств на дом в Японии. Страхи COVID-19 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://masakar.ru/strahi-covid-19/dostavka-recipepturnyh-lekarstv-na-dom-v-yaaponii.html>. – Дата доступа: 28.02.2023.

34. Лукьянчук, Е. Место интернет-аптек во всемирной паутине [Электронный ресурс] / Е. Лукьянчук. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/100525>. – Дата доступа: 27.02.2023.

35. TITLE 21 – FOOD AND DRUGS [Electronic resource]. – Mode of access: <https://uscode.house.gov/view.xhtml?jsessionid=2C85B8DEBFB1BB15A7D31E29A34C3DAA?req=granuleid%3AUSC-prelim-title21&saved=%7CZ3JhbnVsZWlkOlVTQy1wcmVsaW0tdG10bGUyMS1zZWNoaW9uODAx%7C%7C%7C0%7Cfalsе%7Cprelim&edition=prelim>. – Date of access: 27.02.2023.

36. Рождественская, Я. Amazon запустила интернет-аптеку, торгующую рецептурными препаратами [Электронный ресурс] / Я. Рождественская. – Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/4575477>. – Дата доступа: 16.02.2023.

37. Дрон DHL успешно справился с доставкой лекарств в труднодоступную местность в Танзании [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tass.ru/plus-one/5738700>. – Дата доступа: 21.02.2023.

38. Асташина, О. Дроны для доставки медикаментов [Электронный ресурс] / О. Аста-

шина. – Режим доступа: <https://dji-blog.ru/naznachenie/covid-19/drony-dlja-dostavki-medikamentov.html>. – Дата доступа: 21.02.2023.

39. Росздравнадзор разъясняет правила и условия дистанционной торговли лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/news/22053>. – Дата доступа: 23.02.2023.

40. Федеральный закон от 20.10.2022 № 405-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210200012?index=2&rangeSize=1>. – Дата доступа: 21.02.2023.

41. Эксперты рассказали, как дистанционная торговля рецептурными лекарствами увеличит их доступность [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/special/news/2022/07/28/19088-eksperty-rasskazali-kak-distantsionnaya-torgovlya-retsepturnymi-lekarstvami-uvlechit-ih-dostupnost>. – Дата доступа: 25.02.2023.

42. В Минской области проведут эксперимент по доставке лекарств почтой [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.belta.by/regions/view/v-minskoj-oblasti-provedut-eksperiment-po-dostavke-lekarstv-pochtoj-355022-2019>. – Дата доступа: 21.02.2023.

43. О поддержке экономики [Электронный ресурс] : Указ Президента Респ. Беларусь, 24 апр. 2020 г., № 143 : с изм. и доп. : Указ Президента Респ. Беларусь, 31 дек. 2020, № 512 // Бизнес-Инфо / Проф. правовые системы. – Минск, 2020.

REFERENCES

1. About healthcare [Elektronnyi resurs] : Zakon Resp Belarus', 18 iyunia 1993 g, № 2435-XII : s izm i dop : Zakon Resp Belarus', 11 dek 2020 g, № 94-Z. V: Professional'nye pravovye sistemy, obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennost'iu. Biznes-Info. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)

2. On the circulation of medicines [Elektronnyi resurs] : Zakon Resp Belarus', 20 iulia 2006 g, № 161-Z : s izm i dop : Zakon Resp Belarus', 14 okt 2022 g, № 213-Z. V: Professional'nye pravovye sistemy, obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennost'iu. Biznes-Info. Minsk, RB; 2022. (In Russ.)

3. On approval of the instruction on the procedure for the formation of the Republican Formulary of Medicines [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp. Belarus', 17 apr 2019 g, № 34 : s izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 20 sent 2022 g, № 99. Normativka.by: informatcionno-pravovaia sistema. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)

4. On the establishment of a list of essential medicines [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 16 iuliia 2007 g, № 65 : s izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 18 noiab 2020 g, № 106. Normativka.by: informatsionno-pravovaia sistema. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
5. Unified register of licenses [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://license.gov.by/>. Data dostupa: 20.01.2023. (In Russ.)
6. On measures to introduce a system of state social standards for servicing the population of the republic [Elektronnyi resurs] : postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 30 maia 2003 g, № 724 : s izm i dop : postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 14 dek 2020 g, № 720. Normativka.by: informatsionno-pravovaia sistema. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
7. Population as of January 1, 2022 and average annual population for 2021 in the Republic of Belarus by regions, districts, cities, urban-type settlements [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_bulletin/index_46932/. Data dostupa: 24.02.2023. (In Russ.)
8. Romaniuk AA, Khutkina GA. Analysis of the network of feldsher-obstetric stations in the Vitebsk region, whose medical workers carry out the retail sale of medicines [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, Gorodetskaia IV, Lud NG, Sushkov SA, Khishova OM, Cherniavskii IuP, redaktory. Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka. II Forum molodezhnykh nauchnykh obshchestv [CD-ROM]. Materialy XVII mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh i II Foruma molodezh nauch obshchestv; 2017 Noiab 15-16; Vitebsk : v 2 ch. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2017. Ch. 2. s. 263–5. (In Russ.)
9. On the procedure for the retail sale of medicines in rural areas [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 17 noiab 2009 g, № 123 : s izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 19 dek 2022 g, № 120. Normativka.by: informatsionno-pravovaia sistema. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
10. Romaniuk AA, Khutkina GA, Zan'ko LV, Savell'ev SL. The procedure for interaction between the central district pharmacy and medical workers engaged in the retail sale of medicines. Vestn farmatsii. 2017;(4):18–24. (In Russ.)
11. Romaniuk AA, Khutkina GA. On the provision of drugs to the population of rural areas of the Vitebsk region: the opinion of pharmaceutical workers and visitors to pharmacies. Vestn farmatsii. 2018;(1):31–8. (In Russ.)
12. About Licensing [Elektronnyi resurs] : Zakon Resp Belarus', 14 okt 2022 g, № 213-Z. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info. Minsk, RB; 2022. (In Russ.)
13. Impact of deregulation and regulation of the pharmacy sector in European countries [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331232/9789289054591-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Data dostupa: 21.02.2023. (In Russ.)
14. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of November 6, 2001 on medicinal products for Community medical use [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://pharmadviser.ru/document/tr3537/>. Data dostupa: 24.02.2023. (In Russ.)
15. The dangers of buying medicines online [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.nhs.uk/nhs-services/prescriptions-and-pharmacies/pharmacies/dangers-of-buying-medicines-online/>. Data dostupa: 24.02.2023. (In Russ.)
16. Prescription collection points and courier services [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.abda.de/apotheke-in-deutschland/was-apotheken-leisten/immer-erreichbar-sein/rezeptsammelstellen-und-botendienste/>. Data dostupa: 25.02.2023. (In Russ.)
17. Rechercher un site de vente en ligne autorisé à vendre des médicaments [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/rechercher-un-site-de-vente-en-ligne-autorise-a-vendre-des-medicaments>. – Date of access: 10.02.2023.
18. In French pharmacies there is a big difference in the cost of medicines [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://slon.fr/vo-frantsuzskih-aptekah-bolshaya-raznitsa-na-stoimost-lekarstv/>. Data dostupa: 10.02.2023. (In Russ.)
19. Stazhkova E. France has developed a procedure for the sale of medicines via the Internet [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://pharmvestnik.ru/content/news/vo-frantsii-razrabotat-porjadok-prodazhi-lekarstv-cherez-internet.html>. Data dostupa: 23.02.2023. (In Russ.)
20. Medicines and pharmacies in Spain [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://immi-grantcentr.ru/ispaniya/lekarstva-i-apteki-v-ispanii>. Data dostupa: 28.02.2023. (In Russ.)
21. Pharmacies in Spain [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://zagranportal.ru/ispanija/lechenie/apteki-v-ispanii.htm>. Data dostupa: 10.02.2023. (In Russ.)
22. List of pharmacies offering distance selling [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://distafarma.aemps.es/farmacom/faces/inicio.xhtml>. Data dostupa: 28.02.2023. (In Russ.)
23. Vogler S, Arts D, Sandberger K. Impact of pharmacy deregulation and regulation in European countries [Electronic resource]: summary report. 2012. Mode of access: <https://jasmin.goeg.at/227/2/Impact%20of%20pharmacy%20deregulation%20and%20regulation%20in%20European%20countries.%20Summary%20report.pdf>.

Date of access: 28.02.2023

24. 10 years after deregulation of the Swedish pharmacy market – report [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.apteka.ua/article/507189>. Data dostupa: 20.02.2023. (In Russ.)

25. Guidance on Internet supply of non-prescription medicines [Electronic resource]. Mode of access: https://www.thepsi.ie/Libraries/Approved_companies/PSI_Guidance_on_Internet_Supply_of_Non-Prescription_Medicines.sflb.ashx#:~:text=Part%20A%3A%20only%20registered%20retail,sale%20medicines%20via%20the%20internet. Date of access: 12.02.2023

26. Pharmaceutical Society of Ireland [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.thepsi.ie/tns/about-psi/overview.aspx>. Data dostupa: 10.02.2023. (In Russ.)

27. Information about deliver [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.pharmacy-store.ie/c/delivery-and-collection/17>. Data dostupa: 10.02.2023. (In Russ.)

28. General Pharmaceutical Council [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.pharmacyregulation.org/registers/pharmacy/registrationnumber/1123025>. Date of access: 10.02.2023

29. Conditions of use for the GPhC voluntary internet pharmacy logo [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/gphc-voluntary-internet-pharmacy-logo-conditions-of-use.pdf>. Date of access: 10.02.2023

30. Rozhdestvenskaia Ia. Britain is flooded with illegal online pharmacies registered in China and Russia [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.kommersant.uk/articles/britaniyu-zapolonili-nelegalnye-onlayn-apteki-zaregistrirovannye-v-kitae-i-rossii>. Data dostupa: 10.02.2023. (In Russ.)

31. Ordering and delivering medicines at a UK pharmacy [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://aptekaru.co.uk/article/dostavka-i-oplata.html>. Data dostupa: 10.02.2023. (In Russ.)

32. Moskalenko R. How online pharmacies are regulated: world experience [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.apteka.ua/article/509062>. Data dostupa: 28.02.2023. (In Russ.)

33. Home delivery of prescription drugs in Japan. Fears of COVID-19 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://masakaru.ru/strahi-covid-19/dostavka-recepturnyh-lekarstv-na-dom-v-yaponii.html>. Data dostupa: 28.02.2023. (In Russ.)

34. Luk'ianchuk E. The place of online pharmacies on the World Wide Web [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.apteka.ua/article/100525>. Data dostupa: 27.02.2023. (In Russ.)

35. TITLE 21 – FOOD AND DRUGS [Electronic resource]. Mode of access: <https://uscodes.house.gov/view.xhtml;jsessionid=2C85B8DEBFB1BB15A7D31E29A34C3DAA?req=granuleid%3AUSC-prelim-ti->

[tle21&saved=%7CZ3JhbnVsZWlkO1VTQy-1wcmVsaW0tdG10bGUyMS1zZWNoaW9uO-DAX%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim&edition=prelim](https://uscodes.house.gov/view.xhtml;jsessionid=2C85B8DEBFB1BB15A7D31E29A34C3DAA?req=granuleid%3AUSC-prelim-ti-21&saved=%7CZ3JhbnVsZWlkO1VTQy-1wcmVsaW0tdG10bGUyMS1zZWNoaW9uO-DAX%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim&edition=prelim). Date of access: 27.02.2023

36. Rozhdestvenskaia Ia. Amazon launched an online pharmacy selling prescription drugs [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.kommersant.ru/doc/4575477>. Data dostupa: 16.02.2023. (In Russ.)

37. DHL Drone Successfully Delivers Medicines to Hard-to-reach Areas in Tanzania [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://tass.ru/plus-one/5738700>. Data dostupa: 21.02.2023. (In Russ.)

38. Astashina O. Drones for the delivery of medicines [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://dji-blog.ru/naznachenie/covid-19/drony-dlja-dostavki-medikamentov.html>. Data dostupa: 21.02.2023. (In Russ.)

39. Roszdravnadzor explains the rules and conditions of distance selling of medicines [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://roszdravnadzor.gov.ru/news/22053>. Data dostupa: 23.02.2023. (In Russ.)

40. Federal Law No. 405-FZ dated October 20, 2022 “On Amendments to the Federal Law “On the Circulation of Medicines” [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210200012?index=2&rangeSize=1>. Data dostupa: 21.02.2023. (In Russ.)

41. Experts told how remote sale of prescription drugs will increase their availability [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://minzdrav.gov.ru/special/news/2022/07/28/19088-eksperty-rasskazali-kak-distantsionnaya-torgovlya-retsepturnymi-lekarstvami-uvelichit-ih-dostupnost>. Data dostupa: 25.02.2023. (In Russ.)

42. An experiment on the delivery of medicines by mail will be held in the Minsk region [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.belta.by/regions/view/v-minskoj-oblasti-provedut-eksperiment-po-dostavke-lekarstv-pochtoj-355022-2019>. Data dostupa: 21.02.2023. (In Russ.)

43. About supporting the economy [Elektronnyi resurs] : Ukaz Prezidenta Resp Belarus', 24 apr 2020 g, № 143 : s izm i dop : Ukaz Prezidenta Resp Belarus', 31 dek 2020 g, № 512. V: Professional'nye pravovye sistemy, obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennost'iu. Biznes-Info. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210015, Республика Беларусь,
г. Витебск, ул. Правды, 24,
УО «Витебский государственный медицинский
колледж имени академика И. П. Антонова»,
тел. (8-0212) 26 25 85,
e-mail: info@vitgmk.by,
Орлова Е. А.

Поступила 10.03.2023 г.

В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Мировой фармацевтический рынок гемостатических лекарственных препаратов (ЛП) для местного применения, которые в последнее время все чаще используются врачами для остановки кровотечений, характеризуется большим разнообразием представителей. Целью работы было проанализировать фармацевтический рынок данного класса ЛП в Республике Беларусь. На основе информации, полученной из базы данных Medmarket и Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь, была составлена матрица Boston Consulting Group (BCG) и найдены закономерности в развитии исследуемого сегмента рынка. Установлено, что в период 2011–2021 гг. на фармацевтическом рынке присутствовало всего 6 торговых наименований ЛП изучаемой группы. Определено, что в 2021 году продажи гемостатических ЛП для местного применения в сравнении с 2011 годом выросли в 12,5 раза в натуральных показателях и в 2,16 раза в денежных, что свидетельствует о росте доверия специалистов к их использованию для остановки кровотечений. За 2011–2021 гг. доля в долларах США отечественных гемостатических ЛП для местного применения увеличилась с 0 до 0,7%, а в единицах упаковок в период 2012–2021 гг. колебалась от 0 до 9,4%, что сильно отличается от 2011 года (57,3%). Полученные значения можно объяснить тем, что в отсутствие разнообразия белорусских эффективных гемостатических ЛП для местного применения на фармацевтическом рынке Республики Беларусь губка «Тахокомб» остается единственным востребованным торговым наименованием данной группы, несмотря на относительно высокую стоимость единицы упаковки.

Ключевые слова: гемостатики, местное применение, лекарственные препараты, анализ рынка, Тахокомб, матрица BCG.

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечение – это выхождение крови из просвета кровеносного сосуда. Причинами данного процесса могут быть как непосредственное повреждение стенки сосуда в результате нанесенной травмы, действий хирурга или заболевания, так и нарушение ее проницаемости на микроскопическом уровне. При потере 30 и более процентов крови развивается геморрагический шок, помочь при котором возможно лишь в палате интенсивной терапии. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникающий на фоне массивной кровопотери, приводит к несвертываемости крови и массивным кровоизлияниям во внутренние жизненно важные органы. Смерть при геморрагии наступает из-за прекращения поступления кислорода к продолговатому мозгу, в котором расположены дыхательный и сосудод-

вигательный центры [1–3].

Согласно обобщенному анализу безвозвратных потерь военных конфликтов последних десятилетий было выявлено, что четверть погибших на поле боя военнослужащих можно отнести к категории «потенциально спасаемых», а основной причиной их летального исхода являлось продолжительное кровотечение. При оказании адекватной догоспитальной помощи с применением передовых методов достижения гемостаза процент гибели был бы значительно меньше [4].

За длинную историю развития абдоминальной хирургии было разработано много методов остановки кровотечения. Широко распространенный способ коагуляции может проводиться с помощью электрического, ультразвукового, лазерного, плазменного и другого оборудования. В первом, наиболее распространенном случае достижение гемостаза сопровождается

значительной по размеру зоной некроза, возможным прилипанием к поверхности электрода и обрывом ткани органа, возникновением спаечного процесса. Использование других, более эффективных и безопасных видов коагуляции связано с большими финансовыми расходами. Применение различных вариантов швов не гарантирует отсутствие рецидива или усиления кровотечения, ишемии органа. В случае выполнения открытой аденомэктомии использование швов и лигатур имеет высокий риск инфицирования мочевыводящих путей. Поэтому в последние годы гемостатические ЛП для местного применения вызывают большой интерес благодаря их способности к атравматичной остановке кровотечений [5, 6].

На данный момент на мировом фармацевтическом рынке гемостатических ЛП для местного применения имеется множество разнообразных представителей. Фибриновые клеи могут использоваться для заклеивания ссадин и для остановки кровотечений из паренхиматозных органов (Beriplat P Combi-Set, Tissucol Kit). Гемостатические губки на основе окисленной целлюлозы (Spongostan, Gelfoam) формируют искусственный тромб, удерживая тромбоциты и факторы свертывания, и создают низкое значение pH, что приводит к вазоконстрикции. ЛП на основе хитозана (Celox, Элларга) могут использоваться у людей с нарушениями свертываемости крови [7].

Целью данной работы было проанализировать фармацевтический рынок гемостатических ЛП для местного применения в Республике Беларусь за период 2011–2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информация по продажам ЛП для местного применения с гемостатическим действием получена из базы данных Medmarket и Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь [8, 9].

В качестве метода анализа использовали матрицу VCG по данным за 2021 год, которая учитывает относительную долю рынка и темпы его роста, а также отображает объем продаж. Относительную долю рынка рассчитывали по формуле (1):

$$\text{ОДР} = \frac{\text{ОП}}{\text{ОП}_{\text{гк}}} \quad (1),$$

где ОДР – относительная доля рынка изучаемого ЛП;

ОП – объем продаж ЛП текущего года;

ОП_{гк} – объем продаж главного конкурента.

Темпы роста рынка изучаемого ЛП рассчитывали по следующей формуле (2):

$$\text{ТР} = \frac{\text{ОП}_{\text{тг}}}{\text{ОП}_{\text{пг}}} - 1 \quad (2),$$

где ТР – темпы роста рынка изучаемого ЛП;

ОП_{тг} – объем продаж ЛП текущего года;

ОП_{пг} – объем продаж ЛП прошлого года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении рассматриваемого периода с 2011 по 2021 г. на белорусском фармацевтическом рынке присутствовало 6 торговых наименований гемостатических ЛП для местного применения (таблица 1). Из них 4 произведены отечественными производителями («Фибринолат», «Алюстат», «Алюфер», «Гамастат») и 2 – зарубежными («Тахокомб», «Натальсид»). Три белорусских гемостатических ЛП были представлены в виде растворов для местного и наружного применения и один в виде набора для получения гемостатического геля местного применения «Фибринолат».

Показано, что четыре представителя изучаемой группы применяются в хирургии («Тахокомб», «Фибринолат», «Гамастат», «Алюфер»), один – в стоматологии («Алюстат») и один – в проктологии («Натальсид»). Все ЛП являются оригинальными.

Определено, что в течение рассматриваемого периода на фармацевтическом рынке Республики Беларусь реализовывалось от 2 (2011 и 2013 гг.) до 5 (2020–2021 гг.) наименований гемостатических ЛП для местного применения. Постоянством присутствия в исследуемом временном промежутке характеризуется ЛП «Тахокомб».

Таблица 1. – Гемостатические ЛП для местного применения, присутствующие на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в период 2011–2021 гг.

Наименование лекарственного препарата	Производитель	Страна	Лекарственная форма
Тахокомб	Такеда	Япония	Губка
Натальсид	ОАО «Нижфарм»	Российская Федерация	Суппозитории ректальные
Фибриностаг	ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»	Республика Беларусь	Набор для получения гемостатического геля
Гамастат	РУП «Белмедпрепараты»	Республика Беларусь	Раствор для местного и наружного применения
Алюстат	РУП «Белмедпрепараты»	Республика Беларусь	Раствор для местного и наружного применения
Алюфер	ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»	Республика Беларусь	Раствор для местного и наружного применения

Установлено, что среди ЛП изучаемой группы гемостатическая губка «Тахокомб» обладает самой высокой средней стоимостью (189,26 долларов США на 2021 год). Этот показатель значительно (в 99,3 раза) отличается от белорусского гемостатика для местного применения «Гамастат», также применяемого в хирургии для остановки паренхиматозных кровотечений, средняя стоимость которого на 2021 год составила 1,91 доллара США. Востребованность гемостатической губки возмож-

но объяснить неудобством использования ЛП в виде раствора для местного и наружного применения.

Изменение объемов продаж гемостатических ЛП для местного применения в единицах упаковок и долларах США с 2011 по 2021 год представлено на рисунке 1.

Определено, что в течение изучаемого периода времени количество проданных единиц упаковок гемостатических ЛП для местного применения увеличивалось. В 2021 году их продажи в сравнении

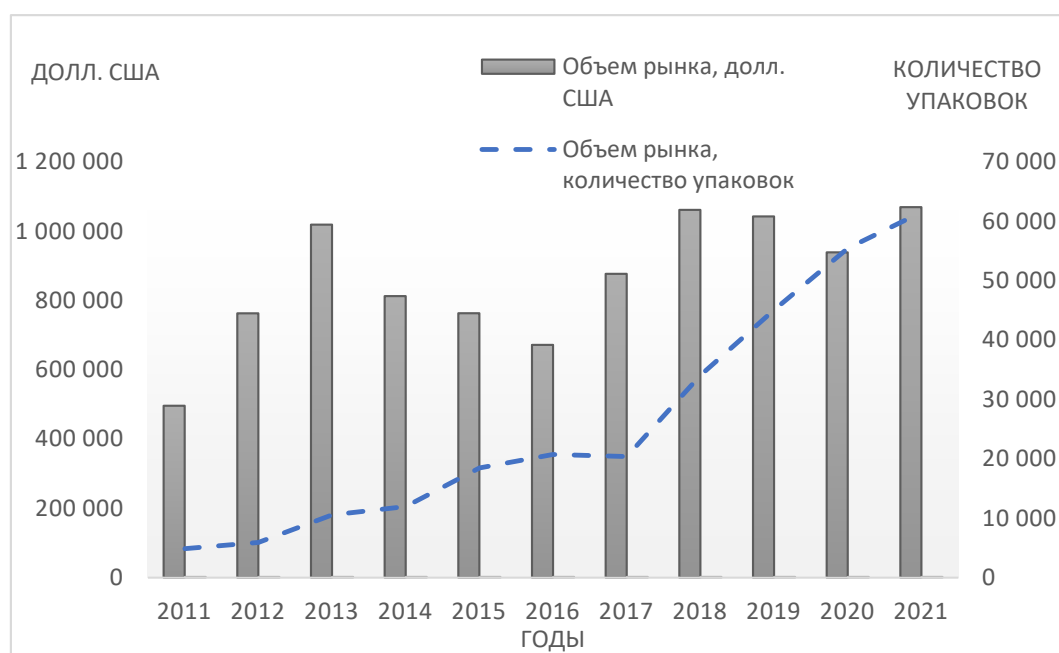


Рисунок 1. – Рынок гемостатических ЛП местного применения Республики Беларусь с 2011 по 2021 год

с 2011 выросли в 12,5 раза. Несмотря на преобладание в изучаемой группе торговых наименований отечественных ЛП, их доля продаж в USD в рассматриваемый период составляла меньше 1%. В целом за 2011–2021 гг. доля в долларах США отечественных ЛП для местного применения с гемостатическим действием увеличилась с 0 до 0,7%.

Установлено, что продажи в USD гемостатических ЛП для местного применения в 2021 году в сравнении с 2011 увеличились в 2,16 раза, что свидетельствует о росте их востребованности в медицине. Однако данный рост был неравномерным. Сумма продаж местных гемостатиков в 2013 году была соизмерима с продажами в 2018, 2019, 2021 гг., несмотря на то что в этот момент времени на фармацевтическом рынке реализовывались только 2 ЛП – «Тахокомб» и «Натальсид». Причем вклад первого как единственного варианта для использования в хирургии составил 96,02%. В 2014 году при появлении на рынке хирургического кровоостанавливающего ЛП «Гамастат» продажи гемостатической губки упали в 1,27 раза в долларах США и в 1,17 раза в упаковках. Падение продаж исследуемой группы в

долларовом значении при относительном росте продаж в упаковках можно объяснить тем фактом, что в 2014 году средняя цена ЛП «Гамастат» была в 125,57 раза меньше средней цены ЛП «Тахокомб». 2015 год также характеризуется увеличением продаж упаковок «Гамастат» в 3,79 раза при стабильном значении продаж упаковок «Тахокомб», что влечет уменьшение общих продаж группы B02BC в долларах США.

Доля продаж в упаковках белорусских ЛП для местного применения гемостатического действия в течение изучаемого периода находилась в диапазоне от 0 до 57,3%. 57,3% как максимальный показатель наблюдался в 2011 году, когда на рынке присутствовали импортный ЛП «Тахокомб» и отечественный «Алюстат». Однако из-за разницы в средней стоимости упаковки гемостатиков продажи в долларах США двух ЛП отличались друг от друга в 107,3 раза. В остальные годы доля продаж в натуральном показателе колебалась от 0 до 9,4%.

Анализ наименований гемостатических ЛП для местного применения с помощью матрицы BCG представлен на рисунке 2.

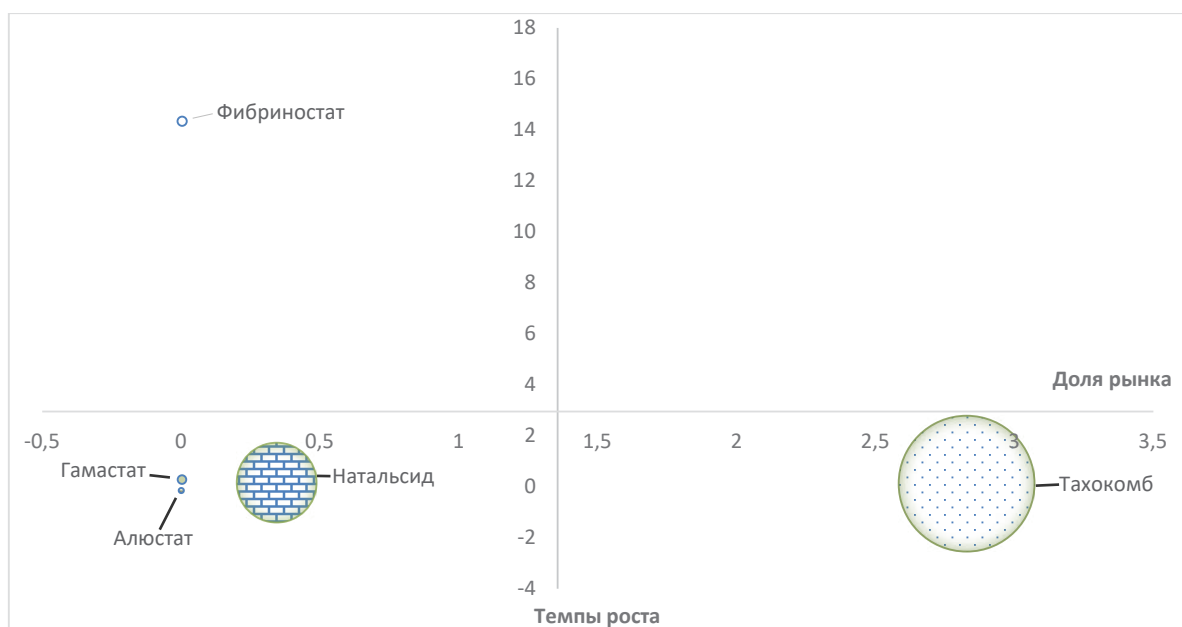


Рисунок 2. – Матрица BCG по наименованиям гемостатических ЛП местного применения

Установлено, что наибольшими объемами продаж и относительно высокой долей рынка обладает ЛП «Тахокомб». Он

находится в квадранте «Дойные коровы», так как обладает относительно низкими темпами роста. ЛП «Фибриностат» на-

ходится в квадранте «Дикие кошки», что связано с его высокими темпами роста и низкой долей рынка. «Гамастат» и «Алюстат» обладают низкими темпами роста и низкой долей рынка, поэтому находятся в квадранте «Собаки». Там же располагается и ЛП «Натальсид», несмотря на относительно высокий объем продаж.

Работа выполнялась в рамках гранта БРФФИ «Наука-М» 2022 (договор № М22М-029).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что в 2011–2021 гг. на фармацевтическом рынке гемостатических ЛП для местного применения Республики Беларусь присутствовало всего 6 торговых наименований. Из них 4 применялись в хирургии («Тахокомб», «Фибриностат», «Гамастат», «Алюфер»), 1 – в стоматологии («Алюстат») и 1 – в проктологии («Натальсид»).

Общий объем продаж в натуральном выражении изученной группы на протяжении 2011–2021 гг. увеличился в 12,5 раза, что может свидетельствовать о росте востребованности гемостатических ЛП для местного применения в медицине.

Самым большим объемом рынка среди всех представителей отличалась гемостатическая губка «Тахокомб» зарубежного производства. Ее средняя стоимость за 2021 год превышала общую стоимость остальных ЛП, применяемых в хирургии, в 4,73 раза, а объем продаж упаковок – в 4,62 раза. По сравнению с данным гемостатиком белорусские ЛП занимают относительно малую долю изучаемого сегмента фармацевтического рынка.

При отсутствии разнообразия эффективных гемостатических ЛП для местного применения на фармацевтическом рынке Республики Беларусь ЛП «Тахокомб» остается единственным востребованным торговым наименованием данной группы, несмотря на высокую среднюю стоимость за упаковку, что свидетельствует о необходимости разработки новых гемостатических ЛП для местного применения в нашей стране, которые смогли бы составить конкуренцию импортной гемостатической губке.

SUMMARY

V. A. Malatok, S. E. Rzheussky ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET ON LOCAL HEMOSTATIC MEDICINES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The world pharmaceutical market of local hemostatic medicines (LM) which are recently more often used by doctors to stop bleedings is characterized by a wide variety of agents. The purpose of this work was to analyze the pharmaceutical market of the given class of medicines in the Republic of Belarus. Based on the information obtained from the Medmarket database and the State Register of Medicines of the Republic of Belarus the matrix Boston Consulting Group (BCG) was compiled and patterns in the development of market segment studied were found. It is established that for the period of 2011–2021 only 6 trade names of medicines of the group studied were present at the pharmaceutical market. It was determined that in 2021 sales of local hemostatic medicines in comparison with 2011 increased by 12,5 times in natural indicators and 2,16 times in money indicators which testifies to the increase in specialists' confidence in the medicines usage for achieving hemostasis. For the period of 2011–2021 the share in US dollars of domestic hemostatic medicines for local administration increased from 0 to 0,7%, and in the package units for the period of 2012–2021 ranged from 0 to 9,4% which greatly differs from 2011 (57,3%). The obtained values can be explained by the fact that in the absence of a variety of Belarusian effective local hemostatic medicines at the pharmaceutical market of the Republic of Belarus, the sponge "Tachocomb" remains the only popular trade name in this group despite its relatively high cost of a package unit.

Keywords: hemostatic agents, local administration, medicines, market analysis, Tachocomb, BCG matrix.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров, С. В. Общая хирургия: учебник / С. В. Петров. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 832 с.

2. Общая хирургия / под ред.: С. И. Емельянова, М. Д. Дибирова, А. В. Федорова. – Москва: Мед. информ. агентство, 2003. – 392 с.

3. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита: Экспресс-изд-во, 2010. – 256 с.

4. «Потенциально спасаемые» раненые – резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах / И. М. Самохвалов [и др.] // Скорая мед. помощь. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 10–17.

5. Пахлеванян, В. Г. Гемостаз в хирургии паренхиматозных органов брюшной полости. Обзор литературы / В. Г. Пахлеванян, С. А. Колесников // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2015. – № 1/2. – С. 50–56.

6. Адашик, В. Г. Методы гемостаза при открытой аденомэктомии / В. Г. Адашик, А. В. Строчкин // Мед. новости. – 2018. – № 7. – С. 3–6.

7. Абзаева, К. А. Современные локальные гемостатики и уникальные представители их нового поколения / К. А. Абзаева, Л. Е. Зеленков // Изв. Акад. наук. Сер. Химическая. – 2015. – № 6. – С. 1233–1239.

8. Medmarket Web [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharm.by/Home/Index>. – Дата доступа: 04.03.2023.

9. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 04.03.2023.

10. Гойко, К. В. Матрица БКГ: понятие, построение и анализ / К. В. Гойко // Акад. пед. идей «Новация». Серия: Студенческий научный вестник. – 2016. – № 10. – С. 147–155.

11. Стратегические решения в менеджменте: преимущества и недостатки матрицы Бостонской консультативной группы (БКГ) / А. П. Винокурова [и др.] // Экономика и управление в XXI веке: тенденции развития. – 2014. – № 14. – С. 33–36.

REFERENCES

1. Petrov SV. General surgery: uchebnik. 4-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2014. 832 s. (In Russ.)

2. Emel'ianov SI, Dibirov MD, Fedorov AV, redaktory. General surgery. Moskva, RF: Med inform agentstvo; 2003. 392 s. (In Russ.)

3. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions.

Chita, RF: Ekspress-izd-vo; 2010. 256 s. (In Russ.)

4. Samokhvalov IM, Goncharov AV, Chirskii VS, Nosov AM, Golovko KP, Badmaev VB i dr. "Potentially rescued" wounded - a reserve for reducing pre-hospital mortality in wounds and injuries. Skoraia med pomoshch'. 2019;20(3):10–7. doi: 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17. (In Russ.)

5. Pakhlevanian VG, Kolesnikov SA. Hemostasis in surgery of parenchymal organs of the abdominal cavity. Literature review. Vestn khirurg gastroenterologii. 2015;(1-2):50–6. (In Russ.)

6. Adashchik VG, Strotskii AV. Methods of hemostasis in open adenomectomy. Med novosti. 2018;(7):3–6. (In Russ.)

7. Abzaeva KA, Zelenkov LE. Modern local hemostatics and unique representatives of their new generation. Izv Akad nauk. Seria Khimicheskaiia. 2015;(6):1233–9. (In Russ.)

8. Medmarket Web [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://pharm.by/Home/Index>. Data dostupa: 04.03.2023. (In Russ.)

9. Registers of the Unitary Enterprise "Center for Expertise and Testing in Healthcare" [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.rceth.by/Refbank>. Data dostupa: 04.03.2023. (In Russ.)

10. Goiko KV. BCG matrix: concept, construction and analysis. Akad ped idei «Novatsiia». Seria: Studencheskii nauchnyi vestnik. 2016;(10):147–55. (In Russ.)

11. Vinokurova AP, Zheksenbaeva AB, Klepandina SA, Mikhailova MM, Sivtseva NV, Kontorusova SS. Strategic Decisions in Management: Advantages and Disadvantages of the Boston Advisory Group (BCG) Matrix. Ekonomika i upravlenie v XXI veke: tendentsii razvitiia. 2014;(14):33–6. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра менеджмента и маркетинга фармации,

тел. +375333104731,

e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com,

Молоток В. А.

Поступила 13.03.2023 г.

Т. А. Дорофеева, В. В. Кугач

РЕГУЛИРОВАНИЕ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республики Беларусь

Целью настоящей работы было определить особенности рекламирования лекарственных препаратов в Республике Беларусь. Объектом исследования было законодательство Республики Беларусь за период 1996–2023 годы в области рекламной деятельности. В работе с применением исторического метода, методов анализа, синтеза и сравнения показано развитие нормативно-правового обеспечения рекламы лекарственных препаратов в Республике Беларусь. Определены общие, специальные и дополнительные требования к рекламе лекарственных препаратов. Показаны порядок согласования рекламы лекарственных препаратов Министерством здравоохранения Республики Беларусь и особенности информирования медицинских и фармацевтических работников представителями производителей лекарственных средств. Установлена этическая направленность рекламного законодательства в сфере продвижения лекарственных препаратов и его нацеленность на защиту интересов участников рынка от недобросовестной конкуренции. Нормативно-правовое регулирование рекламы лекарственных препаратов в Республике Беларусь обеспечивает ее проведение с помощью различных методов и средств, с соблюдением этических норм и гарантией защиты участников рынка от недобросовестной конкуренции.

Ключевые слова: реклама, лекарственный препарат, требование, особенности, Республика Беларусь.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтический рынок относится к наиболее динамично развивающимся рынкам мира. Он характеризуется высоким уровнем конкуренции и острой борьбой за потребителя лекарственных препаратов (ЛП) [1]. В связи с этим использование приемов фармацевтического маркетинга является одним из методов закрепления и усиления позиций на рынке для производителей ЛП, дистрибьюторов и розничных аптечных сетей [2].

Фармацевтический маркетинг характеризуется рядом особенностей, связанных со свойствами ЛП как товаров. В отличие от других товаров повседневного спроса, в решении о приобретении потребителем ЛП могут принимать участие врач при назначении ЛП и фармацевтический работник аптеки при реализации безрецептурных ЛП. При этом необходимо учитывать, что потребитель недостаточно осведомлен о свойствах приобретаемого товара, который наряду с положительным эффектом может иметь и нежелательные реакции. Как правило, ЛП рассматривается потре-

бителем как необходимая, а не желаемая покупка; при выборе товара определяющим фактором является не цена, а его эффективность и безопасность [3]. В связи с этим особую значимость для ЛП приобретает одна из составляющих комплекса маркетинга – продвижение товара, включающее в себя рекламу, стимулирование сбыта продукции, формирование общественного мнения о товаре и личные продажи. В ходе продвижения обеспечивается выход на потребителей ЛП – конечных и промежуточных, до них доводится информация о товаре, формируется положительный образ продукции и ее производителя, осуществляется обратная связь [4].

Как и в других государствах, в Республике Беларусь продвижение фармацевтической продукции осуществляется в том числе путем рекламирования ЛП [5].

Целью настоящего исследования было определить особенности рекламирования ЛП в Республике Беларусь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были норма-

тивные правовые акты Республики Беларусь в области рекламирования ЛП за период 1996–2023 годы. В работе использовали исторический метод, методы анализа, синтеза и сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие требования к рекламе лекарственных препаратов

Так как ЛП являются социально-значимым товаром [6], в целях недопущения распространения недобросовестной рекламы продукции (работ, услуг), в том числе рекламы ЛП, и усиления защиты интересов потребителей в Республике Беларусь осуществляется её государственное регулирование [7, 8]. Ограничения приняты на законодательном уровне: закреплены общие нормы рекламирования товаров, работ и услуг, которым подчиняется реклама ЛП, и специальные, с учетом особенностей данной категории товара.

Настоящие нормы в области рекламирования формировались в государстве и развивались постепенно [9]. Впервые требования к рекламе ЛП были определены Указом Президента Республики Беларусь от 03.06.1996 № 210 «О некоторых вопросах осуществления рекламной деятельности». Указом введены нормы признания рекламы недобросовестной, установлены случаи недопустимости рекламирования товаров (для ЛП – отсутствие их регистрации в Республике Беларусь), контролирующим органом за распространением рекламы определено Министерство торговли [10].

Дальнейшее развитие рекламного законодательства в нашей стране связано с принятием Закона Республики Беларусь от 10.05.2007 № 225-З «О рекламе», который и в настоящее время регулирует вопросы рекламной деятельности.

Закон направлен на обеспечение защиты населения от недобросовестной, недостоверной, неэтичной рекламы, способной причинить вред здоровью и жизни человека или нанести ему материальный ущерб. Законом определены органы, осуществляющие государственное регулирование в области рекламы, и их полномочия, а также общие требования к рекламе, к ее объему, условиям размещения в средствах массовой информации, рекламе с использованием электросвязи, наружной рекла-

ме и рекламе на транспортных средствах, права и обязанности участников продвижения товаров, работ и услуг. Дано определение и критерии отнесения рекламы к ненадлежащей, нарушающей права и охраняемые Законом интересы организаций или граждан и этические нормы. Размещение ненадлежащей рекламы в Республике Беларусь запрещено [7].

В государстве создана система исполнительных органов, осуществляющих контроль за соблюдением законодательства о рекламе, которые призваны защищать интересы юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, физических лиц от недобросовестной конкуренции в сфере рекламных услуг. К ним относятся Министерство антимонопольного регулирования и торговли и местные исполнительные и распорядительные органы, которые в пределах административно-территориальных единиц осуществляют контроль в области рекламы. В случае выявления фактов нарушения правил рекламирования, в том числе медицинских товаров, к виновным лицам на основании Закона могут быть приняты меры административного воздействия. Так, за нарушение законодательства о рекламе, в том числе требований к содержанию рекламы, предусмотрена административная ответственность в виде штрафа, налагаемого на физическое лицо, – от 5 до 10 базовых величин, индивидуального предпринимателя – от 10 до 25 базовых величин, юридическое лицо – от 20 до 50 базовых величин [11].

В Законе строго регламентированы подходы к тексту рекламы, ее согласованию, размещению и распространению.

Специальные требования к рекламе лекарственных препаратов

При подготовке рекламы ЛП, наряду с общими требованиями, должны учитываться специальные требования к рекламе, которые изложены в статье 15 Закона, так как последствия нарушения законодательства о рекламировании медицинских товаров могут быть гораздо серьезнее, чем других товаров. Такие нарушения могут привести не только к нарушению прав субъектов фармацевтического рынка, но и угрожать жизни и здоровью потребителя рекламного продукта [7].

В Республике Беларусь запрещена реклама незарегистрированных в стране ЛП.

Допускается реклама ЛП, осуществляемая в рамках их клинических исследований, проводимых для последующей государственной регистрации, исключительно с целью привлечения к участию в клинических исследованиях добровольцев или пациентов [7].

В отличие от требований к рекламированию других товаров, Законом предусмотрено дополнительное требование для рекламодателя ЛП – согласование рекламы с Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Данное требование не распространяется на рекламу, предназначенную для специалистов здравоохранения – медицинских и фармацевтических работников. Не требует согласования с Министерством здравоохранения реклама ЛП в местах проведения специализированных мероприятий в здравоохранении (выставок, семинаров, конференций) и реклама ЛП в 45 медицинских и фармацевтических печатных изданиях, перечень которых утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь [7, 12].

Таковыми требованиями законодательство ограничивает целевую аудиторию потребителей рекламы ЛП и выбор каналов продвижения данного товара. С одной стороны, в рекламе, потребителем которой является население, допускается представлять только ЛП, включенные в перечень безрецептурной реализации. С другой стороны, рецептурные ЛП могут рекламироваться только для медицинских и фармацевтических работников в местах проведения выставок в здравоохранении, на различных форумах врачей и провизоров и в специализированных печатных изданиях.

Согласно действующему законодательству, реклама ЛП должна содержать информацию о том, что объект рекламирования является ЛП, наименование производителя, рекомендацию о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем). Установлены минимальные нормы озвучивания, появления в кадре, площадь кадра на телевидении [7].

Реклама ЛП не должна содержать утверждения об их лечебном эффекте в отношении заболеваний, которые не поддаются либо тяжело поддаются лечению, информации, обращенной к несовершенно-

летним, о гарантированном эффекте от использования объекта рекламирования, о результатах доклинических и клинических исследований, ссылок на конкретные случаи излечения. Реклама ЛП не должна содержать информации, создающей впечатление об отсутствии необходимости обращения к врачу, утверждения, создающего впечатление у здорового человека о необходимости их применения, указания на возможность использования любых форм материального поощрения, рекомендаций государственных органов об использовании ЛП с целью усиления рекламного эффекта [7].

Изменения и дополнения к правилам рекламирования в Республике Беларусь

Законодательство о рекламе постоянно совершенствуется. Последние изменения в закон «О рекламе» внесены Законом Республики Беларусь от 04.01.2021 № 82-З «Об изменении законов по вопросам рекламы». Изменены общие требования к рекламе: уточнен перечень критериев признания рекламы недостоверной, недобросовестной, неэтичной. Скорректирован понятный аппарат: расширены значения терминов «рекламодатель», «социальная реклама» и других, детализированы полномочия государственных органов по вопросам рекламы, конкретизировано содержание сносок и иной уточняющей информации об объекте рекламирования и требования по их оформлению, уточнены требования к наружной рекламе. Закон дополнен нормой, запрещающей размещение (распространение) рекламы ЛП, изделий медицинского назначения и медицинской техники, биологически активных добавок к пище, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, в детских передачах [7].

Внесены изменения в специальные нормы рекламирования ЛП. Запрещены утверждения в рекламе о безопасности или эффективности ЛП, связанные с его естественным происхождением, сравнения с иными ЛП, способствующие усилению рекламного эффекта [7].

Наряду с дополнительными ограничениями в рекламе ЛП, с июля 2021 г., согласно последним изменениям, внесенным в Закон, не требуется получать согласие Министерства здравоохранения

Республики Беларусь рекламы ЛП, если она относится к наружной рекламе, рекламе на транспортных средствах, в сети Интернет на сайтах медицинских организаций и производителей ЛП, а также рекламы, содержащей только наименование и изображение ЛП, цену, контактные данные производителей (продавцов, поставщиков), обязательную информацию, товарные знаки. Кроме того, в настоящее время не требуется непременно указывать в рекламе ЛП, что информация носит рекламный характер, если она относится к наружной рекламе и (или) рекламе на транспортных средствах [7].

Дополнительные требования к рекламе лекарственных препаратов

Закон «О рекламе» предоставляет возможность Министерству здравоохранения Республики Беларусь по согласованию с Министерством антимонопольного регулирования и торговли расширять и уточнять требования к рекламе ЛП [7].

Дополнительные требования к рекламе ЛП установлены постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.07.2013 № 63 [12]. В постановлении обращается внимание на то, что информация, содержащаяся в рекламе, должна доводиться населению доступным для восприятия образом и языком с указанием, что объект рекламирования имеет медицинские противопоказания и нежелательные реакции. То есть в рекламе ЛП не может быть представлен как уникальный, наиболее безопасный. В рекламе должны отсутствовать анатомические изображения тела человека, органа, измененных патологическим процессом, указания на лечение социально-опасных заболеваний, туберкулеза, ВИЧ, онкологических заболеваний, бессонницы, сахарного диабета и других нарушений обмена веществ [12].

В рекламе должна отсутствовать информация, поощряющая нарушение общепринятых понятий о здоровом образе жизни, рациональном питании, дорожной и сексуальной безопасности, информация об обязательной необходимости использования ЛП, о безопасности объекта рекламирования в связи с его природным, естественным происхождением, отсутствием нежелательных реакций либо информации, которая формирует у потребителя опасения возможности развития заболева-

ния или ухудшения состояния здоровья в случае отказа от объекта рекламирования. Не должна присутствовать информация, создающая впечатление о высокой скорости развития лечебного эффекта. В рекламе ЛП запрещено изображение детей в отношении объекта рекламирования, предназначенного для применения взрослыми, или приобретение которого несовершеннолетними запрещено [12].

Внесено требование об отсутствии в рекламе утверждений, что ЛП может быть использован как продукт питания или косметическое средство, а также информации, способствующей излишнему использованию ЛП, образов и высказываний, не соответствующих информации о ЛП и его общей характеристике или (и) инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу) [12].

В рекламе ЛП обязательно должно быть предупреждение о степени тяжести симптомов заболеваний, при которых применяются ЛП. С другой стороны, реклама ЛП не должна создавать впечатление о возможности использования его при более тяжелых состояниях. Предупреждение об ограничении продолжительности приема ЛП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем), об особенностях его применения при беременности. В рекламе гомеопатических ЛП – указание на то, что ЛП является гомеопатическим [12].

Порядок согласования рекламы лекарственных препаратов Министерством здравоохранения Республики Беларусь

В Республике Беларусь постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 24.09.2021 № 548 «Об административных процедурах, осуществляемых в отношении субъектов хозяйствования» утвержден Единый перечень административных процедур, согласно которому субъекты хозяйствования могут обращаться в государственные органы для решения необходимых вопросов. В постановлении в том числе приводится административная процедура по согласованию рекламы ЛП [13]. Согласно постановлению, органом-регулятором по данной административной процедуре является Министерство здравоохранения Республики Беларусь, уполномоченным органом – республиканское

унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (УП «ЦЭИЗ»). УП «ЦЭИЗ» осуществляет административную процедуру согласования рекламы ЛП на договорной основе (плата за услугу). Заявителем в УП «ЦЭИЗ» представляется пакет документов в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.05.2022 № 42 «Об утверждении регламентов административных процедур в области здравоохранения». Комплект документов, представленный на согласование рекламы, рассматривается специалистами УП «ЦЭИЗ», и при положительном решении по обращению заявителя, УП «ЦЭИЗ» выдает письмо с разрешением рекламирования ЛП в течение одного года [14].

Порядок информирования медицинских и фармацевтических работников о лекарственных средствах (ЛС)

На необходимость регулирования рекламы ЛП и информации о ЛС указывает Закон Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств». Вопросы рекламы и информации в Законе представлены в главе «Информация о лекарственных средствах. Реклама лекарственных препаратов». Статья Закона 29 «Реклама лекарственных препаратов» носит отсылочный характер. В ней указано, что «реклама ЛП осуществляется в соответствии с законодательством «О рекламе». Статьей 28 «Информация о лекарственных средствах» регламентировано, что «информация о ЛП, реализуемых без рецепта врача, предоставляется с помощью средств передачи информации, в том числе указывается в инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах), общих характеристиках ЛП». Статьей также определено, что «размещение информации о ЛП, реализуемых по рецепту врача, допускается только в специализированных печатных изданиях, местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных аналогичных мероприятий, на интернет-ресурсах и в рамках онлайн-мероприятий, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, в инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах), общих характеристиках ЛП» [15].

Порядок информирования работников здравоохранения о ЛС согласно Закону

определяет Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Во исполнение Закона, Министерство здравоохранения в 2015 г. разработало постановление «О порядке и условиях информирования медицинских и фармацевтических работников о лекарственных средствах» (в ред. 2023 г.) [16].

Данным нормативным правовым актом установлены правила информирования медицинских и фармацевтических работников о ЛС представителями производителей ЛС. Определены требования к уровню и профилю образования лиц, осуществляющих информирование. Эти лица должны иметь высшее медицинское и (или) фармацевтическое образование и обладать знаниями в сфере обращения ЛС [16].

Установлен порядок организации информирования работников представителями производителей ЛС. Согласно постановлению, информирование может осуществляться в форме устного выступления с (без) демонстрацией материалов о ЛС при проведении «совещаний, конференций, семинаров, симпозиумов и иных мероприятий», определенных Министерством здравоохранения Республики Беларусь и путем размещения (распространения) информационных материалов в рамках проводимых мероприятий. Допускается предоставление информационных материалов в организации в электронном виде или на бумажном носителе. В организациях здравоохранения ведется учет информирования медицинских и фармацевтических работников о ЛС в специальном журнале по определенной форме [16].

Данный нормативный правовой акт упорядочил деятельность представителей по информированию работников организаций здравоохранения. До принятия данного постановления действия представителя порой носили хаотичный характер. Например, представитель мог посещать врача в то время, когда он ведет прием пациентов, что отвлекало медицинского работника и вызывало вполне справедливое недовольство со стороны пациентов, ждущих приема врача.

Кроме того, постановление запрещает представителям производителей ЛС распространять на возмездной или безвозмездной основе образцы ЛС, бланки рецептов врача с напечатанным торговым

наименованием ЛП или содержащие информацию рекламного характера о ЛС, а также «проводить любые акции, направленные на установление заинтересованности работников в назначении или реализации пациентам ЛП».

С целью предотвращения предоставления недостоверной информации о составе, свойствах ЛС определены требования к информационным материалам, распространяемым представителями: информация о ЛП должна соответствовать сведениям, приведенным в инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладыше), общей характеристике ЛП, другим сведениям, указанным в регистрационном досье ЛП [16].

Особенностью продвижения ЛП является частая ссылка в рекламных и информационных материалах на новизну продукта. Министерство здравоохранения Республики Беларусь ограничило возможность применения представителями термина «новый» относительно ЛП периодом до 3 лет после государственной регистрации в Республике Беларусь [16].

Информация не должна подрывать репутацию производителей ЛП. При характеристике ЛП в информационных материалах не допускается использование дискредитирующей сравнительной информации в отношении других ЛП. Допускается сравнительная характеристика воспроизведенного ЛП только относительно доказательства его эквивалентности оригинальному [16].

С целью доведения до работников организации здравоохранения достоверной информации представители должны точно воспроизводить цитаты, таблицы и другие иллюстративные материалы, взятые из научных изданий. Если при информировании работников организаций здравоохранения представители сообщают об эффектах ЛП по результатам доклинических (неклинических) исследований, то данное утверждение должно иметь четкое указание, «что полученные в ходе данных исследований эффекты (действия) ЛП не изучались и не воспроизводились на пациентах» [16].

Способы рекламирования лекарственных препаратов

Процесс рекламирования ЛП предполагает определенные расходы рекламодателя на производство текста рекламы, ее

стилистическое оформление, согласование рекламы и на ее размещение. Однако без продуманной политики продвижения ЛП сложно получить хороший финансовый результат от рекламной деятельности. Поэтому, несмотря на значительные расходы, предприятия-производители ЛП Республики Беларусь, официальные дистрибьюторы зарубежных производителей, аптечные организации, занимающиеся оптовой и розничной реализацией ЛП, проводят в рамках белорусского законодательства о рекламе многогранную работу по информационному воздействию на потребителя путем распространения рекламных материалов о номенклатуре предприятия-производителя: иллюстрированных рекламных проспектов, брошюр, каталогов продукции. Производители ЛП и дистрибьюторы широко применяют рекламу в средствах массовой информации: в печатных изданиях, на телевидении, в радиопередачах, в глобальной компьютерной сети Интернет. Для продвижения фармацевтической продукции используют фильмы о работе фармацевтических и аптечных организаций, информационные стенды, распространяют сувенирную продукцию. Получила распространение реклама ЛП на транспорте, рекламных щитах на улицах городов, указателях размещения аптек [4, 9].

В Республике Беларусь разработаны Правила медицинской этики и деонтологии, в которых изложены основные принципы поведения медицинских, фармацевтических работников, их взаимодействия с пациентами, коллегами, представителями государственных органов [17]. Представители производителей ЛС при продвижении ЛП должны соблюдать нормы «Кодекса маркетинговой практики», разработанного Ассоциацией международных фармацевтических производителей в Республике Беларусь, рекомендованного Министерством здравоохранения Республики Беларусь. В Кодексе прописаны стандарты продвижения ЛП, основные задачи и принципы профессиональной этики представителей производителей ЛС [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Беларусь разработана система нормативных правовых актов по регулированию рекламы ЛП. Рекламиро-

вание возможно только ЛП, зарегистрированных в Республике Беларусь. В государстве создана система исполнительных органов, осуществляющих контроль за соблюдением рекламного законодательства. Установлен порядок согласования рекламы ЛП Министерством здравоохранения. Определены порядок и условия информирования о ЛП медицинских и фармацевтических работников. Этические вопросы продвижения ЛП регулируются Правилами медицинской этики и деонтологии, утвержденными Министерством здравоохранения, и Кодексом маркетинговой практики, разработанным Ассоциацией международных фармацевтических производителей в Республике Беларусь. Нормативно-правовое регулирование рекламы нацелено на создание условий для рекламирования ЛП с применением различных методов и средств, соблюдение в процессе продвижения ЛП этических норм и защиту участников рынка от недобросовестной конкуренции.

SUMMARY

T. A. Dorofeeva, V. V. Kuhach
REGULATION OF MEDICINES
ADVERTISING IN THE REPUBLIC
OF BELARUS

The purpose of this work was to determine the features of advertising medicines in the Republic of Belarus. The object of the study was the legislative acts of the Republic of Belarus for the period of 1996–2023 in the field of advertising. Development of regulatory and legislative support for medicines advertising in the Republic of Belarus is shown in the work using the historical method and methods of analysis, synthesis and comparison. General, special and additional requirements for medicinal products advertising are defined. The procedure for coordination of medicinal products advertising by the Ministry of Health of the Republic of Belarus and the features of informing medical and pharmaceutical staff by the representatives of medicines manufacturers are shown. Ethical orientation of advertising legislation in the field of medicines promotion and its focus on the protection of interests of market participants from unfair competition has been stated. Standard and legislative regulation of medicines advertising in the Republic of Belarus ensures its implementation using

various methods and resources in compliance with ethical standards and a protection guarantee of market participants from unfair competition.

Keywords: advertising, medicinal product, requirement, features, the Republic of Belarus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасов, Ю. В. Особенности современного фармацевтического продвижения [Электронный ресурс] / Ю. В. Тарасов // Современные исследования социальных проблем (электрон. науч. журн.). – 2013. – № 12.

2. Кузьмина, П. В. Принципы маркетингового продвижения медицинских препаратов на фармацевтическом рынке / П. В. Кузьмина // Молодой учёный. – 2019. – № 25. – С. 248–250.

3. Кириллова, Т. К. Особенности фармацевтического маркетинга / Т. К. Кириллова, Ю. А. Яковсон // Вестн. Алтайской акад. экономики и права. – 2018. – № 6. – С. 83–90.

4. Лошкарева, М. В. Маркетинговое продвижение товара [Электронный ресурс] / М. В. Лошкарева. – Режим доступа: https://spravochnick.ru/marketing/prodvizhenie_produkcii_marketingovye_kommunikacii/marketingovoe_prodvizhenie_tovara/. – Дата доступа: 20.02.2023.

5. Аналитика фармрынка Беларуси: эксклюзивные данные об аудитории и оценка эффективности рекламных площадок [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://belretail.by/news/analitika-farmryinka-belarusi>. – Дата доступа: 27.02.2023.

6. Лин, А. А. Фармацевтический рынок: реклама лекарственных препаратов / А. А. Лин, Б. И. Соколов, А. С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2015. – № 2. – С. 311–316.

7. О рекламе [Электронный ресурс]: Закон Респ. Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-3 : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь от 4 янв. 2021 г. № 82-3. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=h10700225>. – Дата доступа: 27.02.2023.

8. О мерах по реализации Закона Республики Беларусь «Об изменении законов по вопросам рекламы» [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 7 июля 2021 г., № 395. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=c22100395>. – Дата доступа: 27.02.2023.

9. Кугач, А. А. История печатной рекламы медицинской продукции / А. А. Кугач // 12-я международная научно-практическая конференция по истории медицины и фармации: сб. материалов / редкол.: Э. А. Вальчук (отв. ред.)

[и др.]. – Гродно: Гродненский гос. мед. ун-т, 2012. – С. 134–137.

10. О некоторых вопросах осуществления рекламной деятельности [Электронный ресурс]: Указ Президента Респ. Беларусь, 3 июня 1996 г., № 210. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=P39600210>. – Дата доступа: 01.03.2023.

11. Кодекс Республики Беларусь «Об административных правонарушениях» [Электронный ресурс]: 6 янв. 2021 г., № 91-3 : принят Палатой представителей 18 дек. 2020 г. : одобр. Советом Респ. 18 дек. 2020 г. : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь от 9 дек. 2022 г. № 226-3. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=hk2100091>. – Дата доступа: 20.02.2023.

12. О реализации Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-3 «О рекламе» [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 23 июля 2013 г., № 63. – Режим доступа: <https://bii.by/tx.dl1?d=265941&f=%B9+63+%EE%F2+23+07+2013#f>. – Дата доступа: 27.02.2023.

13. Об административных процедурах, осуществляемых в отношении субъектов хозяйствования [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 24 сент. 2021 г., № 548 : с изм. и доп. : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 2 мая 2023 г., № 292. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=c22100548>. – Дата доступа: 03.03.2023.

14. Об утверждении регламентов административных процедур в области здравоохранения [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 12 мая 2022 г., № 42. – Режим доступа: https://etalonline.by/document/?regnum=w22239228&q_id=. – Дата доступа: 03.03.2023.

15. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Закон Респ. Беларусь от 20 июля 2006 № 161-3 : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь от 14 окт. 2022 г. № 213-3. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=N10600161>. – Дата доступа: 01.03.2023.

16. О порядке и условиях информирования медицинских и фармацевтических работников о лекарственных средствах [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 17 апр. 2015 г., № 44 : с изм. и доп. : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 11 апр. 2023 г., № 51. – Режим доступа: <https://bii.by/tx.dl1?d=302063&f=%B9+44+%EE%F2+17+04+2015#f>. – Дата доступа: 01.03.2023.

17. О правилах медицинской этики и деонтологии [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь,

7 авг. 2018 г., № 64. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833531&p1=1>. – Дата доступа: 20.02.2023.

18. Кодекс практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (АМФП) [Электронный ресурс] : принят в 2006 г. : настоящая ред. утверждена Общ. собр. АМФП 19 дек. 2018 г. – Режим доступа: https://baipm.com/images/pdf/Kodeks_2018_A5_rus.pdf. – Дата доступа: 20.02.2023.

REFERENCES

1. Tarasov IuV. Features of modern pharmaceutical promotion [Elektronnyi resurs]. Sovremennye issledovaniia sotsial'nykh problem (elektron nauch zhurn). 2013;(12). doi: 10.12731/2218-7405-2013-12-1. (In Russ.)

2. Kuz'minova PV. Principles of marketing promotion of medicines in the pharmaceutical market. Molodoi uchenyi. 2019;(25):248–50. (In Russ.)

3. Kirillova TK, Iakobson IuA. Features of pharmaceutical marketing. Vestn Altaiskoi akad ekonomiki i prava. 2018;(6):83–90. (In Russ.)

4. Loshkareva MV. Marketing promotion of goods [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://spravochnik.ru/marketing/prodvizhenie_produkcii_marketingovye_kommunikacii/marketingovoe_prodvizhenie_tovara/. Data dostupa: 20.02.2023. (In Russ.)

5. Analytics of the pharmaceutical market in Belarus: exclusive data on the audience and evaluation of the effectiveness of advertising platforms [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://belretail.by/news/analitika-farmryinka-belarusi>. Data dostupa: 27.02.2023 (In Russ.)

6. Lin AA, Sokolov BI, Orlov AS. Pharmaceutical market: drug advertising. Problemy sovremennoi ekonomiki. 2015;(2):311–6. (In Russ.)

7. About advertising [Elektronnyi resurs] : Zakon Resp Belarus' ot 10 maia 2007 g № 225-Z : s izm i dop : Zakon Resp Belarus' ot 4 ianv 2021 g № 82-Z. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=h10700225>. Data dostupa: 27.02.2023. (In Russ.)

8. On measures to implement the Law of the Republic of Belarus "On amendments to laws on advertising issues" [Elektronnyi resurs] : postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 7 ii-ulia 2021 g, № 395. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=c22100395>. Data dostupa: 27.02.2023. (In Russ.)

9. Kuhach AA. History of print advertising for medical products. V: Val'chuk EA, Ivanova VI, Svetlovich TG, Sosonkina VF, Tishchenko EM, Filoniuk VA, redaktory. 12-ia mezhdunarodnaia nauchno-prakticheskaiia konferentsiia po istorii meditsiny i farmatsii: sb materialov. Grodno, RB: Grodnenskiy gos med un-t, 2012. s. 134–7. (In Russ.)

10. On some issues of advertising activities [Elektronnyi resurs] : Ukaz Prezidenta Resp Belarus', 3 iyunia 1996 g, № 210. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=P39600210>. Data dostupa: 01.03.2023. (In Russ.)

11. Code of the Republic of Belarus "On Administrative Offenses" [Elektronnyi resurs] : 6 ianv 2021 g, № 91-Z : priniat Palatoi predstavitelei 18 dek 2020 g : odobr Sovetom Resp 18 dek 2020 g : s izm i dop : Zakon Resp Belarus' ot 9 dek 2022 g № 226-Z. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=hk2100091>. Data dostupa: 20.02.2023. (In Russ.)

12. On the implementation of the Law of the Republic of Belarus dated May 10, 2007 No. 225-Z "On Advertising" [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 23 iulia 2013 g, № 63. Rezhim dostupa: <https://bii.by/tx.dll?d=265941&f=%B9+63+%EE%F2+23+07+2013#f>. Data dostupa: 27.02.2023. (In Russ.)

13. On administrative procedures carried out in relation to business entities [Elektronnyi resurs] : postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 24 sent 2021 g, № 548 : s izm i dop : postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 2 maia 2023 g, № 292. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=c22100548>. Data dostupa: 03.03.2023. (In Russ.)

14. On approval of regulations on administrative procedures in the field of healthcare [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 12 maia 2022 g, № 42. Rezhim dostupa: https://etalonline.by/document/?regnum=w22239228&q_id=. Data dostupa: 03.03.2023. (In Russ.)

15. On the circulation of medicines [Elektronnyi resurs] : Zakon Resp Belarus' ot 20 iulia 2006

№ 161-Z : s izm i dop : Zakon Resp Belarus' ot 14 okt 2022 g № 213-Z. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161>. Data dostupa: 01.03.2023. (In Russ.)

16. On the procedure and conditions for informing medical and pharmaceutical workers about medicines [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 17 apr 2015 g, № 44 : s izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 11 apr 2023 g, № 51. Rezhim dostupa: <https://bii.by/tx.dll?d=302063&f=%B9+44+%EE%F2+17+04+2015#f>. Data dostupa: 01.03.2023. (In Russ.)

17. On the rules of medical ethics and deontology [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 7 avg 2018 g, № 64. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833531&p1=1>. Data dostupa: 20.02.2023. (In Russ.)

18. Code of Practice of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers (AMFP) [Elektronnyi resurs] : priniat v 2006 g. : nastoiashchaia red utverzhdena Obschch sobr AMFP 19 dek 2018 g. Rezhim dostupa: https://baipm.com/images/pdf/Kodeks_2018_A5_rus.pdf. Data dostupa: 20.02.2023. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики

фармации с курсом ФПК и ПК,

тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,

Дорофеева Т. А.

Поступила 10.03.2023 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.32:615.01]:543.544

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.1.33>А. А. Романюк¹, Д. В. Моисеев²

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТРАЦЕНПРОИЗВОДНЫХ ЖОСТЕРА СЛАБИТЕЛЬНОГО ПЛОДОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

²ООО «Компания «ДЕКО», г. Москва, Российская Федерация

Статья посвящена разработке и валидации методики количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Изучено влияние на экстракцию биологически активных веществ жостера слабительного плодов природы экстрагента, температуры и продолжительности экстракции, соотношения массы сырья и объема экстрагента, а также измельченности растительного сырья. Определено, что экстракцию гликозидов антраценпроизводных жостера слабительного плодов целесообразно проводить спиртом этиловым 50% в течение 30 минут на водяной бане при соотношении массы сырья и объема экстрагента 1 : 50.

В ходе исследования установлены оптимальные условия хроматографического определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов. Хроматографический анализ осуществляется с помощью обращенно-фазовой колонки Zorbax SB-C18 (4,6 × 250 мм, 5 мкм), температура которой составляет 50 °С. Подвижная фаза состоит из ацетонитрила и воды высокоочищенной, доведенной кислотой ортофосфорной до значения рН 2. Используется градиентный режим элюирования подвижной фазы, скорость которой составляет 1 мл/мин.

Разработанная методика количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов валидирована по специфичности, линейности, правильности, точности, робастности. Определена стабильность раствора стандартного образца глюкофрангулина А и полученного экстракта.

Ключевые слова: жостера слабительного плоды, антраценпроизводные, высокоэффективная жидкостная хроматография, глюкофрангулин А, франгулин А.

ВВЕДЕНИЕ

Жостер слабительный (*Rhamnus cathartica* L.) является кустарником семейства крушиновых (*Rhamnaceae*), произрастающим в Европейской части СНГ, главным образом в Западной Сибири, Казахстане и на Кавказе. Плоды растения используют как слабительные средства, поскольку их химический состав представлен антраценпроизводными, по которым проводится контроль качества лекарственного растительного сырья [1].

В фармакопейной статье на жостера слабительного плоды Государственной фармакопеи Республики Беларусь отсутствует раздел «Количественное определение» [2].

В Государственной фармакопее Российской Федерации для проведения стандартизации жостера слабительного плодов предложена спектрофотометрическая методика количественного определения антраценпроизводных. Данной методикой определяют сумму антраценпроизводных, что является, на наш взгляд, ее недостатком, поскольку основной фармакологический эффект (слабительный) связан с действием только гликозидов антраценпроизводных. Помимо этого, спектрофотометрическая методика является продолжительной, а также недостаточно специфичной и точной [3].

Цель данного исследования – разработать и валидировать методику количе-

ственного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республике Беларусь и Российской Федерации жостера слабительного плоды не выпускаются в виде лекарственного растительного сырья, поэтому объектом исследования являлись три серии биологически активной добавки жостера слабительного плодов производителя ООО «Русские корни» (серия 01102018, 20082018, 21012019).

Исследование проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 («Agilent Technologies», США) в комплекте с системой подачи и дегазации на четыре растворителя G1311A, диодно-матричным детектором G1315B, термостатом колонок G1316A, а также устройством для автоматического ввода образцов G1313A. Сбор данных, обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью программы Agilent ChemStation for LC 3D.

Работу выполняли на хроматографической колонке Zorbax SB-C18 (4,6 × 250 мм, 5 мкм, «Agilent Technologies», США). Для приготовления подвижной фазы применяли ацетонитрил для жидкостной хроматографии, воду высокоочищенную, а также кислоту ортофосфорную. Хроматографирование осуществляли в градиентном режиме элюирования подвижной фазы. Скорость подвижной фазы составляла 1,0 мл/мин, а температура колонки – 50 °С. Детектирование проводили при длине волны 435 нм.

При валидации разработанной нами методики количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов определяли параметры специфичности, линейности, правильности, точности и робастности. Помимо этого, изучали стабильность растворов стандартного образца глюкофрангулина А и полученных экстрактов [4–7].

При проведении исследований использовали мерную посуду класса А.

В работе использовали стандартные образцы антраценпроизводных: глюкофрангулин А (CAS [21133-53-9], «Phytolab», Германия), франгулин А (CAS [521-62-0], «Carl Roth», Германия), эмодин (CAS [518-82-1], «Cayman Chemical», США).

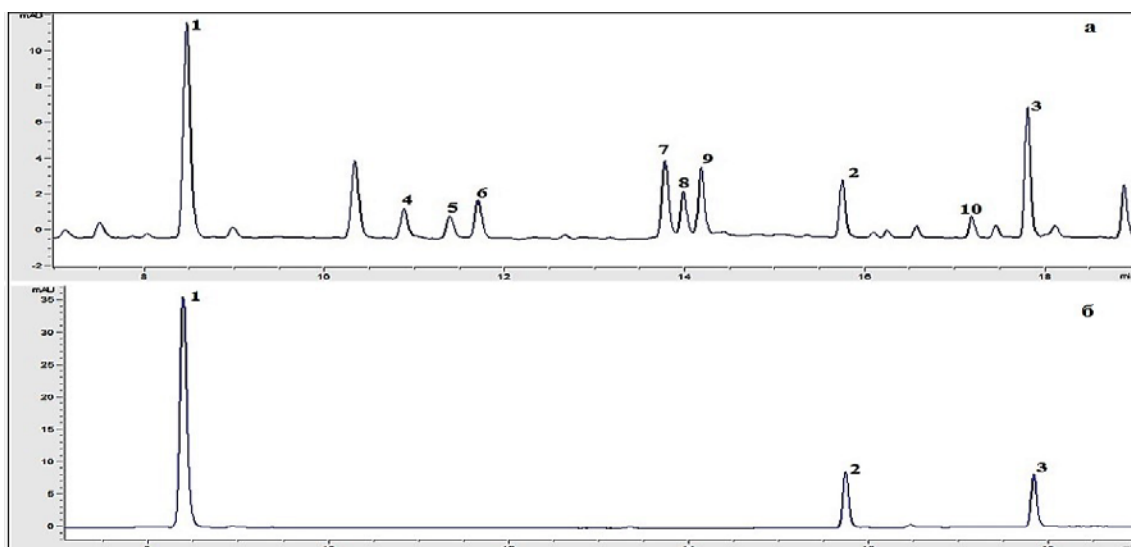
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования методом ВЭЖХ изучен компонентный состав антраценпроизводных жостера слабительного плодов. Ранее нами в спиртовом извлечении из жостера слабительного плодов были идентифицированы антраценпроизводные франгулин А и эмодин [8]. Помимо этого, после сравнения времени удерживания, а также спектральных характеристик исследуемого пика и пика раствора стандартного образца, идентифицирован глюкофрангулин А. Хроматограмма экстракта из жостера слабительного плодов, а также хроматограмма смеси растворов стандартных образцов представлены на рисунке 1. Спектры поглощения в ультрафиолетовой области антраценпроизводных показаны на рисунке 2.

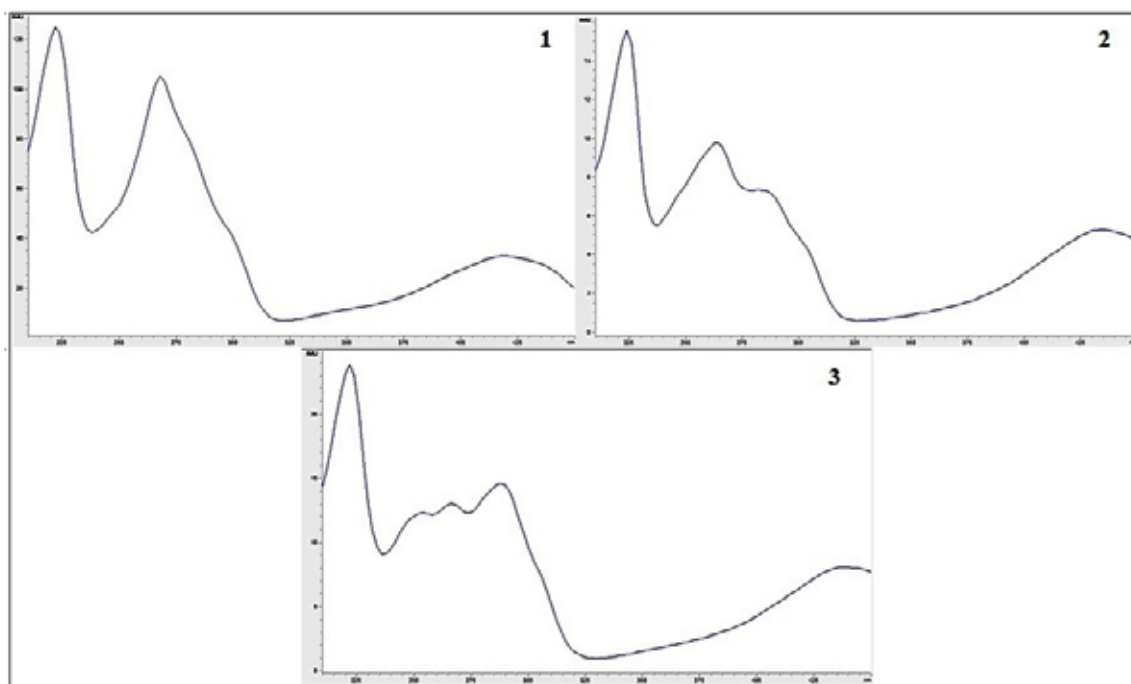
Вещества, которые соответствуют хроматографическим пикам 4–10, согласно спектральным характеристикам и с учетом порядка выхода из колонки раньше агликонов антраценпроизводных, отнесены к антрагликозидам. Таким образом, при количественном определении учитываются хроматографические пики 1, 2 и 4–10.

В методике количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов Государственной фармакопеи Российской Федерации определяется сумма антраценпроизводных в пересчете на франгулин А [3]. Однако нами определено, что доминирующим антраценпроизводным жостера слабительного плодов является глюкофрангулин А, поэтому при разработке аналитической методики пересчет количественного содержания антраценпроизводных проводили на глюкофрангулин А.

На втором этапе исследования подобраны условия хроматографического определения. Установлено, что антраценпроизводные обладают различными сорбционными свойствами, поэтому при использовании изократического элюирования подвижной фазы наблюдается недостаточное разделение их хроматографических пиков. В связи с этим разделение антраценпроизводных жостера слабительного плодов целесообразно проводить в градиентном режиме элюирования подвижной фазы. Подобран профиль градиента подвижной фазы, приведенный в таблице 1.



1 – глюкофрангулин А, 2 – франгулин А, 3 – эмодин, 4–10 – антрагликозиды
 Рисунок 1. – Хроматограмма извлечения из жостера слабительного плодов (а)
 и хроматограмма смеси растворов стандартных образцов антраценпроизводных (б)
 при длине волны 435 нм



1 – глюкофрангулин А, 2 – франгулин А, 3 – эмодин
 Рисунок 2. – Спектры поглощения в ультрафиолетовой области
 антраценпроизводных жостера слабительного плодов

Таблица 1. – Профиль градиента подвижной фазы при определении
 антраценпроизводных жостера слабительного плодов

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	80	20
10	60	40
15	20	80
20	0	100

Изучали влияние значения рН подвижной фазы в диапазоне 1,5–3 на разделение хроматографических пиков определяемых веществ. Установлено, что использование подвижной фазы со значением рН 2 является наиболее оптимальным для разделения. Таким образом, подвижная фаза А – это вода высокоочищенная, доведенная кислотой ортофосфорной до значения рН 2, а подвижная фаза В – ацетонитрил.

Хроматографическое разделение антраценпроизводных жостера слабительного плодов осуществляется за 20 минут.

Также было установлено, что при температуре колонки 40 °С не достигается достаточное разделение хроматографических пиков определяемых веществ, поэтому определение проводили при температуре колонки 50 °С. Скорость потока подвижной фазы составляла 1 мл/мин, объем вводимой пробы – 10 мкл.

При использовании данных условий хроматографического определения наблюдается достаточное разделение хроматографических пиков определяемых веществ ($R_s > 1,5$), поэтому их использовали в дальнейших исследованиях.

Детектирование проводили при длинах волн 270 нм, 360 нм, 380 нм, 435 нм

и 515 нм. В результате было установлено, что наиболее избирательным является значение длины волны детектирования 435 нм, поскольку при этом значении на хроматограмме наблюдается меньшее количество примесей.

Важным этапом при разработке методики количественного определения биологически активных веществ лекарственного растительного сырья является определение оптимальных условий их экстракции. Для этого изучено влияние на полноту экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов природы экстрагента, измельченности растительного сырья, температуры и продолжительности экстракции, а также соотношения массы сырья и объема экстрагента.

Для подбора оптимальных условий экстракции гликозидов антраценпроизводных жостера слабительного плодов изучена зависимость ее полноты от природы экстрагента. Для этого измельченное сырье подвергали экстрагированию водно-спиртовыми смесями с шагом 10%. Результаты определения полноты экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов в зависимости от объемной доли спирта этилового представлены на рисунке 3.

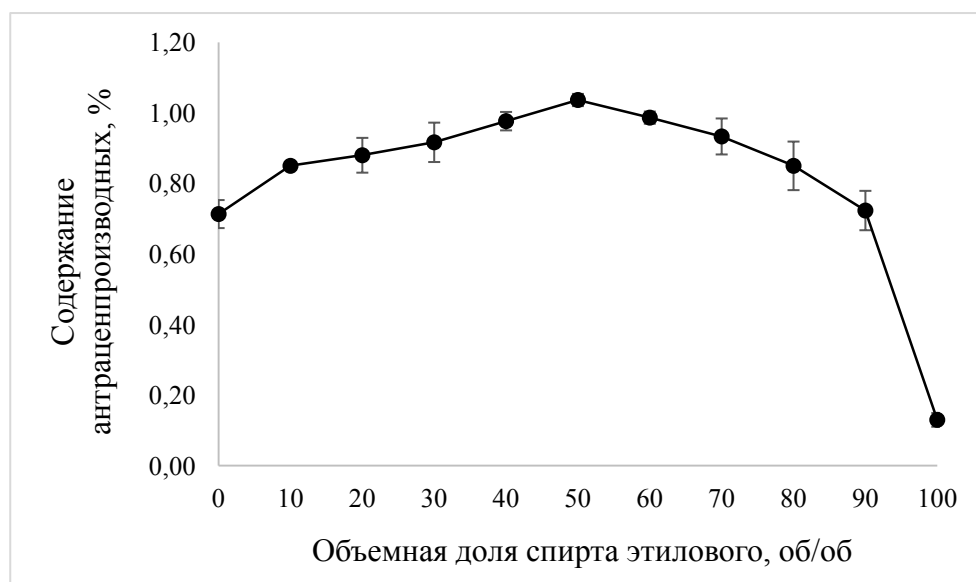


Рисунок 3. – Зависимость полноты экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов от объемной доли спирта этилового ($n = 3$, $P = 95\%$)

Поскольку максимальная экстракция антраценпроизводных из жостера слабительного плодов достигается при применении в качестве экстрагента спирта эти-

лового 50%, его использовали в последующих исследованиях.

Также определено влияние температуры водяной бани (температуры экстрак-

ции) на полноту высвобождения действующих веществ жостера слабительного плодов, что представлено на рисунке 4.

Установлено, что максимальная экстракция антраценпроизводных жостера слабительного плодов наблюдается при

использовании кипящей водяной бани.

Далее изучено влияние продолжительности экстракции на степень высвобождения действующих веществ из жостера слабительного плодов. Результаты определения представлены на рисунке 5.

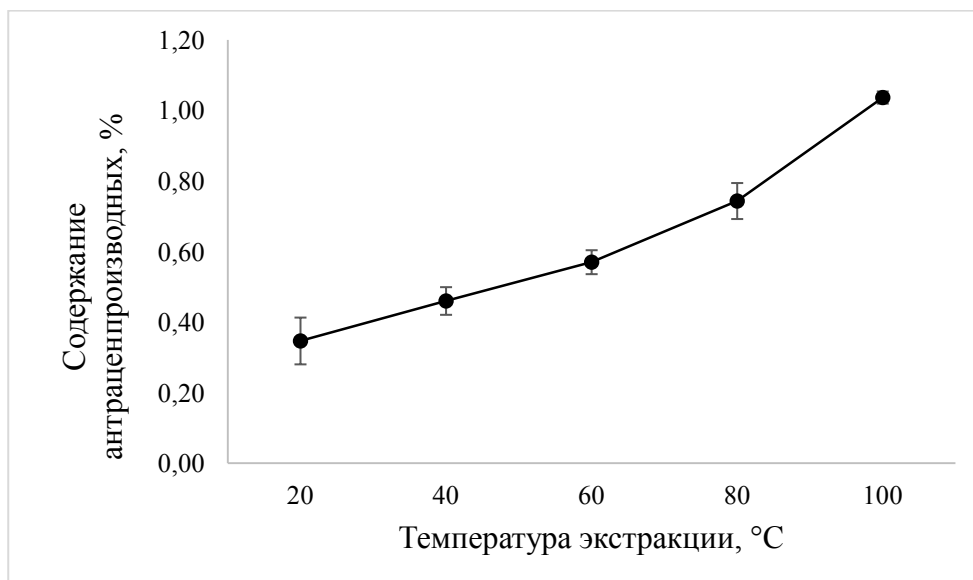


Рисунок 4. – Зависимость полноты экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов от температуры экстракции (n = 3, P = 95%)

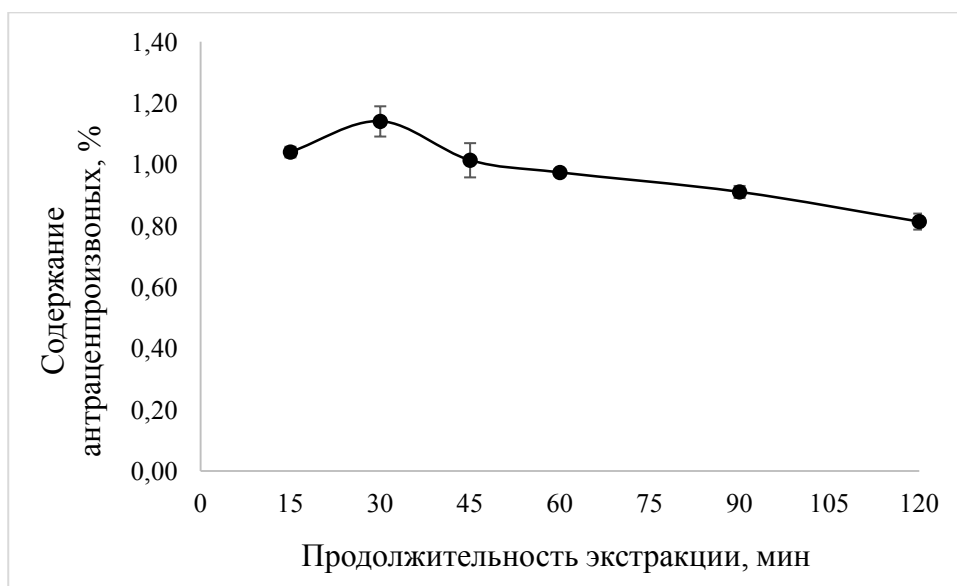


Рисунок 5. – Зависимость полноты экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов от продолжительности экстракции (n = 3, P = 95%)

Таким образом, выявлено, что оптимальная продолжительность экстракции составляет 30 минут.

Еще одним фактором, влияющим на степень экстракции, является соотноше-

ние массы растительного сырья и объема экстрагента, поскольку его оптимальное значение обеспечивает разность концентраций в сырье и экстрагенте, что является движущей силой процесса экстракции.

Результаты определения оптимального соотношения массы сырья и объема экстрагента представлены на рисунке 6.

Как видно из рисунка 6, соотношение массы сырья и объема экстрагента 1 : 50 является наиболее оптимальным с позиции полноты экстракции.

Важным фактором, который влияет на извлечение биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, является степень его измель-

ченности. При использовании крупных частиц сырья поверхность раздела фаз и степень экстракции будут меньше, чем при использовании более мелких частиц. Однако при слишком тонком измельчении могут разрушаться перегородки растительных клеток, что может приводить к вымыванию сопутствующих веществ, которые загрязняют извлечение. Также при этом действующие вещества могут разрушаться [9].

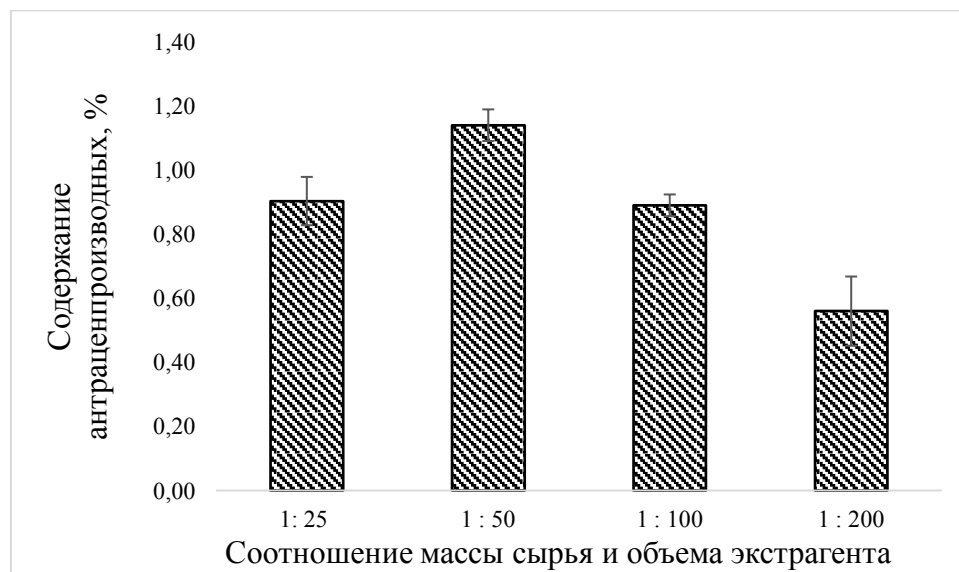


Рисунок 6. – Зависимость полноты экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов от соотношения массы сырья и объема экстрагента (n = 3, P = 95%)

Для изучения влияния данного фактора растительное сырье жостера слабительного различной степени измельченности подвергали экстракции в установленных ранее условиях. Результаты представлены на рисунке 7.

Таким образом, использование растительного сырья измельченностью 250 мкм приводит к наибольшей экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов.

При валидации разработанной нами методики количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов определяли параметры специфичности, линейности, правильности, точности и робастности. Помимо этого, изучали стабильность растворов стандартного образца глюкофрангулина А и полученных экстрактов [5–8].

Для подтверждения специфичности разработанной методики использовали со-

впадение времен удерживания и спектров поглощения пиков глюкофрангулина А и франгулина А на хроматограммах растворов их стандартных образцов и испытуемых образцов лекарственного растительного сырья. При этом на хроматограмме растворителя пики отсутствовали. Также использовали параметр спектральной чистоты пиков в лекарственном растительном сырье (не менее 98%) и коэффициент разрешения пика глюкофрангулина А от других пиков ($R_s > 2,0$). Эффективность разделения по пику глюкофрангулина А и франгулина А составляет более 10 тысяч теоретических тарелок, коэффициенты асимметрии – около 0,86 и 0,87.

Оценку линейности методики проводили после трехкратного построения градуировочного графика в диапазоне концентраций раствора глюкофрангулина А 7,8–1000 мкг/мл (рисунок 8).



Рисунок 7. – Зависимость полноты экстракции антраценпроизводных жостера слабительного плодов от измельченности лекарственного растительного сырья (n = 3, P = 95%)

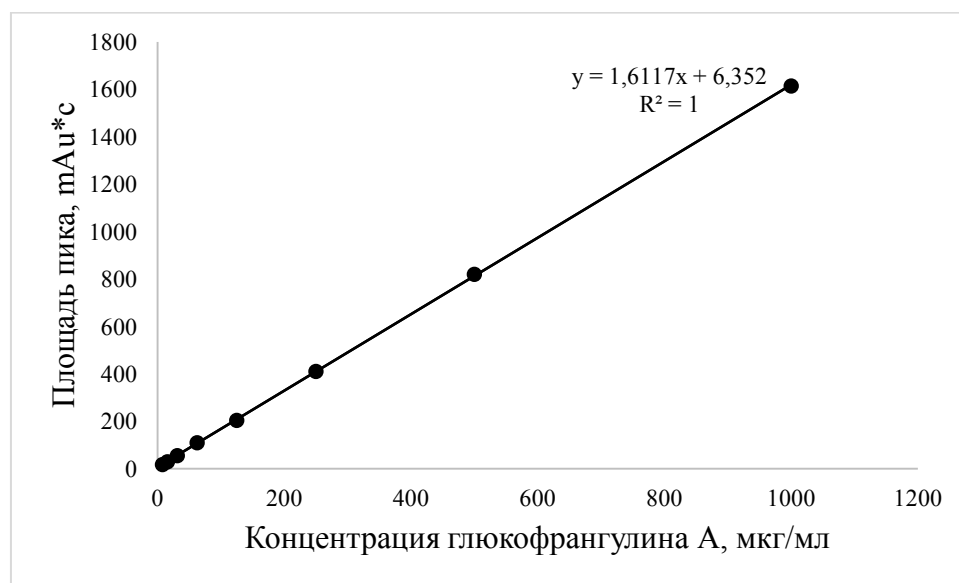


Рисунок 8. – Градуировочный график зависимости аналитического сигнала (площадь пика) от концентрации глюкофрангулина А (n = 3, P = 95%)

Как видно из рисунка 8, линейность разработанной методики является удовлетворительной. Коэффициент корреляции в уравнении линейной регрессии составляет 1,000 (критерий приемлемости – не менее 0,999).

Для подтверждения правильности разработанной методики проводили серию анализов испытуемых растворов с использованием метода стандартных добавок. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 2.

Установлено, что методика обладает удовлетворительной правильностью, поскольку открываемость находится в диапазоне критерия приемлемости (90–110%). При этом в случае добавления стандартного образца глюкофрангулина А к испытуемому раствору наблюдается увеличение площади соответствующего ему хроматографического пика, а площадь остальных пиков остается неизменной.

Таблица 2. – Результаты определения правильности методики (n = 3, P = 95%)

Исходная концентрация антраценпроизводных (мкг/мл)	Добавлено глюкофрангулина А (мкг/мл)	Обнаружено суммы антраценпроизводных (мкг/мл)	Открываемость, %	Относительное стандартное отклонение (RSD, %)
105,7	150,0	263,0	102,8	0,5
105,7	100,0	221,0	101,1	2,6
105,7	50,0	155,2	99,7	3,4

Для определения точности аналитической методики использовали параметры сходимости и внутрилабораторной воспроизводимости. Сходимость методики устанавливали, многократно ее повторяя на одном сырье одним и тем же аналитиком в один и тот же день (n = 9, P = 95%).

Относительное стандартное отклонение при этом (3,7%) не превышает предельного значения критерия приемлемости (5,0%).

В ходе изучения внутрилабораторной воспроизводимости оценивали результаты анализов, которые проводили два аналитика в разные дни, что представлено в таблице 3.

Таблица 3. – Результаты определения внутрилабораторной воспроизводимости методики (n = 3, P = 95%)

Аналитик	День 1	День 2
1	RSD = 1,5%	RSD = 1,7%
2	RSD = 0,8%	RSD = 0,7%

Таким образом, максимальное относительное стандартное отклонение составляет 1,7%, поэтому аналитическая методика является точной (критерий приемлемости – не более 5,0%).

Робастность методики изучали в условиях проведения анализов при изменении температуры колонки (50 ± 3 °С) и наклона градиента ($\pm 2\%$). Значения площадей пиков, полученные при хроматографировании испытуемого раствора в заданных измененных условиях, отличаются от исходных не более чем на 4,5%, что не превышает критерия приемлемости (5,0%).

Для определения стабильности раствора стандартного образца глюкофрангулина А и полученного экстракта сравнивали площади пиков антраценпроизводных через равные промежутки времени при хранении в течение 24 часов при комнатной температуре. В результате установлена их стабильность в течение данного времени, поскольку уменьшение содержания анализируемых веществ составляет не более 2,7% (критерий приемлемости – не более 5,0%).

Таким образом, нами предлагается следующая методика количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов: 1,000 г испытуемого сырья (250 мкм) помещают в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 100 мл и прибавляют 50,0 мл спирта этилового 50%. Взвешивают с точностью до 0,01 г, нагрева-

ют на водяной бане с обратным холодильником при температуре 100 °С в течение 30 минут. Колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры и доводят массу спиртом этиловым 50% до первоначальной. Извлечение центрифугируют при 5000 g в течение 5 мин, надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Приготовление раствора сравнения: 25,0 мг стандартного образца глюкофрангулина А растворяют в спирте этиловом 50% и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Расчет количественного содержания антраценпроизводных (%) в пересчете на глюкофрангулин А проводят по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times C \times 500}{S_2 \times m_1 \times (100 - W)},$$

где S_1 – сумма площадей пиков антраценпроизводных на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2 – площадь пика глюкофрангулина А на хроматограмме раствора сравнения;

m_1 – масса навески испытуемого сырья, г;

C – содержание глюкофрангулина А в растворе сравнения, мг/мл;

W – потеря в массе при высушивании, %.

Результаты апробации методики количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов приведены в таблице 4.

Таблица 4. – Результаты апробации разработанной методики (n = 3, P = 95%)

Серия жостера слабительного плодов	Содержание антраценпроизводных, %
Серия 20082018	1,41 ± 0,02
Серия 01102018	2,26 ± 0,05
Серия 21012019	1,68 ± 0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования изучено влияние на экстракцию биологически активных веществ жостера слабительного плодов природы экстрагента, температуры и продолжительности экстракции, измельченности растительного сырья, соотношения массы сырья и объема экстрагента. Установлено, что оптимальными условиями экстракции антрагликозидов жостера слабительного плодов являются: экстрагент – спирт этиловый 50%, температура экстракции – 100 °С, ее продолжительность – 30 минут, соотношение массы сырья и объема экстрагента – 1 : 50, измельченность растительного сырья – 250 мкм.

Предложены следующие условия хроматографического анализа антраценпроизводных жостера слабительного плодов: колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии с размером частиц 5 мкм, ее температура – 50 °С. Используется градиентный режим элюирования подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и воды высокоочищенной, доведенной кислотой ортофосфорной до значения pH 2. Длина волны детектирования – 435 нм.

Валидационные характеристики методики количественного определения антраценпроизводных жостера слабительного плодов доказывают ее специфичность, линейность, правильность, точность и робастность. Разработанная методика может быть использована при стандартизации данного вида лекарственного растительного сырья.

SUMMARY

A. A. Romanyuk, D. V. Moiseev
DEVELOPMENT AND VALIDATION
OF THE ASSAY METHOD
OF ANTHRACENE DERIVATIVES
OF COMMON BUCKTHORN FRUITS
BY HPLC METHOD

The article is devoted to the development and validation of the assay method of anthracene

derivatives of common buckthorn fruits using high performance liquid chromatography.

The effect on extraction of biologically active substances of common buckthorn fruits of the extractant character, temperature and duration of extraction, the ratio of the raw material weight and the extractant volume, as well as raw material granulation, was studied. It has been determined that it is reasonable to conduct glycosides extraction of anthracene derivatives of common buckthorn fruits with ethyl alcohol 50% for 30 minutes in a water bath at a ratio of raw materials weight and the extractant volume 1 : 50.

In the course of the study optimal conditions for the chromatographic determination of anthracene derivatives of common buckthorn fruits were established. A chromatographic analysis is carried out using a Zorbax SB-C18 reversed-phase column (4,6 x 250 mm, 5 μm) the temperature of which is 50 °C. The mobile phase consists of acetonitrile and highly purified water adjusted to pH 2 with orthophosphoric acid. A gradient elution mode of the mobile phase, the rate of which is 1 ml/min, is used.

The developed assay method of anthracene derivatives of common buckthorn fruits has been validated according to such parameters as specificity, linearity, correctness, accuracy and robustness. In addition, the stability of the solution of the standard sample of glucofrangulin A and the obtained extract was determined.

Keywords: common buckthorn fruits, anthracene derivatives, high performance liquid chromatography, glucofrangulin A, frangulin A.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения / под ред. Г. П. Яковлева. – 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2010. – 863 с.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II) : в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экс-

пертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации: введ. в действие с 1 дек. 2018 г. приказом М-ва здравоохранения РФ от 31 окт. 2018 г. № 749 / М-во здравоохранения РФ. – 14-е изд. – Т. 4. – Москва: Медицина, 2018. – 7019 с.

4. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

5. Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [Электронный ресурс] : решение Коллегии Евразийской эконом. комис., 17 июля 2018 г., № 113. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01421237/clcd_20072018_113. – Дата доступа: 27.05.2022.

6. Гармонизация методических подходов к стандартизации фармакопейных видов растительного сырья, содержащего флавоноиды / И. А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2020. – Т. 69, № 5. – С. 5–11.

7. Эпштейн, Н. А. Исследование робастности при валидации методик ВЭЖХ и УЭЖХ: современный подход, включающий анализ рисков / Н. А. Эпштейн, В. Л. Севастьянова, А. И. Королева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1. – С. 96–109.

8. Романюк, А. А. Изучение компонентного состава антрахинонов жостера слабительного плодов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [Электронный ресурс] / А. А. Романюк, Д. В. Моисеев // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 71-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск, 24-25 апр. 2019 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2019. – С. 829–832. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

9. Кугач, В. В. Курс лекций по аптечной технологии лекарственных средств: курс лекций / Кугач В. В. – 4-е изд., перераб. и доп. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2012. – 349 с.

REFERENCES

1. Iakovlev GP, redactor. Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin. 2-e izd, ispr i dop. Sankt-Peterburg, RF: SpetsLit; 2010. 863 s. (In Russ.)

2. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdra-

vookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1368 s. (In Russ.)

3. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14-e izd. T 4. Moskva, RF: Meditsina; 2018. 7019 s. (In Russ.)

4. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdra-vookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

5. On Approval of the Guidelines for the Validation of Analytical Methods for Testing Medicinal Products [Elektronnyi resurs] : reshenie Kollegii Evraziiskoi ekonom komis, 17 iulia 2018 g, № 113. Rezhim dostupa: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01421237/clcd_20072018_113. Data dostupa: 27.05.2022. (In Russ.)

6. Samylina IA, Moiseev DV, Marchenko SI, Veremchuk OA, Moiseeva AM, Sorokina AA. Harmonization of methodological approaches to the standardization of pharmacopoeial types of plant materials containing flavonoids. Farmatsiia. 2020;69(5):5–11. doi: 10.29296/25419218-2020-05-01. (In Russ.)

7. Epshtein NA, Sevast'ianova VL, Koroleva AI. Robustness study in the validation of HPLC and UPLC methods: a modern approach including risk analysis. Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv. 2018;(1):96–109. (In Russ.)

8. Romaniuk AA, Moiseev DV. The study of the component composition of the anthraquinones of the laxative fruit joster by the method of high performance liquid chromatography [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, redactor. Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii [CD-ROM]. Materialy 71-i nauch-prakt konf studentov i molodykh uchennykh; 2019 Apr 24-25; Vitebsk. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2019. s. 829–32. (In Russ.)

9. Kuhach VV. Course of lectures on pharmaceutical technology of medicines: kurs lektsii. 4-e izd, pererab i dop. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2012. 349 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики фармации
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,
e-mail: annarkdy@gmail.com,
Романюк А. А.

Поступила 22.12.2022 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 615.32:615.01

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.1.43>

Н. В. Лапова

ПОЛУЧЕНИЕ ФРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ПИЖМЫ ЦВЕТКОВ И ОЦЕНКА ЕЕ АНТИРАДИКАЛЬНЫХ СВОЙСТВ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республики Беларусь

Особенностями очистки флавоноидов от других групп биологически активных веществ, обусловленными их физико-химическими свойствами, являются многоэтапность, длительность процесса (до нескольких суток), значительный расход органических растворителей и/или использование специфического дорогостоящего оборудования. Альтернативой используемым в настоящее время методам является новый, достаточно быстрый и доступный метод с использованием отгонки, описанный впервые для флавоноидов череды травы.

Полученная новым методом фракция флавоноидов пижмы цветков представляла собой водный раствор светло-желтого цвета без выраженного запаха. Содержание в нем флавоноидов составило $31,3 \pm 2,0$ мкг/г в пересчете на лютеолин-О-7-глюкозид.

В полученной фракции пижмы цветков методом тонкослойной хроматографии идентифицирован лютеолин-О-7-глюкозид, при этом другие флавоноиды, содержащиеся в исходном экстракте пижмы цветков, во фракции не обнаружены.

Антирадикальная активность полученной фракции флавоноидов пижмы цветков в дозе 10 мг составила $6,7 \pm 0,5\%$ и значимо не отличалась ($F_{\text{расчет}} = 1,0$, $F_{\text{критич}} = 19,0$) от таковой для исходного экстракта.

Таким образом, установлена возможность использования отгонки для получения фракции флавоноидов пижмы цветков. Полученная фракция флавоноидов пижмы цветков представляет интерес для дальнейших фармакологических исследований и использования в разработке новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: пижмы цветки, флавоноиды, фракция, компонентный состав, антирадикальная активность, лютеолин-О-7-глюкозид.

ВВЕДЕНИЕ

Флавоноиды – группа биологически активных веществ (БАВ) лекарственных растений, активно применяемая для разработки новых лекарственных средств. Флавоноиды различной структуры обладают антиоксидантным, противовоспалительным, противоотечным, кардиопротекторным, нейропротекторным, ангиопротекторным, противоопухолевым и другими фармакологическими свойствами [1].

В лекарственном растительном сырье (ЛРС) флавоноиды встречаются вместе с полисахаридами, эфирными маслами, сапонинами, гидроксикоричными кислотами и другими классами БАВ, присутствие которых может снижать фармакологическую активность и увеличивать число нежелательных реакций, таких как аллергические реакции, раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт и др. Поэтому в ме-

дицине чаще используют либо отдельные флавоноиды (кверцитин, рутин, диосмин), либо их максимально очищенные фракции (силимарин, флавоноиды сои).

Сложность очистки флавоноидов от других групп БАВ обусловлена их физико-химическими свойствами, часто близкими с другими компонентами ЛРС. Поэтому для получения максимально очищенных флавоноидов, как правило, используют многоэтапные и длительные процессы, занимающие от нескольких суток до нескольких недель. Кроме того, процесс очистки часто требует значительного расхода органических растворителей и/или использования специфического дорогостоящего оборудования [2]. Поэтому поиск методов получения экстрактов с высоким содержанием флавоноидов и малым количеством других БАВ и методов их очистки от сопутствующих соединений продолжается.

Альтернативой используемым в насто-

ящее время методам является предложенная ранее быстрая и доступная методика с использованием отгонки для выделения фракции флавоноидов из череды травы [3]. Однако возможность ее использования для других видов ЛРС, а также факторы, влияющие на получение фракций, не изучены.

Главным компонентом череды травы является лютеолин-О-7-глюкозид [4]. Лютеолин-О-7-глюкозид обеспечивает противоаллергическую, гипогликемическую, противомикробную, противоопухолевую, ДНК-защитную активность череды травы [5–7]. Кроме того, описаны антиоксидантная, противовоспалительная, нейропротекторная, кардиопротекторная, гепатопротекторная активность лютеолин-О-7-глюкозида и его агликона – лютеолина [7, 8], что делает данные биологически активные вещества перспективными для разработки лекарственных средств.

Доступным ЛРС, содержащим в значительных количествах лютеолин и лютеолин-О-7-глюкозид не менее, чем в череды траве, являются пижмы цветки [9]. Поэтому данный вид ЛРС был выбран как объект для изучения возможности использовать методику для выделения фракции флавоноидов, описанную для череды травы.

Цель данной работы – получить фракцию флавоноидов из пижмы цветков новым методом и оценить ее антирадикальную активность по сравнению с исходным экстрактом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись пижмы цветки 2021 года заготовки, предоставленные кафедрой фармакогнозии с курсом ФПК и ПК ВГМУ.

Фракцию флавоноидов из ЛРС получали следующим образом [3]. К навеске пижмы цветков 5,0 г (точная навеска) с размером частиц, проходящих сквозь сито 1 мм, добавляли 50 мл этанола 70% (об/об), экстрагировали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 минут. Экстракт охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр, доводили при необходимости этанола 70% (об/об) до 50 мл. К 40 мл полученного экстракта добавляли 60 мл хлороформа и, не разделяя двухфазную систему, отгоняли фракцию флавоноидов. Оставшийся исходный экс-

тракт использовали для сравнительных исследований.

В исходном экстракте и полученной фракции определяли содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин-О-7-глюкозид, используя методику [10], так как методика, изложенная в частной статье «Пижмы цветки» не может быть в данном случае применена, так как требует использования дополнительных растворителей, которые могут негативно влиять на получение фракции флавоноидов предлагаемым методом.

Компонентный состав фракции изучали методом тонкослойной хроматографии [11]. Для обработки хроматограмм использовали раствор аминоэтилового эфира дифенилборной кислоты. Хроматограммы просматривали в ультрафиолетовом свете. В качестве стандарта использовали лютеолин-О-7-глюкозид. Для идентификации БАВ учитывали величины удерживания, флуоресценцию пятен в ультрафиолетовом свете.

Антирадикальную активность определяли с использованием долгоживущих радикалов 1,1-дифенилгидрозила [12]. Измеряли оптическую плотность 0,025% раствора 1,1-дифенилгидрозила дважды: до и после прибавления к 2 мл раствора радикалов 10 мг исходного экстракта или полученной фракции флавоноидов пижмы цветков. Антирадикальную активность рассчитывали по формуле:

$$\text{Антирадикальная активность} = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100\%,$$

где A_0 – оптическая плотность исходного 0,025% раствора 1,1-дифенилгидрозила;

A_1 – оптическая плотность 0,025% раствора 1,1-дифенилгидрозила после добавления 10 мг исходного экстракта или полученной фракции.

Статистическую обработку проводили, используя параметрическую статистику в программе Microsoft Excel. Полученные данные приводили в виде $\bar{x}_{\text{ср}} \pm \Delta x$, где $\bar{x}_{\text{ср}}$ – среднее значение трех параллельных измерений, Δx – полуширина доверительного интервала. Для сравнения результатов использовали F-критерий, как рекомендовано Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследований изучено содержание суммы флавоноидов в получаемом при использовании этанола 70% (об/об) экстракте пижмы цветков. Экстракт представлял собой водно-спиртовое извлечение темно-желтого цвета со специфическим запахом. Содержание суммы флавоноидов, определенное используемой методикой в исходном экстракте пижмы цветков, составляло $19,3 \pm 3,4$ мг/г.

Далее, используя новый метод, описанный для череды травы, получена фрак-

ция флавоноидов пижмы цветков. Объем фракции составлял $3,4 \pm 0,5$ мл.

Исследуемая фракция флавоноидов представляла собой водный раствор светло-желтого цвета без выраженного запаха. Содержание в ней флавоноидов составило $31,3 \pm 2,0$ мкг/г, или $0,16 \pm 0,02\%$ от содержания флавоноидов в исходном экстракте.

Компонентный состав исходного экстракта и полученной фракции флавоноидов пижмы цветков изучены методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что в исходном водно-спиртовом экстракте данным методом обнаружено 5 веществ (таблица 1).

Таблица 1. – Положение и флуоресценция пятен веществ на хроматограмме исходного экстракта, фракции флавоноидов пижмы цветков и лютеолин-О-7-глюкозида (при просматривании снизу вверх)

№ вещества	Флуоресценция вещества на хроматограмме	Rf \pm Δ Rf веществ в зонах хроматораммы		
		исходного экстракта	фракции	стандарта лютеолин-О-7-глюкозида
1	оранжевый	$1,10 \pm 0,25$	не обнаружен	не обнаружен
2	оранжевый	$4,23 \pm 0,14$	$4,27 \pm 0,14$	$4,23 \pm 0,14$
3	желтый	$5,23 \pm 0,14$	не обнаружен	не обнаружен
4	желто-зеленый	$6,90 \pm 0,25$	не обнаружен	не обнаружен
5	желтый	$10,23 \pm 0,14$	не обнаружен	не обнаружен

Сравнением величин удерживания, окраски пятен в исходном экстракте пижмы цветков идентифицировано вещество 2, соответствующее лютеолин-О-7-глюкозиду, имеющему в данных условиях оранжевую флуоресценцию и величину удерживания $R_f = 0,38$.

На хроматограмме фракции флавоноидов пижмы цветков обнаруживалась только одна флуоресцирующая зона, соответствующая лютеолин-О-7-глюкозиду. Зоны других флавоноидов, отмеченные

на хроматограмме исходного экстракта, на хроматограмме полученной фракции не обнаружены.

Учитывая, что ряд фармакологических эффектов флавоноидов связывают с их антиоксидантной и антирадикальной активностью, для предварительной оценки фармакологической активности полученной фракции флавоноидов пижмы цветков проведено изучение ее антирадикальной активности в сравнении с исходным экстрактом (рисунок 1).

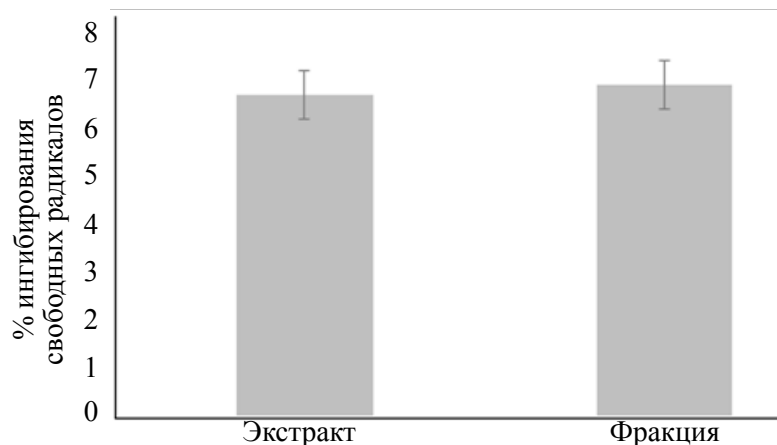


Рисунок 1. – Антирадикальная активность 10 мг исходного экстракта и 10 мг полученной фракции пижмы цветков

Установлено, что антирадикальная активность исходного экстракта и полученной фракции флавоноидов пижмы цветов составляют соответственно $6,9 \pm 0,5\%$ и $6,7 \pm 0,5\%$. Таким образом, по выраженности антирадикальной активности исходный экстракт и полученная фракция флавоноидов значимо не отличаются ($F_{\text{расчет}} = 1,0$, $F_{\text{критич}} = 19,0$).

Исследования выполнены в рамках внутриуниверситетского научного стартап-гранта для молодых ученых ВГМУ-2022 (договор от 14.01.2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена фракция флавоноидов пижмы цветков новым методом, содержание флавоноидов в которой составило $31,3 \pm 2,0$ мкг/г, или $0,16 \pm 0,02\%$ от содержания флавоноидов в исходном экстракте.

Полученная фракция содержит лютеолин-О-7-глюкозид. Другие флавоноиды, содержащиеся в исходном экстракте, во фракции методом тонкослойной хроматографии не обнаружены.

Антирадикальная активность полученной фракции значимо не отличалась от таковой для исходного экстракта.

Таким образом, методика получения фракции флавоноидов, предложенная ранее для череды травы, может быть использована для получения фракции флавоноидов из пижмы цветков.

Полученные данные свидетельствуют о том, что фракция флавоноидов пижмы цветков может представлять интерес для дальнейших фармакологических исследований и использования в разработке новых лекарственных препаратов.

SUMMARY

N. V. Lapava

OBTAINING FLAVONOIDS FRACTION FROM TANACETI VULGARIS FLOWERS AND EVALUATION OF ITS ANTI-RADICAL PROPERTIES

A feature of flavonoids purification from other groups of biologically active substances due to their physical and chemical properties is a multi-stage process, duration of the process (up to several days), significant consumption of organic solvents and/or the use of specific expensive equipment. An alternative to the currently used methods is an innova-

tive, fairly fast and affordable method using distillation, first described for the flavonoids of *Bidentis herba*.

The flavonoids fraction of *Tanacetum vulgare* flowers obtained by an innovative method was an aqueous solution of light yellow color with no pronounced odor. The content of flavonoids in it made $31,3 \pm 2,0$ $\mu\text{g/g}$ in terms of the equivalent amount of luteolin-O-7-glucoside.

In the obtained fraction of *Tanacetum vulgare* flowers by the thin-layer chromatography method luteolin-O-7-glucoside was identified, while other flavonoids contained in the original extract were not found in the fraction.

Antiradical activity of the obtained fraction of *Tanacetum vulgare* flowers flavonoids at a dose of 10 mg made $6,7 \pm 0,5\%$ and did not differ significantly ($F_{\text{calculation}} = 1,0$, $F_{\text{critical}} = 19,0$) from that of the original extract.

Thus, the possibility of using distillation for obtaining flavonoids fraction of *Tanacetum vulgare* flowers has been established. The obtained flavonoids fraction of *Tanacetum vulgare* flowers is of interest for further pharmacological studies and the usage in the development of new medicines.

Keywords: *Tanacetum vulgare* flowers, flavonoids, fraction, component composition, antiradical activity, luteolin-O-7-glucoside.

ЛИТЕРАТУРА

1. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent / A. Ullah [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, N 22.
2. Extraction of Flavonoids From Natural Sources Using Modern Techniques / J. O. Chaves [et al.] // *Frontiers in Chemistry*. – 2020. – Vol. 8.
3. Способ выделения фракции флавоноидов из травы череды : пат. ВУ 21168 / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук. – Оpubл. 30.06.2017.
4. Корожан, Н. В. Сравнительный анализ компонентного состава спиртовых извлечений из травы видов череды методом жидкостной хроматографии / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // *Вестн. фармации*. – 2013. – № 4. – С. 49–56.
5. Корожан, Н. В. Выделение и фармакологическая активность фракций флавоноидов и халконов череды трехраздельной / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Молодая фармация – потенциал будущего: материалы V-ой Юбилейной Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов с междунар. участием, Санкт-Петербург, 20-21 апр. 2015 г. / С.-Петерб. гос. хим.-фармацевт. акад. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2015. – С. 435–437.

6. Composition of biologically active compounds, biological and pharmacological activity of the three-part beggarticks (*Bidens tripartita* L.) / M. N. Rodin [et al.] // *Natural volatiles & essential oils*. – 2021. – Vol. 8, N 5. – P. 11039–11053.

7. Natural sources, biological effects, and pharmacological properties of cynaroside / A. Bouyahya [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 161. – Art. 114337.

8. Paving Luteolin Therapeutic Potentialities and Agro-Food-Pharma Applications: Emphasis on In Vivo Pharmacological Effects and Bioavailability Traits / Y. Taheri [et al.] // *Oxidative medicine cellular longevity*. – 2021. – 20 sept.

9. The study of the qualitative and quantitative content of the amount of flavonoids and hydroxycinnamic acids in a dense extract of common tansy flowers / N. A. Herbina [et al.] // *Вісник фармації*. – 2021. – № 2. – С. 8–13.

10. Корожан, Н. В. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в череды траве / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // *Рецепт*. – 2015. – № 2. – С. 54–65.

11. Ветлова, Т. А. Количественное содержание флавоноидов в траве и цветках пижмы обыкновенной / Т. А. Ветлова, Н. В. Корожан // *Студенческая медицинская наука XXI века: материалы XIII междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 14-15 нояб. 2013 г. / редкол.: С. А. Сушков [и др.]*. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2013. – С. 174–175.

12. Исмаилов, И. З. Изучение биологически активных веществ *Padus Grayanae Maxim* и их антиоксидантные свойства / И. З. Исмаилов // *Вестн. науки и образования*. – 2017. – № 4. – С. 105–109.

REFERENCES

1. Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 2020;25(22). doi: 10.3390/molecules25225243

2. Chaves JO, Souza MC, Silva LC, Lachos-Perez D, Torres-Mayanga PC, Machado AP et al. Extraction of Flavonoids From Natural Sources Using Modern Techniques. *Front Chem*. 2020;8. doi:10.3389/fchem.2020.507887

3. Korozhan NV, Buzuk GN. Method for isolating the flavonoid fraction from the herb string. Patent BY 21168. 2017 Iiun' 30. (In Russ.)

4. Korozhan NV, Buzuk GN. Comparative Analysis of the Component Composition of Alcohol Extracts from the Grass of Burrow Species by Liquid Chromatography. *Vestn farmatsii*. 2013;(4):49–56. (In Russ.)

5. Korozhan NV, Buzuk GN. Isolation and

pharmacological activity of fractions of flavones and chalcones of the tripartite sequence. V: *Sankt-Peterburgskaia gosudarstvennaia khimiko-farmatsevticheskaia akademiia. Molodaia farmatsiia – potentsial budushchego. Materialy V-oi Iubileinoi Vseros nauch konf studentov i aspirantov s mezhdunar uchastiem*; 2015 Apr 20-21; Sankt-Peterburg. Sankt-Peterburg, RF: Izd-vo SPKhFA; 2015. s. 435–7. (In Russ.)

6. Rodin MN, Bokov DO, Kovaleva TYu, Bobkova NV, Sergunova EV, Strelyaeva AV et al. Composition of biologically active compounds, biological and pharmacological activity of the three-part beggarticks (*Bidens tripartita* L.). *Nat Volatiles Essent Oils*. 2021;8(5):11039–53

7. Bouyahya A, Taha D, Benali T, Zengin G, El Omari N, El Hachlafi N et al. Natural sources, biological effects, and pharmacological properties of cynaroside. *Biomed Pharmacother*. 2023;161, article 114337. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114337

8. Taheri Y, Sharifi-Rad J, Antika G, Yilmaz YB, Tumer TB, Abuhamdah S et al. Paving Luteolin Therapeutic Potentialities and Agro-Food-Pharma Applications: Emphasis on In Vivo Pharmacological Effects and Bioavailability Traits. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Sept 20. doi: 10.1155/2021/1987588

9. Herbina NA, Ruban OA, Gontova TM, Yaremenko MS, Yurchenko SYu. The study of the qualitative and quantitative content of the amount of flavonoids and hydroxycinnamic acids in a dense extract of common tansy flowers. *Visnik farmatsii*. 2021;(2):8–13. doi: 10.24959/nphj.21.55

10. Korozhan NV, Buzuk GN. Development and validation of a method for the quantitative determination of flavonoids in a series of grass. *Retsept*. 2015;(2):54–65. (In Russ.)

11. Vetlova TA, Korozhan NV. Quantitative content of flavonoids in the grass and flowers of *tansy vulgaris*. V: *Sushkov SA, Lud NG, Zan'ko SN, Glushanko VS, redaktory. Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka. Materialy XIII mezhdunar nauch-prakt konf; 2013 Noiab 14-15; Vitebsk. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2013. s. 174–5. (In Russ.)*

12. Ismailov IZ. The study of biologically active substances *Padus Grayanae Maxim* and their antioxidant properties. *Vestn nauki i obrazovaniia*. 2017;(4):105–9. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

тел. раб.: 8 (0212) 60-14-05,

Лапова Н.В.

Поступила 16.03.2023 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.24:615.03

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.1.48>

А. А. Кирилюк

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРЛА И ПОЛОСТИ РТА

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена лекарственным препаратам, применяемым для лечения заболеваний горла и полости рта (фарингит, трахеит, ларингит, стоматит, острый тонзиллофарингит, гингивит, пародонтоз и др.). Общими симптомами вышеуказанных заболеваний являются боль, першение и раздражение горла при глотании, охриплость и возможная потеря голоса. Заболевания имеют бактериальную природу или вызываются вирусами. Тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит также могут вызываться грибами. Обзор включает сравнительную характеристику заболеваний, симптоматики и этиологических факторов. В статье рассмотрены 25 действующих веществ, которые относятся к 61 лекарственному препарату, зарегистрированному в Республике Беларусь. Рассмотрены преимущества и недостатки лекарственных форм (таблетки, пастилки и леденцы для рассасывания, спреи и аэрозоли, растворы, сиропы) и действующих веществ, показания и противопоказания, в т.ч. возможность применения лекарственных препаратов в период беременности и кормления грудью. Систематизирована информация о фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных препаратов, нежелательных реакциях и лекарственных взаимодействиях. Приводятся рекомендации по практическому использованию лекарственных препаратов, содержащиеся в инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах), а также рекомендации при фармацевтическом консультировании населения. Кроме того, в статье рассматриваются вспомогательные вещества и реакции, которые они вызывают в организме человека. Данная информация необходима для оказания качественной фармацевтической помощи. В условиях распространения коронавирусной инфекции COVID-19 фармацевтический работник должен знать, какие препараты могут влиять на активность вируса. Так, на вирусную активность COVID-19 влияют следующие антисептики: цетилпиридиния хлорид, деквалиния хлорид, хлоргексидин, грамицидин С, эноксолон, гексетидин, тимол и камфора. В заключении обзора приводится примерный алгоритм фармацевтического консультирования населения.

Ключевые слова: лекарственный препарат, антисептики, клиническая фармакология, лекарственная форма, фармацевтическое консультирование при заболеваниях горла и полости рта.

ВВЕДЕНИЕ

При острых респираторных инфекциях горла (фарингит, трахеит, ларингит и др.), пациент, как правило, жалуется на боль и раздражение горла при глотании, охриплость и потерю голоса. Боль в горле является также частым симптомом острой респираторной вирусной инфекции и гриппа [1].

В инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах) лекарственных препаратов (ЛП), которые применяются для лечения заболеваний горла и полости рта, можно увидеть указания на их использование при определенных заболеваниях: стоматите, гингивите, тонзиллите, фарингите, пародонтозе [2]. Данные заболевания обычно вызываются вирусами (преимущественно риновирус, вирус

гриппа или парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус) и микроорганизмами (в большей степени стрептококками и стафилококками), а также грибами (обычно рода *Candida*) и раздражающими факторами [3–9].

Среди общих симптомов заболеваний полости рта и горла можно выделить:

- легкое недомогание;
- дискомфорт или боль в горле, усиливающиеся при глотании;
- лихорадка (чаще субфебрильная температура);
- гиперемия слизистой оболочки полости рта и горла, отек [3–9].

С целью уменьшения выраженности болевого синдрома и воспалительных явлений в полости рта и горла используется отдельный класс препаратов – ЛП, применяемые для лечения заболеваний горла и полости рта.

Целью настоящего исследования было изучить особенности клинической фармакологии лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись инструкции по медицинскому применению (листки-вкладыши) и (или) общие характеристики 61 ЛП, применяемого для лечения заболеваний горла и полости рта, научные публикации в научно-практических журналах и интернет-источниках, учебники и учебные пособия по клинической фарма-

кологии и заболеваниям, информационные базы данных (sceth.by, PubMed, PubChem). В работе использовались методы исследования: контент-анализа, сравнения, группировки данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика заболеваний горла и полости рта

Клиническую картину и патогенез заболеваний (фарингит, трахеит, ларингит, стоматит, острый тонзиллофарингит, гингивит, пародонтоз и др.) определяет этиологический фактор. Данная информация необходима фармацевтическому работнику для рациональной рекомендации ЛП посетителю в рамках фармацевтического консультирования.

Заболевания имеют бактериальную природу или вызываются вирусами. Тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит также могут вызываться грибами [3–9]. Петехиальная энантема на мягком небе и языке является главным диагностическим признаком острого тонзиллофарингита [3], момент пустого глотка – фарингита [3, 4], появление везикул белого или сероватого цвета – стоматита [3, 5], наличие белого налета на языке и небе – тонзиллита [4], гиперемия десен, неприятный запах изо рта, эрозии на деснах – гингивита [6, 7], увеличение межзубных промежутков и гиперестезия зубов – пародонтоза [8, 9].

Характеристики заболеваний приводятся в таблице 1.

Таблица 1. – Этиология и клиническая картина заболеваний горла и полости рта

Этиология	Клиническая картина
	Острый тонзиллофарингит
Вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус); микроорганизмы (<i>Streptococcus pyogenes</i> ; <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> и <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , анаэробы), <i>Candida</i> (чаще <i>Candida albicans</i>) [3].	Дискомфорт или боль в горле, усиливающиеся при глотании; возможная иррадиация боли в ухо; лихорадка (острый стрептококковый тонзиллофарингит может протекать с нормальной или субфебрильной температурой тела); ухудшение самочувствия; гиперемия и отек небных миндалин, небных дужек, задней стенки глотки (реже – мягкого неба и языка); налеты на небных миндалинах (реже – на задней стенке глотки); явления регионарного лимфаденита (увеличение, уплотнение, болезненность подчелюстных, передне- и заднешейных лимфатических узлов); петехиальная энантема на мягком небе и языке (диагностический симптом стрептококкового тонзиллофарингита) [3].

Продолжение таблицы 1.

Фарингит	
Вирусы (аденовирус, риновирус, коронавирус, грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирус); микроорганизмы (<i>Acanobacterium haemolyticum</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , стрептококки групп С и G, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Klebsiella</i>); <i>Candida</i> ; раздражители (горячая или холодная пища, вдыхание холодного воздуха или воздуха, содержащего вредные примеси, производственную пыль; курение, алкоголь, алиментарный раздражитель); заболевания (гастроэзофагальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия и др.) [3, 4].	Легкое недомогание, головная боль и незначительные сдвиги температуры; нерезкие болевые ощущения в горле, особенно в момент пустого глотка (проглатывание слюны); затруднение носового дыхания; припухание мягкого неба (ощущения появления в горле чего-то постороннего); покраснение и умеренная отечность слизистой оболочки задней и боковых стенок глотки, мягкого неба и язычка [3, 4].
Стоматит	
Вирусы (<i>Human herpesvirus 1</i> , <i>Human herpesvirus 2</i> , энтеровирус, вирусы рода <i>Vesicularus</i>); микроорганизмы; травмы, раздражающие факторы, несоблюдение гигиены полости рта [3, 5].	Увеличение поднижнечелюстных, в тяжелых случаях – шейных лимфатических узлов; повышение температуры тела до 37–40 °С; гиперемия, отечность слизистой оболочки; появление везикул, сопровождающихся чувством покалывания, жжения, болью; быстрое вскрытие пузырьков и образование на их месте круглых эрозий, покрытых серовато-белым налетом [3, 5].
Острый тонзиллит	
Вирусы (аденовирусы 1–9 типов, коронавирусы, риновирус, грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус); микроорганизмы (<i>Streptococcus pyogenes</i> , пневмококк, кишечная и синегнойная палочки, спирохеты, микоплазмы и хламидии); дрожжеподобные грибы [4].	Ощущение жжения, сухость, першение, умеренная боль в горле, усиливающаяся при глотании; недомогание, головная боль; температура тела обычно субфебрильная, у детей может повышаться до 38,0 °С; язык сухой, обложен белым налетом; возможно увеличение и болезненность при пальпации регионарных лимфатических узлов; гиперемия слизистой оболочки небного язычка, мягкого неба, небольшое увеличение небных миндалин; возможна боль в суставах, тахикардия, тахипноэ [4].
Гингивит	
Микроорганизмы (<i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Actinomyces naeslundii</i> , <i>Veilonella parvula</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Tannerella forsythia</i>); факторы полости рта (нарушение прикуса, адентия, кариес, нарушение функции жевания, уздечки губ, щечные тяжи, мелкое преддверие полости рта, ортодонтические конструкции, плохо полированные пломбы, курение, механическая травма периодонта при неправильной чистке зубов); различные соматические заболевания (сахарный диабет, гиповитаминоз, заболевания ЦНС, органов кровотока и ЖКТ) [6, 7].	Гиперемия слизистой оболочки полости рта; отек десны; увеличение сосочков десен в размере, сосочки округлой формы, синюшного цвета с блестящей гладкой поверхностью, при прикосновении кровоточение; спонтанное кровотечение; наличие участков поражения (эрозии, язвы, зоны некроза), которые резко болезненны; неприятный запах изо рта [6, 7].

Продолжение таблицы 1.

Парадонтоз	
Изменения сердечно-сосудистой и нервной систем; воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды (радиационное, в том числе компьютерное воздействие; электромагнитное излучение, загрязнение окружающей среды отходами производства и др.); несоблюдение гигиенического режима [8, 9].	Преходящий зуд, жжение, «ломота» в разных участках челюсти; увеличение клинической коронки зубов и межзубных промежутков; появление гиперестезии зубов от температурных, химических и других раздражителей; десна нормальной окраски или анемична, уплотнена; имеются плотные зубные отложения над десной; наблюдаются подвижность зубов и их выпадение; различной глубины зубодесневые карманы [8, 9].

Классификация ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта

В анатомо-терапевтическо-химической классификации ВОЗ выделяется отдельная группа ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта (R02A) [10]. Как правило, данные ЛП местного действия относятся к вспомогательной терапии. При заболеваниях, вызванных микроорганизмами, дополнительно назначается системная антибиотикотерапия, в случае вирусной природы – противовирусные средства [3].

В группу R02A включают несколько типов ЛП:

R02AA Антисептики,
R02AB Антибиотики,
R02AD Анестетики, местные,
R02AX Другие препараты горла (НПВС) [10].

ЛП, используемые при распространенных незначительных инфекциях полости рта и горла, классифицируются в R02, а ЛП при гингивите, стоматите и т. д. классифицируются в A01 Стоматологические препараты (таблица 2) [10].

Таблица 2. – АТХ-классификация препаратов [1, 10, 11]

Фармакологическая подгруппа	Описание	МНН
Антисептики	Предназначены для лечения воспалительных заболеваний горла; уменьшают болевой синдром при глотании; некоторые представители оказывают противобактериальное или противовирусное действие.	Амбазон, деквалиний, дихлорбензиловый спирт, хлоргексидин, цетилперидиний, бензетоний, миристил-бензалконий, хлорхинальдол, гексилрезорцинол, акрифлавиния хлорид, оксихинолин, повидон-йод, бензалконий, цетримионий, гексетидин, фенол, октенидин.
Антибиотики	Оказывают антибактериальное действие, как правило, широкого спектра действия; частично оказывают противогрибковое действие.	Неомицин, тиротрицин, фузафунгин, бацитрацин, граммидин С.
Анестетики, местные	Оказывают местное обезболивающее действие.	Бензокаин, лидокаин, кокаин, диклонин, амброксол.
Другие препараты горла (НПВС)	Оказывают противовоспалительное действие.	Флубипрофен, ибупрофен, бензидамин.

Все ЛП, применяемые для лечения заболеваний горла и полости рта, можно также классифицировать по различным признакам:

- по природе действующего вещества (химически синтезируемые, растительно-го происхождения, животного происхождения),
- по количеству активных веществ (моно-, ди-, поликомпонентные),
- по содержанию местного анестетика,

- по наличию в составе ЛП красителей и ароматизаторов,
- по ценовому критерию,
- по содержанию вспомогательных веществ, обладающих нежелательными свойствами (провоцируют аллергию, расстройства ЖКТ и др.),
- по виду лекарственной формы (таблетки для внутреннего применения, таблетки для рассасывания, спреи, аэрозоли, растворы и др.) [1].

Особенности применения лекарственных форм

Местные ЛП, применяемые для лечения заболеваний горла и полости рта, выпускаются в различных лекарственных формах: таблетки для рассасывания, леденцы или пастилки для рассасывания, аэрозоль или спрей для местного применения, спрей для слизистой оболочки полости рта, раствор для полоскания, сироп, настойка, капли для приема внутрь [2]. Все лекарственные формы предназначены для обеспечения местного эффекта в полости рта и глотке. При этом каждый вид имеет свои преимущества и недостатки, особенности применения.

Твердые лекарственные формы предназначены для рассасывания во рту. Леденцы получают способом выливания, действующие вещества равномерно распределены в основе. Пастилки же получают путем равномерного распределения действующих веществ в упруго-пластинчатой основе (например, желатин, агар-агар, камедь, гидроколлоиды, альгинаты) [12].

Таблетки получают различными методами.

Таблетки для рассасывания:

- действуют практически сразу после начала применения;

- позволяют действующему веществу оказывать лечебный эффект на всей поверхности слизистой оболочки полости рта и горла, включая труднодоступные участки

- имеют большую продолжительность действия [1, 13–15].

Пастилки для рассасывания:

- имеют большой размер дозированной единицы лекарственной формы по сравнению с таблетками и леденцами для рассасывания;

- при рассасывании взаимодействуют со слюной, образуют эмульсию или суспензию, в таком виде ЛП пребывает в ротовой полости и может попадать в желудок;

- содержат сахарозу, фруктозу и (или) глюкозу;

- мягче, чем леденцы [16, 17].

Леденцы для рассасывания:

- высвобождают действующие вещества постепенно, медленнее, чем пастилки и таблетки для рассасывания, обеспечивая длительное воздействие;

- уменьшают раздражение желудка;
- могут обеспечивать системную абсорбцию ЛП в кровь;

- содержат сахар, фруктозу и (или) глюкозу;

- обеспечивают возможное попадание ЛП из ротовой полости в желудок вместе со слюной [17–19].

Твердые лекарственные формы обладают удобством применения, не требуют запивания водой и каких-либо систем доставок, компактны и удобны для повседневного транспортирования. При их рассасывании увеличивается слюноотделение, что обеспечивает смягчающий и успокаивающий эффект в очаге воспаления и способствует смыву патогенной флоры со слизистой оболочки (рН = 6,5–7,5). Кроме того, образуется фермент лизоцим, оказывающий комплексное воздействие на слизистую оболочку полости рта [18].

Спреи и аэрозоли – это жидкие (раствор, эмульсия или суспензия) дозированные лекарственные формы, предназначенные для ингаляций. В аэрозолях ЛП поступает наружу в виде дисперсии благодаря избыточному давлению (создается пропеллентом) из герметичной упаковки (аэрозольный баллон) с помощью клапанно-распылительной системы, а в спреях – ЛП подается за счет давления воздуха через механическое устройство, представляющее поршневой микронасос (работает при атмосферном давлении) [11, 12]. Когда пропеллент встречает воздух, он расширяется и испаряется из-за падения давления, оставляя ЛП сконцентрированным в виде жидких капель или сухих частиц, переносимых по воздуху, в зависимости от состава [14, 15].

Ингаляционные лекарственные формы имеют следующие особенности:

- быстрота применения;
- быстрая скорость наступления терапевтического эффекта;

- ЛП не контактирует с воздухом, влагой, светом в баллоне;

- точность дозирования ЛП (для дозированных форм);

- сложность использования устройств;

- необходимость очистки распылительного устройства от закупоривания и засорения;

- часть ЛП проглатывается, часть – распыляется [11, 14, 15].

Накопление и длительность действия ЛП в полости рта и ротоглотки при исполь-

зовании спреев (аэрозолей) и растворов для полоскания ниже, чем при использовании таблеток для рассасывания, пастилок или леденцов [13, 20].

У спреев или аэрозолей часть лекарственного средства проглатывается, вследствие чего его контакт со слизистой оболочкой незначителен, ЛП быстро вымывается слюной, активные компоненты не могут воздействовать на труднодоступные участки слизистой оболочки.

Растворы для полосканий (орошений, смазываний), настойки (из-за необходимости их разбавления) обладают наименьшим контактом со слизистой оболочкой и самой небольшой среди всех форм выпуска продолжительностью действия, легко проглатываются (что вызывает нежелательные реакции), сложно дозируются. Их неудобно использовать для лечения заболеваний полости рта и горла [13–15, 20].

Сиропы – жидкая лекарственная форма в виде водного раствора вязкой консистенции со сладким вкусом, содержащая

сахарозу в концентрации не менее 45% или ее заменители и применяемая внутрь [12]. Сахароза может быть полностью или частично заменена сорбитом, глицерином и пропиленгликолем, метилцеллюлозой или гидроксипропилцеллюлозой. Водная сахарная среда является эффективной питательной средой для роста микроорганизмов, но концентрированные растворы сахарозы довольно устойчивы к росту микробов. Сиропы легко проглатывать, сложно дозировать, терапевтический эффект развивается медленно, содержат консерванты [14, 15]. С учетом особенностей применения лекарственной формы сиропа предпочтительно использовать в качестве препаратов второй линии.

В таблице 3 представлены ЛП, зарегистрированные в Республике Беларусь, по состоянию на 18.02.2023 [2].

Практически все лекарственные формы имеют приятный вкус, так как содержат корригенты и ароматизаторы, маскирующие горький или неприятный вкус фарма-

Таблица 3. – Зарегистрированные в Республике Беларусь ЛП для лечения заболеваний горла и полости рта на 18.02.2023

Действующее вещество	ЛП
Цетилпиридиния хлорид	Лорсепт 1,5 мг, Септолете лимон 1,2 мг, Хальсет 1,5 мг (таблетки для рассасывания) Септофорт плюс (10 мг + 2 мг)/мл (спрей)
Бензидамина хлорид	Ангидак, Мигдалор, Оро-Спрей, Тантум Верде , Фриангин 1,5 мг/мл (спрей) Оро Тон 1,5 мг/мл (спрей) Тантум Верде (раствор для полоскания)
Бензидамина хлорид + Цетилперидиния хлорид	Септолете тотал, Септангин, 3 мг + 1 мг (таблетки для рассасывания) Лорсепт-Интенсив, Септангин, Септолете Тотал, Септофорт Тотал (1,5 мг/5,0 мг)/1 мл (спрей)
Деквалиния хлорид в комбинации	Ларитилен, Деквадол 0,25 мг/0,03 мг (таблетки для рассасывания) Эфизол 0,25 мг/30 мг (таблетки для рассасывания)
Биклотимол	Гексаспрей , Гексаспрей тропический вкус 2,5% (аэрозоль) Гексализ 5 мг/5 мг/ 5 мг (таблетки для рассасывания)
Хлоргексидин (в том числе в комбинации)	Анзибел 5 мг/4 мг/ 3 мг (пастилки для рассасывания) Ангисептин 2 мг/0,20 мг/50 мг (таблетки для рассасывания) Ангал Лимон (пастилки), Пафедин (таблетки) 5 мг/1мг Пафедин (2 мг + 0,5 мг)/мл (спрей) Ангисептин, Анти-Ангин Формула (1,2 мг/0,6 мг)/1 мл (спрей)
Грамицидин в комбинации	Граммидин Детский 1,5 мг + 1 мг, Граммидин Нео 3 мг/1 мг (таблетки для рассасывания) Граммидин с анестетиком нео 3 мг/1 мг/ 0,2 мг (таблетки для рассасывания) Граммидин с анестетиком (0,06 мг + 0,15 мг + 0,1 мг)/доза (спрей)
Хлорбутанол (в комбинации)	Лорангин 125 мг/250 мг/50 мг (спрей) Каметон М 0,19 г/0,19/0,19/0,19 в 20 мл (спрей) Камефлю 0,1/0,1/0,1 г в 30 г (аэрозоль)
2,4-дихлорбензиловый спирт, амилметакрезол	Лорисилс 1,2 мг/0,6 мг (таблетки для рассасывания) Гексорал Табс Классик 1,2 мг/0,6 мг (таблетки для рассасывания)

Продолжение таблицы 3.

Прополис	Пропосол (аэрозоль), Пропосол-АВ, Пропосол-Н (спрей) Прополиса настойка
Фенол	Оросепт, Оросептин 14 мг/мл (спрей)
Стрептоцид, сульфатазол, тимол, масло эвкалиптовое, масло мяты	Ингалипт 0,75 г/0,75 г/ 0,015 г/ 0,015 г/ 0,015 г в 30 мл (аэрозоль)
Тиротрицин в комбинации	Доритрицин 0,5 мг/1 мг/1,5 мг (таблетки для рассасывания)
Лизозима хлорид	Лизобакт 20 мг/10 мг (таблетки для рассасывания)
Йод	Люголь 12,5 мг/мл (спрей)
Декаметоксин	Септефрил 0,2 мг (таблетки для рассасывания)
Бензоксония хлорид	Терафлю Лар (2 мг + 1,5 мг)/1мл (спрей)
Амбазон	Фарингосепт 10 мг (леденцы)
Гексетидин	Гексорал 2 мг/мл (аэрозоль) Стопангин 1,9 мг/мл (спрей)
Растительные (комбинированные)	Линкас (сироп, пастилки). Тонзилгон Н (капли, таблетки) Миррамил (спрей)
Шалфей	Шалфей 12,5 мг (таблетки для рассасывания)
Экстракт хлорофиллипта	Хлорофиллипт-Ферейн, 25 мг (таблетки для рассасывания)
Календула	Календулы настойка (БЗМП, Ферейн, Беласептика)
Эвкалипт прутовидный	Эвкалипта настойка

Примечание: полужирный шрифт – оригинальный препарат.

цветических субстанций. Производятся без ароматизаторов или содержат натуральный ароматизатор: Хальсет, Гексорал, Стопангин, Септолете Тотал (спрей), Септолете Тотал Эвкалипт, Лорсепт-Интенсив, Септофорт Тотал, Эфизол, Гексаспрей, Пафедин мята (таблетки для рассасывания, спрей), Лорангин, Каметон М, Камефлю, Лорисилс с ментолом и маслом эвкалипта, Гексорал Табс Классик (таблетки для рассасывания апельсиновые, таблетки для рассасывания лимонные), Пропосол, Пропосол-АВ, Пропосол-Н, Прополиса настойка, Ингалипт, Доритрицин, Лизобакт, Люголь, Септефрил, Терафлю Лар, Фарингосепт, Линкас пастилки ментол, Линкас сироп, Тонзилгон Н, Миррамил, Хлорофиллипт-ферейн, Календулы настойка, Эвкалипта настойка [2].

Таким образом, для терапии заболеваний полости рта и горла следует использовать лекарственные формы (по убыванию эффективности лекарственной формы): таблетки для рассасывания → пастилки для рассасывания → леденцы для рассасывания → спреи → аэрозоли → раствор для полоскания → настойка → сироп, капли для приема внутрь.

Фармакодинамика ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта

В состав многих антисептиков для гор-

ла могут входить действующие вещества природного и искусственного (химического) происхождения. Характеристика действующих веществ приведена в таблице 4.

Биологические активные вещества (как правило, эфирные масла) лекарственных растений также обладают местными антисептическими и обезболивающими свойствами. Чаще всего в антисептиках используются компоненты следующих растений:

– шалфей лекарственный: содержит флавоноиды, эфирные масла (туйон, ледол), дубильные вещества, органические кислоты, оказывает противовоспалительное, противомикробное и муколитическое действие, обладает вяжущими свойствами;

– мята перечная: содержит эфирные масла (ментол, тимол, цинеол), фенольные соединения, флавоноиды, обладает противомикробным действием и местным обезболивающим эффектом (умеренный местноанестезирующий эффект);

– исландский мох: содержит полисахариды, каротиноиды, органические кислоты, обладает противомикробным, антиоксидантным и вяжущим действием;

– календула лекарственная: содержит тритерпеновые сапонины, флавоноиды, эфирное масло, сесквитерпены, тритерпены, полисахариды, оказывает местное противовоспалительное, антисептическое, репаративное действие;

Таблица 4. – Действующие вещества ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта, и их фармакологическая активность [1, 2, 11, 21]

Действующее вещество (химическая группа)	Спектр активности	Фармакологическое действие
Антисептики		
Бензалкония хлорид (четвертичное соединение аммония)	На Гр (+) и Гр (-) бактерии, а также на <i>Candida albicans</i> .	Бактерицидное действие, ингибирует рост и вызывает лизис бактерий.
Цетилперидиния хлорид (четвертичное соединение аммония)	Наиболее активен в отношении Гр (+), умеренно активен к Гр (-) микроорганизмам, грибкам (из рода <i>Candida</i> , <i>Saccharomyces</i>), вирусам. Эффективен в слабощелочной среде; при pH ниже 3 полностью теряет активность.	Мягкое, местное антисептическое действие; бактерицидное действие. Угнетает метаболизм бактерий, блокируя важные ферментные системы, увеличивает проницаемость цитоплазматической оболочки микроорганизмов и разрушает ее.
Деквалиния хлорид (четвертичное соединение аммония)	<i>Candida albicans</i> , <i>Trichophyton</i> , эпидермофиты, Гр (-) и Гр (+) (более чувствительны) микроорганизмы, спирохеты. Наиболее эффективен при pH близком к значениям в полости рта.	Антисептическое, противогрибковое бактериостатическое, гемостатическое действие. Вызывает денатурацию белков и ферментов, в начале действия – обратимо, после длительного применения – необратимо. Ингибирует бактериальную F1-АТФазу, нарушает синтез АТФ в микроорганизме. К данному ЛС медленно развивается устойчивость (более 15–20 дней).
Хлоргексидин (дихлорсодержащее производное бигуанида)	Гр (+) бактерии и <i>Candida albicans</i> , максимально активен в отношении <i>Streptococcus</i> и анаэробных бактерий.	Бактерицидное и бактериостатическое действие, антисептическое действие. Антимикробная активность зависит от дозы: хлоргексидин оказывает бактериостатическое действие при более низких концентрациях (0,02%–0,06%) и бактерицидное при более высоких концентрациях (> 0,12%). Несет положительный заряд, абсорбируется на отрицательно заряженной мембране бактерий, особенно где есть фосфатные группы. Поэтому долго задерживается в ротовой полости (зубной налет, поверхности зубов).
Декаметоксин (четвертичное соединение аммония)	Широкий спектр (стафилококки, стрептококки, стамакокки, коринебактерии, энтеробактерии, псевдоноады, простейшие, дрожжеподобные грибы, кандиды, вирусы), дифтерийный экзотоксин.	Соединяется с фосфатными группами мембраны микробной клетки, что приводит к нарушению ее проницаемости и разрушению. Бактерицидное, фунгицидное, спороцидное действие.
Биклотимол (производное тимола)	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i>	Длительное противовоспалительное, антисептическое и антибактериальное действие.
Амбазон (производное гидразинкарботиоамида)	Высокая активность в отношении <i>Streptococcus haemolyticus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus viridans</i> .	Антисептическое, противобактериальное действие, не влияет на микрофлору кишечника.
Гексетидин (Гексэтин) (производное пиримидина)	Анаэробы, аэробы, Гр (-), Гр (+) (преимущественно), грибы рода <i>Candida</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus spp.</i> ; инактивируется щелочными растворами.	Бактерицидное, бактериостатическое действие, конкурентное действие с тиамином (компонент бактерий, необходимый для роста). Противогрибковая активность. Местное гемостатическое, анальгезирующее, обволакивающее и дезодорирующие эффекты.

Продолжение таблицы 4.

Хлорбутанол (спирт)	-	Анальгезирующее, противовоспалительное; антиагрегантный эффект; Прямое отрицательное инотропное действие на клетки миокарда; Индуцирует токсичность клеток конъюнктивы и роговицы;
2,4-дихлорбензиловый спирт (спирт)	Широкий спектр, Гр (-), Гр (+), вирусы, грибы	Антисептическое (местное), антибактериальное, противогрибковое, противовирусное действие. Уменьшение блокады натриевых каналов. Денатурация внешних белков.
Амилметакрезол (производное крезола)	Широкий спектр, Гр (-), Гр (+), вирусы, грибы	Антисептическое (местное), антибактериальное, противогрибковое, противовирусное действие. Ингибирует медиаторы воспаления и боли, которые участвуют в воспалении слизистых оболочек полости рта и горла. Денатурация внешних белков;
Камфора (Терпеноид)	-	Аналептическое, антиагрегационное, антисептическое, местнораздражающее действие. Возбуждающее действие на сосудодвигательный и дыхательный центры.
Йод + калия йодид (для улучшения растворения в воде)	Гр (-), Гр (+), патогенные грибы; более устойчив стафилококк, однако при длительном применении препарата в 80% случаев отмечается подавление стафилококковой флоры; синегнойная палочка устойчива к действию препарата.	Молекулярный йод, оказывающий антисептический и местнораздражающий эффект. Оказывает бактерицидное действие. Резорбтивное действие: активно влияет на обмен веществ, усиливает процессы диссимиляции, участвует в синтезе Т3 и Т4, обладает пролеолитическим действием.
Бензоксония хлорид (четвертичное соединение аммония)	Гр (+), Гр (-) (в меньшей степени), грибы, вирус гриппа, парагриппа, герпес.	Антибактериальное и антисептическое действие, противогрибковая и противовирусная активность.
Фенол (фенолы)	-	Сильная бактерицидная активность, анестезирующий эффект.
Тимол (монотерпеновый фенол)	-	Антисептическое, отхаркивающее, спазмолитическое действие.
Эноксолон (glycyrrhetic acid) (производное олеановой кислоты)	-	Противовоспалительное действие, местное; схож по структуре с минералокортикоидами.
Лизоцим (фермент класса гидролаз)	Гр (+), Гр (-) бактерии, грибы и вирусов.	Антисептическое действие, противовирусная активность. Принимает участие в местном неспецифическом иммунитете. Вызывает лизис клеточной стенки.
НПВС		
Бензидамина гидрохлорид	-	Противовоспалительное, местное обезболивающее действие. Ингибирует синтез ТНФальфа, в меньшей степени ИЛ-1бета, МСР-1, простагландинов.
Холина салицилат	-	Анальгезирующее, противовоспалительное действие. Ингибирует циклооксигеназу 1 и 2 типа, снижает синтез простагландинов. Может индуцировать апоптоз раковых клеток и модулировать иммунный ответ.

Продолжение таблицы 4.

Антибиотики		
Грамицидин С (антибиотик тиротрициновой группы)	Широкий спектр Гр (+) и Гр (-) микроорганизмов; грибы.	Противомикробное действие, повышает проницаемость микробной клетки, вызывает гибель клетки; бактерицидное действие; фунгицидная активность;
Тиротрицин (грамицидин и тироцидин)	Гр (+) – преимущественно, Гр (-) бактерии	Бактерицидное действие (тироцидины блокируют транспорт питательных веществ через мембрану, вызывают лизис, грамицидины участвуют в образовании пор в мембране, останавливают энергетический метаболизм. Местного действия, не вызывает перекрестную устойчивость. Не влияет на кишечную микрофлору.
Сульфатазол, Стрептоцид (сульфаниламиды)	Гр (+) и Гр (-) кокков, <i>Echerichia Coli</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Corinebacterium diphtheria</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Actinomyces spp.</i> , <i>Toxoplasma gondoli</i> .	Противовоспалительное, противомикробное действие. Оказывают бактериостатический эффект.
Фурагин растворимый (производное нитрофурана)	Гр (+) кокки (<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>), Гр (-) палочки (<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>), простейшие (лямблии). Малочувствительны – <i>Enterococcus spp.</i> Устойчивы – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , большинство штаммов <i>Proteus spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	Оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие.
Прочие средства		
Прополис	Гр (+), Гр (-) (меньше), <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Candida</i> , полиовирус, вирусы гриппа А и В.	Антисептическое, болеутоляющее, ранозаживляющее действие, обусловленное БАВ флавоноидами, витаминами, аминокислотами, смолами, органическими кислотами, эфирными маслами, микроэлементами. Стимулирует процессы регенерации, антиоксидантное действие. Образует защитную пленку на поверхности миндалин, уменьшает болезненность и ускоряет процессы регенерации.

– зверобой продырявленный: содержит флавоноиды гиперозид, рутин, кверцетин, эфирные масла (туйон), дубильные вещества, полисахариды, сапонины, органические кислоты, витамины, имеет высокую антибактериальную активность в отношении различных возбудителей заболеваний слизистых оболочек, в том числе устойчивых к действию ряда антибиотиков; кроме того, он укрепляет стенки капилляров, оказывает легкое вяжущее и противовоспалительное действие;

– ромашка аптечная: содержит фла-

воноиды, эфирные масла (хамазулен), кумарины, органические кислоты, обладает спазмолитическими, противовоспалительными и антисептическими свойствами;

– хлорофиллипт является смесью хлорофиллов из листьев эвкалипта, оказывает бактериостатическую и бактерицидную активность относительно стафилококков, противовоспалительное действие, местное раздражающее действие; собственно эвкалипт оказывает также антисептическое, фунгистатическое и фунгицидное действие;

– экстракт ирландских водорослей оказывает увлажняющее и смягчающее действие на слизистую оболочку горла [1, 2, 11].

Тимол, масло эвкалиптовое и масло мяты перечной оказывают умеренный противовоспалительный и муколитический эффект. Пиридоксин оказывает защитное действие на слизистую оболочку, антиафтозный эффект (эффективен в лечении афтозного стоматита) [2].

Местные антисептики (дибукаин, бензокаин, оксипрокин, тетракаин, лидокаин) обладают обезболивающим действием. Они блокируют иницирование и проведение нервного импульса путем снижения проницаемости нейронной мембраны для натриевых ионов. Дибукаин проявляет слабый местноанестезирующий эффект [2].

Фармакокинетика ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта

ЛП, применяемые в виде орошений, образуют терапевтические концентрации главным образом в очаге воспаления. Часть ЛП после орошения (спреи, аэрозоли, растворы) может поступать в системный кровоток, из-за вероятности заглатывания орошаемой жидкости.

Большинство ЛП обладает низкой абсорбцией и малой биодоступностью, проявляет местное действие и не обладает системными эффектами. Однако йод, холина салицилат, тимол быстро всасываются; гексетидин хорошо адсорбируется. Выводятся преимущественно почками с мочой, некоторые – хлоргексидин, эноксолон, фенол – с калом практически в неизменном виде либо в виде метаболитов (хлорамбутолгидрат, камфора). Камфора выделяется из организма через дыхательные пути, что способствует отхаркиванию [2].

Местные анестетики быстро всасываются со слизистых оболочек, кроме бензокаина, который практически не поступает в кровь, на 70% связываются с белками плазмы, преимущественно выводятся почками в виде метаболитов. Системного действия при применении рекомендованных доз не наблюдается [2].

Показания к применению ЛП для лечения заболеваний горла и полости рта

Показаниями к применению ЛП для лечения заболеваний горла и полости рта

являются:

– вспомогательное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки: стоматит, гингивит, тонзиллит, фарингит (за исключением фенола);

– хирургическое вмешательство после удаления зубов (бензидамин);

– боль в горле, вызванная такими раздражителями, как табак, изменение температуры, пыль (ЛП Анзибел);

– парадонтоз (хлоргексидин, прополис, календула);

– воспаление носа (ЛП Каметон, Камефлю);

– микротравмы, поверхностные повреждения кожных покровов и слизистых оболочек, хронический гнойный отит (прополис);

– кандидоз полости рта и глотки (гексетидин);

– временное и незначительное раздражение и болезненность в полости рта и глотки (фенол) [2].

Хлорофиллипт (раствор масляный и спиртовой) может использоваться при заболеваниях горла, однако в официальных инструкциях по применению таких рекомендаций нет [1, 11].

ЛП, применяемые для лечения заболеваний горла и полости рта, назначают совместно с основной терапией (как правило, с антибактериальными или противовирусными препаратами). Таким образом, этиология заболевания является главным фактором, определяющим специфику фармацевтической помощи [4].

Также ЛП могут применяться для купирования боли, сухости, жжения и раздражения, першения в горле.

Противопоказания к применению ЛП, используемых для лечения заболеваний горла и полости рта

При рекомендации ЛП следует помнить о том, что у них могут быть противопоказания. В частности, абсолютными противопоказаниями к использованию ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта, являются:

– гиперчувствительность к любому компоненту;

– фенилкетонурия – для ЛП, содержащих аспартам: при фенилкетонурии нарушается метаболизм фенилаланина, а аспартам содержит в своем составе дан-

ную аминокислоту, в результате чего накапливаются фенилаланин и его токсические продукты, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС [22];

– непереносимость фруктозы, в том числе образующейся из сорбитола: повышается концентрация фруктозы в кишечнике, появляются признаки диспепсии,

головная боль, усталость, потливость, спутанность сознания и поражение почек, изменения показателей крови [23];

– беременность и период лактации – для всех ЛП (за исключением ЛП Эфизол – с осторожностью, ЛП Лизобакт);

– детский возраст – в зависимости от ЛП (таблица 5);

Таблица 5. – Возраст, с которого разрешается применять ЛП [2]

Возраст	Лекарственная форма	ЛП
с 2 лет	Капли	Тонзилгон Н
с 2,5 лет	Аэрозоль	Гексаспрей, Гексаспрей тропический вкус
с 3 лет	Спрей (аэрозоль)	Оросепт, Оросептин, Ингалипт (аэрозоль), Гексорал
с 4 лет	Таблетки для рассасывания	Ларитилен, Деквадол, Эфизол
	Спрей (аэрозоль)	Ангидак, Мигдалор, Оро-Спрей, Тантум Верде, Фриангин, Терафлю Лар
с 6 лет	Таблетки для рассасывания	Лорсепт, Септолете лимон, Хальсет, Септолете тотал, Септангин, Гексализ, Анзибел (пастилки для рассасывания), Ангал Лимон, Пафедин, Граммидин Детский, Граммидин Нео, Граммидин с анестетиком нео, Гексорал Табс Классик, Лизобакт, Тонзилгон Н (таблетки для приема внутрь)
	Спрей (аэрозоль)	Септофорт плюс, Оро Тон, Лорсепт-Интенсив, Септангин, Септолете Тотал, Септофорт Тотал, Пафедин ментол, Пафедин лимон, Лорангин
с 8 лет	Спрей (аэрозоль)	Стопангин
с 12 лет	Раствор, настойка	Тантум Верде, Календулы настойка, Эвкалипта настойка
	Таблетки для рассасывания	Ангисептин, Лорисилс
	Спрей (аэрозоль)	Ангисептин, Анти-Ангин, Пропосол (аэрозоль)
с 14 лет	Леденцы для рассасывания	Фарингосепт
с 18 лет	Спрей (аэрозоль)	Граммидин с анестетиком, Каметон М, Камефлю (аэрозоль), Пропосол-АВ, Пропосол-Н, Люголь, Миррамил
	Сироп, настойка	Прополиса настойка, Линкас
	Таблетки для рассасывания	Доритрицин, Септефрил, Линкас (пастилки для рассасывания), Шалфей, Хлорофиллипт-ферейн

– бронхоспастические реакции, бронхиальная астма – для цетилпиридиния хлорида, бензидамина хлорида, йода, ЛП, содержащих ментол, эвкалипта настойка – при осуществлении ингаляций (риск развития бронхоспазма);

– повреждения слизистой оболочки, экземы, кровоточивость (например, цетилпиридиния хлорид угнетает процессы репарации);

– эпилепсия, наличие судорог у детей в анамнезе – для цетилпиридиния хлорида, прополиса, ЛП, содержащих мятное масло, ментол или эвкалиптол либо терпено-

иды (снижение эпилептического порога, что провоцирует судороги);

– атрофический фарингит – для гексетидина (атрофический фарингит сопровождается сухостью слизистой оболочки, при этом гексетидин обладает высушивающим действием на слизистую оболочку);

– тяжелая почечная недостаточность, заболевания крови, тиреотоксикоз – для ЛП Ингалипт (из-за наличия сульфаниламидных антибиотиков);

– воспалительные заболевания и язвления ЖКТ – для ЛП, содержащих масло эвкалипта, пастилки ЛП Линкас;

- заболевания печени и почек – для йода, прополиса, ЛП Линкас, фенола;
 - гипертиреоз, заболевания щитовидной железы: узловой коллоидный зоб, эндемичный зоб, тиреоидит Хашимото – для йода (йод участвует в продукции тиреоидных гормонов);
 - герпетиформный дерматит – для йода (прием йодсодержащих препаратов является этиологическим фактором при данном воспалительном заболевании кожи [24]);
 - поллинозы – для прополиса;
 - сахарный диабет – для ЛП, содержащих сахарозу и глюкозу;
 - алкоголизм – для шалфея, этилового спирта (этанол активирует различные нейромедиаторные системы, в том числе катехоламиновую систему; шалфей оказывает антагонистическое влияние на ГАМК-ергическую систему) [25, 26];
 - артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, гипокалиемия – для солодки (солодка вызывает задержку жидкости, нарушает электролитный баланс, повышает артериальное давление, нарушает сердечный ритм);
 - заболевания желчного пузыря – для пастилок ЛП Линкас;
 - гиперчувствительность (перекрестная аллергия) к семейству астровых: арника, амброзия, пижма, полынь, астра, хризантема, маргаритка, тысячелистник – для календулы и ромашки;
 - воспаление надгортанника, воспалительные заболевания слизистой оболочки – для фенола (усиление всасывания фенола, риск токсического действия) [2].
- С осторожностью ЛП применяются при следующих заболеваниях:
- заболевания головного мозга, черепно-мозговые травмы – для ЛП, содержащих этанол, шалфей (туйон шалфея обладает галлюциногенным действием, противодействует тормозному эффекту гамма-аминомасляной кислоты, блокируя рецепторы для него; в высоких дозах туйон вызывает судорожные припадки);
 - заболевание печени, воспалительные заболевания ЖКТ, желчевыводящих путей – для цетилперидиния хлорида;
 - повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и НПВС – для бензидамина хлорида;
 - низкий уровень холинэстеразы – для

дибукаина (ЛП ингибирует сывороточную холинэстеразу (псевдохолинэстеразу);

- сахарный диабет, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, гемохроматоз, сидеробластная анемия, талассемия, гипероксалурия, оксалоз, почечнокаменная болезнь – для аскорбиновой кислоты;
- застойная сердечная недостаточность, нарушение функций печени – для лидокаина;
- заболевания печени – для ЛП, содержащих этиловый спирт [4].

Вспомогательные вещества, которые входят в состав ЛП и вызывают нежелательные реакции или определенные противопоказания:

- мальтит (метаболизируется инсулином; противопоказан при сахарном диабете везде);
 - натрия бензоат, бутилгидроксанизол (вызывает раздражение кожи, глаз, слизистых);
 - глицерин (вызывает головную боль, диарею, расстройство желудка);
 - изомальтит, сорбит, сорбитол, глюкоза (противопоказан при врожденной непереносимости фруктозы);
 - метилпарагидроксибензоат или метилпарабен, бензиловый спирт, пропилпарагидроксибензоат или пропилпарабен, краситель Понсо (вызывают аллергию);
 - соевый лецитин (противопоказан при аллергии на сою и арахис);
 - сорбитол, макроглицерина гидроксистеарат (вызывает раздражение желудка, диарею);
 - аспартам (противопоказан при фенилкетонурии);
 - пропилпарагидроксибензоат или пропилпарабен (вызывает бронхоспазм);
 - пропиленгликоль (вызывает раздражение кожи);
 - этиловый спирт (вызывает аллергию, имеются противопоказания);
 - лактоза (противопоказан при непереносимости галактозы, недостаточности лактазы, синдроме мальабсорбции глюкозы или галактозы) [2].
- В состав многих ЛП входит ментол (левоментол) или мятное масло, эвкалиптол, производные терпенов, что может вызывать риск судорог. Все спреи и аэрозоли в качестве вспомогательных веществ содержат этанол и глицерин (за исключением Люголя, Гексорала) [2] (таблица 6).

Таблица 6. – Вспомогательные вещества, входящие в состав ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта

Вспомогательное вещество	Торговые наименования ЛП
Ментол (левоментол)	Лорсепт, Септолете лимон, Хальсет, Септолете тотал эвкалипт, Лорсепт-Интенсив, Ангисептин, Лорангин, Лорисилс, Пафедин (таблетки для рассасывания), Пафедин (спрей с ментолом), Терафлю Лар, Линкас пастилки, Гексорал, Стопангин
Масло мяты	Септофорт плюс, Септолете тотал лимон и бузина, Септолете тотал лимон и мед, Лорсепт-Интенсив, Септолете Тотал, Септофорт Тотал, Гексорал Табс Классик, Ангисептин, Септофорт Плюс, Терафлю Лар, Линкас сироп, Доритрицин, Стопангин
Масло эвкалипта	Септолете тотал эвкалипт, Септангин (таблетки для рассасывания), Ангисептин, Пафедин (спрей с ментолом), Камефлю, Линкас пастилки, Гексорал
Сорбитол (сорбит)	Хальсет, Ларитилен, Деквадол, Анзибел, Ангисептин, Граммидин Детский, Граммидин Нео, Граммидин с анестетиком нео, Ангал Лимон, Пафедин (таблетки для рассасывания), Линкас сироп без сахара, Шалфей, Доритрицин
Мальтит	Септолете лимон
Глюкоза	Эфизол, Лорисилс, Гексорал Табс Классик, Линкас пастилки, Тонзилгон Н (таблетки)
Лактоза	Эфизол, Лизобакт, Фарингосепт, Тонзилгон Н (таблетки)
Сахароза	Гексализ, Лорисилс, Гексорал Табс Классик, Ингалипт, Септефрил, Фарингосепт, Линкас сироп, Линкас пастилки, Тонзилгон Н (таблетки), Хлорофиллипт-Ферейн
Пропиленгликоль	Лорсепт, Пафедин (спрей), Линкас сироп, Шалфей
Натрия сахаринат	Септофорт плюс, Ангидак, Мигдалор, Оро-спрей, Тантум Верде, Фриангин, Оро Тон, Лорсепт-Интенсив, Септангин (спрей), Септолете Тотал, Септофорт Тотал, Эфизол, Гексаспрей, Гексаспрей тропический вкус, Ангисептин, Лорангин, Лизобакт, Терафлю Лар, Линкас сироп без сахара, Шалфей, Доритрицин, Оросепт, Оросептин, Гексорал, Стопангин
Глицерин	Септолете лимон, Септофорт плюс, Ангидак, Мигдалор, Оро-спрей, Тантум Верде, Фриангин, Оро Тон, Лорсепт-Интенсив, Септангин (спрей), Септолете Тотал, Септофорт Тотал, Гексаспрей, Гексаспрей тропический вкус, Ангисептин (спрей), Пафедин (спрей), Ингалипт, Люголь, Терафлю Лар, Линкас сироп, Оросепт, Оросептин, Стопангин, Граммидин с анестетиком нео
Натрия бензоат	Септолете лимон, Септолете тотал лимон и бузина, Септолете тотал лимон и мед
Метилпарагидроксибензоат	Ангидак, Мигдалор, Оро-спрей, Тантум Верде, Фриангин, Оро Тон, Гексаспрей, Гексаспрей тропический вкус, Линкас сироп, Граммидин с анестетиком нео
Изомальтит	Септолете тотал лимон и бузина, Септолете тотал лимон и мед, Септолете тотал эвкалипт, Септангин
Бутилгидроксианизол	Септолете тотал лимон и бузина
Макроголглицерина гидроксистеарат	Септангин (спрей), Септолете Тотал, Септофорт Тотал
Бензиловый спирт	Гексаспрей, Гексаспрей тропический вкус
Соевый лецитин	Гексаспрей, Гексаспрей тропический вкус
Аспартам	Граммидин Детский, Ангисептин (спрей), Анти-Ангин Формула, Ангал Лимон
Краситель Понсо	Гексорал Табс Классик
Пропилпарагидроксибензоат	Ангисептин (спрей), Анти-Ангин Формула, Линкас сироп, Граммидин с анестетиком нео

Лекарственные взаимодействия ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта

Все лекарственные взаимодействия с

точки зрения оказания рациональной фармацевтической помощи можно разделить на три группы (таблицы 7–9): положительные (способствуют повышению эффективности

Таблица 7. – Повышение активности ЛП для лечения заболеваний горла и полости рта в результате лекарственных взаимодействий

Антисептик или компонент комбинированного антисептического ЛП	Другой ЛП	Результат взаимодействия [2]
Лизоцим	Пенициллины, хлорамфеникол, нитрофурантоин	Усиление действия антибиотиков.
Пиридоксин	Изониазид	Предупреждает или уменьшает токсические явления, в т.ч. при поражении печени.
Декаметоксин	Антибиотики	Усиление действия декаметоксина.

Таблица 8. – Снижение активности ЛП для лечения заболеваний горла и полости рта в результате лекарственных взаимодействий

Антисептик или компонент комбинированного антисептического ЛП	Другой ЛП	Результат взаимодействия [2]
Бензалкония хлорид, цетилперидиния хлорид	Молоко	Снижение противомикробной активности ЛП.
Хлоргексидин	Йод (например, спреем Йокс или Люголь)	Снижение активности ЛП.
Цетилперидиния хлорид	Фосфолипиды, липидосодержащие ЛП	Инактивация.
ЛП Ингалипт	Производные п-аминобензойной кислоты (новокаин, анестезин, дикаин)	Инактивация антибактериальной активности сульфонамидов.
ЛП Каметон, ЛП Камефлюо (из-за камфоры и ментола)	ЛП, снижающие порог судорожной активности (противоэпилептические средства, производные бензодиазепина)	Риск развития судорог.
Пиридоксин	Леводопа	Ослабление антипаркинсонической активности, ускорение декарбоксилирования Леводопы.
Йод	Тиосульфат натрия	Инактивация.
	ЛП, подавляющие функцию щитовидной железы	Снижение действия ЛП, подавляющих функцию щитовидной железы.
	Ацетилсалициловая кислота	Усиление раздражающего действия АСК.
Хлоргексидин, сульфадиазин серебра		Ухудшение действия ЛП йода.
Шалфей	Барбитураты, бензодиазепины	Может повлиять на эффекты ЛП, действующих через ГАМК-рецепторы.
ЛП Линкас	Противокашлевые, ЛП, уменьшающие образование мокроты	Ухудшение образование и отхождение мокроты.
Солодка (вызывает задержку жидкости, нарушает электролитный баланс, повышает артериальное давление, нарушение сердечного ритма)	Антигипертензивные ЛП, диуретики, сердечные гликозиды, глюкокортикостероиды, стимулирующие слабительные	Снижение эффективности других ЛП.
ЛП Миррамил	ЛП, вызывающие дисульфирам-подобные реакции (дисульфирам, цефоперазон, латамоксеф, хлорамфеникол, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид, гипокликемические препараты, гризевульвин, метронидазол, орнидазол, тинидазол, кетоконазол, прокарбазин)	Ощущение жара, покраснение кожных покровов, рвота, тахикардия.

Таблица 9. – Лекарственные взаимодействия, вызывающие ограничение применения ЛП для лечения заболеваний горла и полости рта

Антисептик или компонент комбинированного антисептического ЛП	Другой ЛП	Результат взаимодействия [2]
Пиридоксин	Эстроген, эстрогенсодержащие контрацептивы	Повышение потребности в пиридоксине; следует корректировать дозировку пиридоксина в более высокую сторону.
	Диуретики	Усиление действия диуретиков; следует разграничить совместное применение.
	Пеницилламин, пипразинамид, иммуносупрессоры	Снижение эффекта пиридоксина; следует разграничить совместное применение.
Бензоксония хлорид	Этиловый спирт	Повышение абсорбции бензоксония хлорида; следует разграничить совместное применение.
Шалфей	Гипогликемические, противосудорожные средства	Возможны взаимодействия, проявляющиеся в виде судорог; следует разграничить совместное применение.
	Седативные средства	Усиление действия седативных средств; следует разграничить совместное применение.
	Железо, другие минералы	Влияние на всасывание минералов; следует разграничить совместное применение.
Фенол	ЛП для лечения миастении, угнетающие ЦНС, дезрастворы, в составе которых имеются тяжелые металлы, ингибиторы MAO, блокаторы нейромышечной передачи, опиоиды, вазоконстрикторы	Возможно усиление токсического действия фенола; применять с осторожностью.
Эвкалипт	ЛП, метаболизируемые ферментами C450	Эвкалипт изменяет активность ферментов печени.

ЛП), отрицательные (следует избегать совместного применения ЛП), ограниченные к применению (возможно совместное применение ЛП при определенных условиях, например, при разграничении приема).

Местные анестетики также вступают в лекарственные взаимодействия:

– тетракаин: снижает антибактериальную активность сульфаниламидов, сосудосуживающие средства удлиняют эффект и снижают токсичности тетракаина;

– бензокаин: ингибиторы холинэстеразы подавляют метаболизм анестетика, риск системной токсичности; снижают активность сульфаниламидов [2].

Наличие в составе некоторых ЛП

спирта этилового может оказывать влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами, работе, требующей концентрации внимания. Данные ЛП следует принимать не позднее, чем за 30 минут до начала управления транспортным средством. При соблюдении данной рекомендации на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами ЛП не влияют [2].

Нежелательные реакции ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта

Нежелательные реакции характерны

для всех ЛП. Для ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта, характерны редкие и очень редкие нежелательные реакции [2], связанные в основном с их местным действием.

Гиперчувствительность характерна для всех ЛП, в том числе растительных (проявляется в виде аллергических реакций), также сыпь и эритема, отек слизистой оболочки рта может наблюдаться с различной частотой при приеме антисептиков. Хлоргексидин и цетилпиридиния хлорид окрашивают пломбы, язык, зубы в коричневый цвет (реакция исчезает при отмене ЛП) [2].

Цетилпиридиния хлорид, бензидамина хлорид, деквалиния хлорид и бензоксония хлорид могут вызывать жжение слизистой оболочки полости рта. Некоторые комбинированные растительные ЛП способны вызвать тошноту, рвоту. ЛП фенола способны провоцировать заложенность носа. Бензидамин гидрохлорид и ЛП Лизобакт могут вызывать фотосенсибилизацию. Для ЛП Доритрицин характерна метгемоглобинемия [2].

Препараты йода могут вызвать йодизм (насморк, крапивница, слюнотечение, слезотечение, кожная сыпь, мышечная слабость, заторможенность). Ментол обладает характерными нежелательными реакциями: тошнота и рвота, сыпь и эритема, головная боль, жжение в анальной области, брадикардия, дрожание мышц, атаксия [2].

Для лидокаина характерны следующие нежелательные реакции: метгемоглобинемия; тревога, беспокойство, сонливость, спутанность сознания, головокружение, тремор, психоз, судороги, парестезия, нечеткое зрение или двоение в глазах, шум в ушах, одышка, респираторный дистресс-синдром, угнетение дыхания, мышечный тремор (частота реакций не известна) [2].

Фармацевтическая помощь при использовании ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта

При использовании ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта, необходимо избегать приема пищи в течение 1–2 часов после их применения. Таблетки следует медленно рассасывать в течение каждых 2–3 часов. Количество таблеток для рассасывания не должно превышать максимально допустимую суточную дозу [2].

Перед применением или после применения антисептиков в любой форме выпуска запрещается использовать зубную пасту (происходит инактивация действующих веществ) [2].

Перед применением ингаляционных лекарственных форм необходимо на баллон надеть распылитель, и затем несколько раз встряхнуть. Баллон следует держать строго вертикально (распылителем вверх). Перед орошением рот необходимо прополоскать теплой кипяченой водой. Используя спрей или аэрозоль, следует задержать дыхание. Пациент должен понимать, что необходима координация между вдохом (после максимально полного выдоха) и нажатием на ингалятор для выпуска одной дозы. Пациенту следует дать указание задержать дыхание на несколько секунд или дольше, затем вынуть ингалятор изо рта и медленно выдохнуть через сжатые губы [14, 15].

Распыление проводят после еды или в перерывах между едой, которые должны составлять не менее 2 часов. Рекомендуется проводить данную процедуру каждые 2–4 часа, избегая вдыхания ЛП [2].

В инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах) отмечается, что антисептические ЛП независимо от содержания в них анестетика рекомендуется использовать в течение 5–7 дней. Обычно как ингаляционные формы, так и растворы следует применять в течение 3–10 дней (в среднем 5–7 дней) [2]. Адекватный терапевтический эффект от применения наступит только на 3–5 день лечения [1, 11].

Если раствор применяется для смазывания миндалин или слизистой оболочки полости рта и глотки, то для данных целей применяется тампон, смоченный раствором ЛП. Полоскать горло следует теплым раствором, не проглатывая жидкость [2].

При боли, першении и воспалении в горле из рациона рекомендуется исключить раздражающую пищу (горячую, холодную, кислую, острую, соленую) и газированные напитки. Рекомендуется обильное питье до 1,5–2 литров в сутки. Орошение слизистой оболочки горла теплыми вяжущими или щелочными растворами. Курящим людям следует на время отказаться от сигарет или свести курение к минимуму, поскольку табачный дым является раздражающим фактором для слизистой оболочки глотки [1, 4, 11].

Применять ЛП у детей младше 4 лет следует с осторожностью, в связи с возможностью развития рефлекторного бронхоспазма (поскольку многие ЛП содержат масла эвкалипта и мяты перечной, а также у детей недостаточно развитая дыхательная система) [2, 11].

При коронавирусной инфекции COVID-19 целесообразно рассмотреть возможность включать в схему лечения следующие антисептики:

– полоскание цетилпиридиния хлоридом (снижение вирусной нагрузки на 97,16% через 1 час после перорального полоскания в течение 1–2 минут [27–30]),

– деквалиния хлорид (*in vitro*; установлено ингибирующее взаимодействие с входными воротами для вируса в организме человека TMPRSS2 и ACE2 [31]),

– хлоргексидин (5 рандомизированных контролируемых исследований, одна серия клинических случаев; растворы для полоскания в концентрации 0,2% более эффективны, чем 0,1% и 0,12%, при этом все три дозировки обладали хорошим эффектом в снижении вирусной нагрузки [32, 33]),

– грамицидин С (*in vitro*; связывается с S-протеином вируса, тем самым может разрушать вирус [34]),

– эноксолон (*in vivo, in vitro*; ингибирует цитокиновый шторм; связывается с S-протеином вируса [35, 36]),

– гексетедин (*in vitro*; снижение вирусной нагрузки по сравнению с плацебо составляет 69,2% [37]),

– тимол и камфора (*in vitro*; камфора обладает противовоспалительным действием, что связано с модуляцией производства цитокинов, оксида азота и простагландинов; тимол и его производные связываются с S-протеином вируса, ферментами человека ACE2 и TMPRSS2 [38, 39]).

Однако следует учитывать, что действующие вещества в полости рта вымываются и снижаются в концентрации за счет клиренса слюны. Кроме того, слюна представляет собой сложную жидкость с десятками белков и гликопротеинов, в которой действие антисептиков будет изменено, а присутствующие бактерии также будут связываться с активными ингредиентами, ограничивая уровни, доступные для взаимодействия с вирусом COVID-19 [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, алгоритм фармацевтического консультирования при вспомогательном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки можно представить в виде следующей последовательности действий фармацевтического работника.

1. Выявление симптоматики. Необходимо обратить внимание на общие признаки: дискомфорт или боль в горле, усиливающиеся при глотании; отечность и покраснение миндалин; гиперемия слизистых; ощущения появления в горле чего-то постороннего (характерно для фарингита); наличие белого налета на слизистых оболочках и языке (тонзиллит); слабость.

После выяснения клинической картины заболевания переходят к следующему этапу. При этом обязательно рекомендуют обратиться к врачу для уточнения диагноза (вирусной или бактериальной природы) и назначения основной терапии. Фармацевтический работник должен пояснить, что в рамках консультирования он сможет предложить симптоматическую вспомогательную терапию.

2. Определение серьезных или угрожающих симптомов: высокая температура (более 3 дней); сильная головная боль; появление сильного кашля, влияющего на качество жизни; выраженная интоксикация; появление на поверхности небной миндалины маленьких желтовато-белых пузырьков.

При их наличии следует настоятельно рекомендовать обратиться к врачу.

При отсутствии угрожающих симптомов следует перейти к следующему этапу.

3. Определение возраста пациента и лекарственной формы ЛП (с учетом наличия хронических заболеваний). ЛП без содержания красителей и (или) ароматизаторов предлагают преимущественно детям; в первую очередь следует рекомендовать твердые лекарственные формы; при наличии сахарного диабета – исключать ЛП, содержащие сахар, фруктозу и глюкозу (преимущественно твердые лекарственные формы); рекомендовать не использовать ингаляционные формы детям и пациентам, страдающим бронхиальной астмой (риск бронхоспазма от распыления); жидкие лекарственные

формы рекомендуются использовать в самую последнюю очередь; при обширных поражениях слизистых оболочек – твердые рассасывающие лекарственные формы, при точечном – ингаляционные формы.

4. Подбор оптимального ЛП (по действующему веществу). В случае незначительного раздражения горла и болезненности рекомендуют фенол, растительные препараты; при сильной боли – комбинированные ЛП, содержащие анестетик; при умеренной боли и гиперемии слизистой оболочки – монокомпонентные антисептики или их комбинации. В первую очередь следует рекомендовать ЛП, обладающие противовоспалительным действием и широким спектром действия (против вирусов, микроорганизмов и грибов): 2,4-дихлорбензиловый спирт, амилметакрезол, лизоцим, прополис; затем – ЛП, обладающие противовоспалительным действием и широким спектром действия (против микроорганизмов и грибов): бензалкония хлорид, деквалиния хлорид, декаметоксин, гексетидин, йод, граммидин С; или ЛП, обладающие противовоспалительным действием и широким спектром действия (против микроорганизмов и вирусов): цетилперидиния хлорид, бензоксония хлорид; затем – ЛП, обладающие противовоспалительным действием и узким спектром действия на микроорганизмы и вирусы: хлоргексидин; затем – ЛП, обладающие противовоспалительной активностью: эноксолон, бензидамина гидрохлорид, холина салицилат, хлорбутанол.

При подтверждении бактериальной природы заболевания показаны ЛП, включающие местные антибактериальные средства. Если боль в горле сопровождается кашлем – растительные средства (шалфей, исландский мох).

При повреждении слизистой оболочки, наличии экзем, кровоточивости следует использовать ЛП, обладающие репаративными свойствами (прополис, календула, ромашка).

Необходимо учитывать наиболее частые противопоказания: бронхиальная астма (цетилперидиния хлорид, бензидамина хлорид, йод, ЛП, содержащие ментол), эпилепсия, наличие судорог у детей в анамнезе (цетилперидиния хлорид, прополис, ЛП, содержащие мятное масло,

ментол или эвкалиптол либо терпеноды), тяжелая почечная недостаточность, заболевания крови, тиреотоксикоз (ЛП Ингалипт), воспалительные заболевания и изъязвления ЖКТ (ЛП, содержащие масло эвкалипта, пастилки Линкас), заболевания печени и почек (йод, прополис, ЛП Линкас, фенол), гипертиреоз и заболевания щитовидной железы (йод), полинозы (прополис), артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, гипокалиемия (солодка).

5. Фармацевтический работник информирует потребителя об особенностях применения ЛП (режим дозирования, правила применения лекарственной формы), хранения в домашних условиях, возможных нежелательных реакциях. Отдельно фармацевтический специалист сообщает о возможных лекарственных взаимодействиях, обращая внимания на осторожность при использовании йода и хлоргексидина (инактивация препаратов йода), ЛП, содержащих сульфаниламиды и местные анестетики (инактивация антибактериальной активности). Кроме того, после использования зубной пасты не допускается использовать ЛП, применяемые для лечения заболеваний горла и полости рта. Курс терапии составляет, в среднем, от 5 до 7 дней, в случае отсутствия эффективности следует рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу.

В рамках оказания фармацевтической помощи фармацевтический работник должен разумно предлагать комплексную терапию. Так, рационально использовать местные лекарственные формы с таблетками для применения внутрь, сиропами и каплями; местные лекарственные формы можно сочетать совместно с ингаляционными при условии, что они содержат разные действующие вещества; во всех случаях рационально предлагать использовать растворы для полоскания. В эпидемиологический период регистрации случаев коронавирусной инфекции, вирусов гриппа и других вирусов, вызывающих респираторные заболевания, можно рекомендовать противовирусные препараты.

Правильное использование ЛП, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта, обеспечит надлежащий терапевтический эффект при минимальных рисках нежелательных реакций.

SUMMARY

A. A. Kirilyuk

**CLINICAL PHARMACOLOGY
FEATURES OF THE DRUGS TO TREAT
THROAT AND ORAL CAVITY DISEASES**

The article is devoted to the drugs to treat diseases of the throat and oral cavity (pharyngitis, tracheitis, laryngitis, stomatitis, acute tonsillopharyngitis, gingivitis, parodontosis and etc.). Common symptoms of the above-mentioned diseases are pain, itching and throat irritation when swallowing, hoarseness and possible voice loss. Diseases are bacterial in nature or are caused by viruses. Tonsillitis, pharyngitis, tonsillopharyngitis can be also caused by fungi. The review includes a comparative characteristic of diseases, symptoms and etiological factors. The article considers 25 active substances belonging to 61 drugs registered in the Republic of Belarus. Advantages and disadvantages of the dosage forms (tablets, pastilles and lozenges, sprays and aerosols, solutions, syrups) and active substances, indications and contraindications as well as the possibility of using drugs during pregnancy and lactation are considered. Information on pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs, adverse reactions and drug interactions is systematized. Recommendations on practical use of drugs contained in the instructions for medical use (package inserts) as well as recommendations in pharmaceutical consulting are given. Excipients and the reactions they cause in the human body are considered in the article. This information given is necessary for providing highly-qualified pharmaceutical care. In terms of coronavirus infection COVID-19 prevalence a pharmacist should know which drugs affect the virus activity. Thus, the following antiseptics affect viral activity of COVID-19: cetylpyridinium chloride, dequalinium chloride, chlorhexidine, gramicidin S, enoxolone, hexetidine, thymol and camphor. An exemplary algorithm of pharmaceutical consulting to the population is given in the summary of the review.

Keywords: drug, antiseptics, clinical pharmacology, dosage form, pharmaceutical consulting for the throat and oral cavity diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирилюк, А. А. Лекарственные средства, применяемые для лечения острых респираторных инфекций горла и полости рта: фармацевтическая помощь, ассортимент и ценовая доступность в Республике Беларусь (часть 1. Антисептические средства в форме таблеток для рассасывания) / А. А. Кирилюк, Т. Л. Петрище // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2017. – № 3. – С. 92–105.

2. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rceth.by>. – Дата доступа: 18.02.2023.

3. Тонзиллофарингиты / Х. Т. Абдулкеримов [и др.] ; под ред. С. В. Рязанцева. – Санкт-Петербург: Полифорум Групп, 2014. – 40 с.

4. Блоцкий, А. А. Воспалительные заболевания ЛОР-органов. Часть II. Воспалительные заболевания глотки: метод. пособие для студентов мед. Вузов, врачей интернов, клинических ординаторов оториноларингологов / А. А. Блоцкий. – Благовещенск: Амурская гос. мед. акад., 2015. – 228 с.

5. Основные заболевания слизистой оболочки рта: атлас / С. И. Бородовицина [и др.]. – Рязань: ОТСиОП, 2019. – 316 с.

6. Гингивиты у детей: учеб.-метод. пособие / Т. Н. Терехова [и др.]. – Минск: Белорус. гос. мед. ун-т, 2012. – 31 с.

7. Заболевания пародонта / В. Л. Быков [и др.] ; под общ. ред. Ореховой Л. Ю. – Москва: Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.

8. Зеновский, В. П. Болезни пародонта: учеб.-метод. пособие / В. П. Зеновский, Б. Г. Голубев. – Архангельск: Северный гос. мед. ун-т, 2001. – 87 с.

9. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита / М. С. Алиева [и др.]. // Изв. Дагестанского гос. пед. ун-та. Естественные и точные науки. – 2013. – № 1. – С. 25–29.

10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.whocc.no>. – Date of access: 10.02.2023.

11. Кирилюк, А. А. Лекарственные средства, применяемые для лечения острых респираторных инфекций горла и полости рта: Фармацевтическая помощь, ассортимент и Ценовая доступность в Республике Беларусь (часть 2. Антисептические средства в форме спреев, аэрозолей и растворов для наружного применения) / А. А. Кирилюк, Т. Л. Петрище // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2017. – № 3. – С. 106–126.

12. Об утверждении номенклатуры лекарственных форм [Электронный ресурс] : решение Коллегии Евразийской экономич. комис., 22 дек. 2015 г., №172 // Евразийская экономическая комиссия. – Режим доступа: <https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/akty-v-sfere-ls>.

phr. – Дата доступа: 10.02.2023.

13. Исследование номенклатуры лекарственных средств для местного лечения полости рта и горла, представленных на фармацевтическом рынке РФ / Т. К. Рязанова [и др.] // Ремедиум Приволжье. – 2016. – № 10. – С. 26–28.

14. Allen, L. V. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems / L. V. Allen, H. C. Ansel. – 10th ed. – Hagerstown: Wolters Kluwer Health. – 2014. – 809 p.

15. Mahato, R. I. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery / R. I. Mahato, A. S. Narang. – 3rd ed., revised and expanded. – Boca Raton: CRC Press, 2017. – 729 p.

16. Гундорина, А. Д. Лекарственная форма пастилки: понятие и возможности применения / А. Д. Гундорина, Н. А. Криштанова // Инновации в здоровье нации: сб. материалов VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 7–8 нояб. 2019 г. – Санкт-Петербург: С.-Петерб. гос. химико-фармацевт. ун-т, 2019. – С. 147–149.

17. Lozenge [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/lozenge>. – Date of access: 10.02.2023.

18. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей / Ю. Л. Солдатский [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 1. – С. 105–109.

19. Pakale, A. D. Medicated Chewable Lozenges: A Review / A. D. Pakale, S. K. Tiloo, M. M. Bodhankar // International j. of recent sci. research. – 2019. – Vol. 10, N 4. – P. 32071–32076.

20. Сидельникова, Л. Ф. Эффективность различных форм антисептических средств в комплексном лечении вирусных заболеваний слизистой оболочки полости рта / Л. Ф. Сидельникова, Е. А. Скибицкая // Современная стоматология. – 2016. – № 3. – С. 42–45.

21. National Center for Biotechnology Information PubChem [Electronic resource]. – Mode of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 10.02.2023.

22. Волгина, С. Я. Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения / С. Я. Волгина, С. Ш. Яфарова, Г. Р. Клетенкова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 111–118.

23. Наследственная непереносимость фруктозы / Н. В. Нагорная [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3. – С. 92–96.

24. Дрожжина, М. Б. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение герпетического дерматоза Дюринга / М. Б. Дрожжина, С. В. Кошкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 2. – С. 74–80.

25. Кароматов, И. Д. Воздействие лекар-

ственного растения шалфей на нервную систему – обзор литературы / И. Д. Кароматов, А. Т. Абдувохидов // Биология и интегративная медицина. – 2018. – № 11. – С. 20–31.

26. К вопросу о применении растительного сырья, содержащего биологически активные вещества, в производстве алкогольных напитков / И. М. Абрамова [и др.] // Пиво и напитки. – 2019. – № 4. – С. 15–19.

27. Effect of oral antiseptics in reducing SARS-CoV-2 infectivity: evidence from a randomized double-blind clinical trial / Á. Sánchez Barrueco [et al.] // Emerging microbes & infections. – 2022. – Vol. 11, N 1. – P. 1833–1842.

28. Randomized clinical trial to assess the impact of oral intervention with cetylpyridinium chloride to reduce salivary SARS-CoV-2 viral load / R. Tarragó-Gil [et al.] // J. of clinical periodontology. – 2023. – Vol. 50, N 3. – P. 288–294.

29. Virucidal activity and mechanism of action of cetylpyridinium chloride against SARS-CoV-2 / N. Okamoto [et al.] // J. of oral and maxillofacial surgery, medicine, and pathology. – 2022. – Vol. 34, N 6. – P. 800–804.

30. Antiviral effect of cetylpyridinium chloride in mouthwash on SARS-CoV-2 / R. Takeida [et al.] // Sci. rep. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 14050.

31. SARS-CoV-2 entry inhibitors by dual targeting TMPRSS2 and ACE2: An in silico drug repurposing study / K. Baby [et al.] // Europ. j. of pharmacology. – 2021. – Vol. 896. – P. 173922.

32. Is chlorhexidine mouthwash effective in lowering COVID-19 viral load? A systematic review / G. S. Rahman [et al.] // Europ. rev. med. pharmacological sciences. – 2023. – Vol. 27, N 1. – P. 366–377.

33. Chlorhexidine mouthwash reduces the salivary viral load of SARS-CoV-2: A randomized clinical trial / D. D. Costa [et al.] // Oral diseases. – 2022. – Vol. 28, N 52. – P. 2500–2508.

34. Gramicidin S and melittin: potential antiviral therapeutic peptides to treat SARS-CoV-2 infection / M. G. Enayathullah [et al.] // Sci. rep. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 3446.

35. Glycyrrhetic acid: A potential drug for the treatment of COVID-19 cytokine storm / H. Li [et al.] // Phytomedicine. – 2022. – Vol. 102. – Art. 154153.

36. Natural triterpenoids from licorice potently inhibit SARS-CoV-2 infection / Y. Yi [et al.] // J. of advanced research. – 2021. – Vol. 36. – P. 201–210.

37. Efficacy of Hexetidine, Thymol and Hydrogen Peroxide-Containing Oral Antiseptics in Reducing Sars-Cov-2 Virus in the Oral Cavity: A Pilot Study / S. A. Ogun [et al.] // West Afr. j. medicine. – 2022. – Vol. 39, N 1. – P. 83–89.

38. Current Insights on Bioactive Molecules, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Other Pharmacological Activities of Cinnamomum campho-

ra Linn / M. J. A. Fazmiya [et al.] // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 9354555.

39. Natural products can be used in therapeutic management of COVID-19: Probable mechanistic insights / S. Ali [et al.] // Biomedicine & pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 147. – Art. 112658.

REFERENCES

1. Kiriliuk AA, Petrishche TL. Medicines used to treat acute respiratory infections of the throat and mouth: pharmaceutical care, range and affordability in the Republic of Belarus (Part 1. Antiseptics in the form of lozenges). *Sovremennye problemy zdavookhraneniia i meditsinskoi statistiki*. 2017;(3):92–105. (In Russ.)

2. Registers of the Unitary Enterprise "Center for Expertise and Testing in Healthcare" [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: <http://www.rceth.by>. Data dostupa: 18.02.2023. (In Russ.)

3. Abdulkirimov KhT, Garashchenko TI, Koshel' VI, Riazantsev SV, Svistushkin VM. Tonsillopharyngitis. Svistushkin VM, redaktor. Sankt-Peterburg, RF: Poliforum Grupp; 2014. 40 s. (In Russ.)

4. Blotskii AA. Inflammatory diseases of the ENT organs. Part II. Inflammatory diseases of the pharynx: metod posobie dlia studentov med Vuzov, vrachei internov, klinicheskikh ordinatov otorinolaringologov. Blagoveshchensk, RF: Amurskaia gos med akad; 2015. 228 s. (In Russ.)

5. Borodovitsina SI, Savel'eva NA, Mezhevichina GS, Zhil'tsova EE, Filimonova LB. The main diseases of the oral mucosa: atlas. Riazan', RF: OTSiOP; 2019. 316 s. (In Russ.)

6. Terekhova TN, Mel'nikova EI, Minchenia OV, Shakovets NV. Gingivitis in children: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: Belarus gos med un-t; 2012. 31 s. (In Russ.)

7. Bykov VL, Kirsanov AI, Kudriavtseva TV, Levin MIA, Orekhova LIu, Trezubov VN i dr. Periodontal disease. Orekhova LIu, redaktor. Moskva, RF: Poli Media Press; 2004. 432 s. (In Russ.)

8. Zenovskii VP, Golubev BG. Periodontal disease: ucheb-metod posobie. Arkhangel'sk, RF: Severnyi gos med un-t; 2001. 87 s. (In Russ.)

9. Alieva MS, Rasulov IM, Magomedov MA, Meilanova RD. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of periodontitis. *Izv Dagestanskogo gos ped un-ta. Estestvennye i tochnye nauki*. 2013;(1):25–9. (In Russ.)

10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.whocc.no>. Date of access: 10.02.2023

11. Kiriliuk AA, Petrishche TL. Medicines used to treat acute respiratory infections of the throat and mouth: Pharmaceutical care, range and

affordability in the Republic of Belarus (Part 2. Antiseptics in the form of sprays, aerosols and solutions for external use). *Sovremennye problemy zdavookhraneniia i meditsinskoi statistiki*. 2017;(3):106–26. (In Russ.)

12. On approval of the nomenclature of dosage forms [Elektronnyi resurs] : reshenie Kollegii Evraziiskoi ekonomich komis, 22 dek 2015 g, № 172. Evraziiskaia ekonomicheskaiia komissiia. *Rezhim dostupa*: <https://eec.eaunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/akty-v-sfere-ls.php>. Data dostupa: 10.02.2023. (In Russ.)

13. Riazanova TK, Varina NR, Kurkin VA, Petrukhina IK, Avdeeva EV, Klimova LD i dr. Study of the nomenclature of drugs for local treatment of the oral cavity and throat, presented on the pharmaceutical market of the Russian Federation. *Remedium Privolzh'e*. 2016;(10):26–8. (In Russ.)

14. Allen LV, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 10th ed. Hagerstown, USA: Wolters Kluwer Health; 2014. 809 p

15. Mahato RI, Narang AS. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery. 3rd ed, revised and expanded. Boca Raton, USA: CRC Press; 2017. 729 p

16. Gundorina AD, Krishtanova NA. Dosage form of lozenges: concept and possibilities of application. V: *Innovatsii v zdorov'e natsii*. Sb materialov VII Vseros nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem; 2019 noiab 7-8; Sankt-Peterburg. Sankt-Peterburg, RF: S-Peterb gos khimikofarmatsevt un-t; 2019. s. 147–9. (In Russ.)

17. Lozenge [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/lozenge>. Date of access: 10.02.2023

18. Soldatskii IuL, Onufrieva EK, Gasparian SF, Shchepin NV, Steklov AM. Choosing the optimal remedy for local treatment of pharyngitis in children. *Zdorov'e rebenka*. 2014;(1):105–9. (In Russ.)

19. Pakale AD, Tiloo SK, Bodhankar MM. Medicated Chewable Lozenges: A Review. *Int J Recent Sci Res*. 2019;10(4):32071–6. doi: 10.24327/ijrsr.2019.1004.3393

20. Sidel'nikova LF, Skibitskaia EA. The effectiveness of various forms of antiseptic agents in the complex treatment of viral diseases of the oral mucosa. *Sovremennaia stomatologiya*. 2016;(3):42–5. (In Russ.)

21. National Center for Biotechnology Information PubChem [Electronic resource]. Mode of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Date of access: 10.02.2023

22. Volgina SIA, Iafarova SSH, Kletenkova GR. Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinical manifestations, treatment. *Ros vestn perinatologii i pediatrii*.

- 2017;62(5):111–8. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-111-118. (In Russ.)
23. Nagornaia NV, Bordiugova EV, Dudchak AP, Koval' AP. Hereditary fructose intolerance. *Zdorov'e rebenka*. 2014;(3):92–6. (In Russ.)
24. Drozhkina MB, Koshkin SV. A modern view on the clinic, diagnosis and treatment of Dühring's dermatosis herpetiformis. *Immunopatologiiia, allergologiiia, infektologiiia*. 2018;(2):74–80. doi: 10.14427/jipai.2018.2.78. (In Russ.)
25. Karomatov ID, Abduvokhidov AT. The effect of the medicinal plant sage on the nervous system – a review of the literature. *Biologiiia i integrativnaia meditsina*. 2018;(11):20–31. (In Russ.)
26. Abramova IM, Kalinina AG, Golovacheva NE, Morozova SS, Galliamova LP, Kaplun AP. To the question of the use of plant materials containing biologically active substances in the production of alcoholic beverages. *Pivo i napitki*. 2019;(4):15–9. doi: 10.24411/2072-9650-2019-10001. (In Russ.)
27. SánchezBarrueco Á, Mateos-Moreno MV, Martínez-Beneyto Y, García-Vázquez E, Campos-González A, Zapardiel Ferrero J et al. Effect of oral antiseptics in reducing SARS-CoV-2 infectivity: evidence from a randomized double-blind clinical trial. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):1833–42. doi: 10.1080/22221751.2022.2098059
28. Tarragó-Gil R, Gil-Mosteo MJ, Aza-Pascual-Salcedo M, Alvarez MJL, Ainaga RR, Gimeno NL et al. Randomized clinical trial to assess the impact of oral intervention with cetylpyridinium chloride to reduce salivary SARS-CoV-2 viral load. *J Clin Periodontol*. 2023;50(3):288–94. doi: 10.1111/jcpe.13746
29. Okamoto N, Saito A, Okabayashi T, Komine A. Virucidal activity and mechanism of action of cetylpyridinium chloride against SARS-CoV-2. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2022;34(6):800–4. doi: 10.1016/j.ajoms.2022.04.001
30. Takeda R, Sawa H, Sasaki M, Orba Y, Maishi N, Tsumita T et al. Antiviral effect of cetylpyridinium chloride in mouthwash on SARS-CoV-2. *Sci Rep*. 2022;12(1):14050. doi: 10.1038/s41598-022-18367-6
31. Baby K, Maity S, Mehta CH, Suresh A, Nayak UY, Nayak Y. SARS-CoV-2 entry inhibitors by dual targeting TMPRSS2 and ACE2: An in silico drug repurposing study. *Eur J Pharmacol*. 2021;896:173922. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173922
32. Rahman GS, Alshetan AAN, Alotaibi SSO, Alaskar BMI, Baseer MA. Is chlorhexidine mouthwash effective in lowering COVID-19 viral load? A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):366–77. doi: 10.26355/eur-rev_202301_30890
33. Costa DD, Brites C, Vaz SN, de Santana DS, Dos Santos JN, Cury PR. Chlorhexidine mouthwash reduces the salivary viral load of SARS-CoV-2: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2022;28(52):2500–8. doi: 10.1111/odi.14086
34. Enayathullah MG, Parekh Y, Banu S, Ram S, Nagaraj R, Kumar BK et al. Gramicidin S and melittin: potential anti-viral therapeutic peptides to treat SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):3446. doi: 10.1038/s41598-022-07341-x
35. Li H, You J, Yang X, Wei Y, Zheng L, Zhao Y et al. Glycyrrhetic acid: A potential drug for the treatment of COVID-19 cytokine storm. *Phytomedicine*. 2022;102. Article 154153. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154153
36. Yi Y, Li J, Lai X, Zhang M, Kuang Y, Bao YO et al. Natural triterpenoids from licorice potently inhibit SARS-CoV-2 infection. *J Adv Res*. 2021;36:201–10. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.012
37. Ogun SA, Erinoso O, Aina OO, Ojo OI, Adejumo O, Adeniran A et al. Efficacy of Hexetidine, Thymol and Hydrogen Peroxide-Containing Oral Antiseptics in Reducing Sars-Cov-2 Virus in the Oral Cavity: A Pilot Study. *West Afr J Med*. 2022;39(1):83–9. doi: 10.55891/wajm.v39i1.98
38. Fazmiya MJA, Sultana A, Rahman K, Heyat BB, Akhtar F, Khan S et al. Current Insights on Bioactive Molecules, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Other Pharmacological Activities of Cinnamomum camphora Linn. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022. Article 9354555. doi: 10.1155/2022/9354555
39. Ali S, Alam M, Khatoon F, Fatima U, Elsbali AM, Adnan M et al. Natural products can be used in therapeutic management of COVID-19: Probable mechanistic insights. *Biomed Pharmacother*. 2022;147. Article 112658. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112658

Адрес для корреспонденции:

220005, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. В. Хоружей, 11,
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,
e-mail: ya.ceny2012@yandex.by,
Кирилюк А.А.

Поступила 17.03.2023 г.

Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский

АДАПТАЦИЯ МЕТОДА «ШАХМАТНОЙ ДОСКИ» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К КОМБИНАЦИЯМ АНТИСЕПТИКОВ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Целью данной работы было адаптивное изменение метода «шахматной доски» для определения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* к комбинациям тетраметилэтилентетрамина, полигексаметиленгуанидина гидрохлорида, хлоргексидина биглюконата, фурацилина, диметилсульфоксида, мирасептина. Фракционную подавляющую концентрацию определяли в сериях из 3 повторений в П-образных культуральных планшетах с крышкой на 96 лунок в формате «шахматной доски» (поле 8 на 8). Установлено, что по отношению ко всем изученным микроорганизмам аддитивным совместным антимикробным действием обладает комбинация тетраметилэтилентетрамина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида. Показано, что по отношению к *Klebsiella pneumoniae* аддитивным действием обладает комбинация хлоргексидина биглюконата и фурацилина. По отношению к *Staphylococcus aureus* аддитивным действием обладают комбинации фурацилина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида, фурацилина и хлоргексидина биглюконата, фурацилина и мирасептина. По отношению к *Candida albicans* аддитивным действием обладает комбинация тетраметилэтилентетрамина и хлоргексидина биглюконата. Диметилсульфоксид не проявляет аддитивного совместного действия ни с одним из антисептиков по отношению к изученным микроорганизмам. Ни одна из исследованных комбинаций не проявляет синергического или антагонистического совместного действия по отношению к изученным микроорганизмам. Определение антимикробной активности гелей тетраметилэтилентетрамина, полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и их комбинаций проводили методом диффузии в агар. Комбинация тетраметилэтилентетрамина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида в виде мягкой лекарственной формы обладает более выраженным антимикробным действием по отношению к грамположительным микроорганизмам. Сделан вывод о возможности использования метода «шахматной доски» для определения чувствительности микроорганизмов к комбинациям антисептиков, которые могут быть применены в стоматологической и хирургической практике.*

Ключевые слова: *антисептик, комбинированная антимикробная активность, аддитивное совместное действие.*

ВВЕДЕНИЕ

Все чаще сфера здравоохранения сталкивается со случаями недостаточной эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, что связано с развитием резистентности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам. Формирование госпитального штамма бактерий, обладающего резистентностью по отношению к антисептическим средствам (АС), ставит под угрозу эпидемиологическую безопасность медицинских

организаций. Имеются доказательства того, что патогенные бактерии могут адаптироваться к антисептикам при повторном воздействии [1].

Более тревожным является сопутствующее повышение устойчивости к антибиотикам, описанное для некоторых патогенов, которые ранее подвергались обработке АС. Согласно литературным данным, у большинства бактерий, адаптированных к антисептикам, гидрофобность клеточной поверхности была повышена, и масс-спектрометрический анализ выявил изменения в экспрессии белков, вовлеченных в широкий спектр функциональ-

ных доменов. Данные *in vitro* показывают адаптацию и перекрестную адаптацию патогенов полости рта к антисептикам и антибиотикам. Это связано с изменениями гидрофобности клеточной поверхности и экспрессии белков, участвующих в мембранном транспорте, вирулентности, защите от окислительного стресса и метаболизме. К сожалению, эффекты адаптации и перекрестной адаптации малоизвестны для патогенов полости рта [2].

В современной клинической практике применяется большое количество АС. Но, несмотря на многообразие торговых наименований препаратов, в качестве действующих веществ используется ограниченный спектр веществ антимикробного действия.

Профилактика и лечение заболеваний пародонта, вызванных микроорганизмами, является важной проблемой системы здравоохранения. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствуют лекарственные препараты для лечения указанных патологий, однако их ассортимент недостаточен для эффективного и полного оказания помощи пациентам. Причиной этого является незначительное количество используемых действующих веществ и большая удельная доля импортных лекарственных препаратов в данном сегменте рынка. Поэтому актуальным является фармацевтическая разработка новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний пародонта [3].

Перспективным направлением фармацевтической разработки стоматологических лекарственных препаратов в виде мягкой лекарственной формы является применение комбинаций действующих веществ, усиливающих антимикробную активность друг друга. Для осуществления поиска данных комбинаций применяют метод «шахматной доски», хорошо описанный в научной литературе [4, 5]. Согласно этому методу комбинации веществ антимикробного действия при совместном использовании могут как уменьшать активность друг друга (антагонизм), так и увеличивать (аддитивное действие – комбинация веществ обладает активностью суммы ее компонентов или синергизм – активность комбинации выше активности суммы ее компонентов) [5]. Ранее нами изучена антимикробная активность ряда антисептиков [6]. Метод «шахматной до-

ски» преимущественно используется для изучения комбинированной активности антибиотиков.

Целью данной работы было изучение возможности применения метода «шахматной доски» для изучения комбинированной активности антисептиков, используемых в стоматологической и хирургической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись растворы фармацевтических субстанций, цветовые характеристики которых не мешали учету антимикробной активности, которые не обладали окислительными свойствами и не взаимодействовали с питательной средой. В работе использовали растворы тетраметилэтилентетрамина, полигексаметиленгуанидина гидрохлорида, хлоргексидина биглюконата, диметилсульфоксида, фурацилина, лекарственного средства мирасептина (содержит действующее вещество миритин в концентрации 0,01%).

Для изучения совместного применения комбинаций антисептиков использовали следующие музейные штаммы: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Streptococcus agalactiae* ATCC 13813.

Определение комбинированного антимикробного действия изучали согласно методике «шахматной доски». Тестирование проводили в П-образных культуральных планшетах с крышкой на 96 лунок в формате «шахматной доски» (поле 8 на 8).

Используя питательную среду в качестве растворителя, приготовили 3–5 мл рабочих растворов с концентрацией 16 × МПК (минимальная подавляющая концентрация) веществ X и Y. В каждую ячейку ряда А первого планшета вносили 100 мкл рабочего раствора вещества X. В лунки рядов В–Н вносили 50 мкл питательной среды. При помощи 8-канального дозатора последовательно смешивали и переносили 50 мкл полученных растворов из ряда лунок А до ряда G. В результате получали двукратные серийно убывающие разведения вещества X: 16 × МПК (ряд А), 8 × МПК (ряд В), 4 × МПК (ряд С), 2 × МПК (ряд D), 1 × МПК (ряд Е), 0,5 × МПК (ряд F), 0,25 × МПК (ряд G). Из ряда лунок G уда-

ляли 50 мкл жидкости. Лунки ряда Н не содержали вещество А.

В лунки 8 столбца второго планшета вносили 120 мкл рабочего раствора вещества Y, в лунки 1–7 столбцов вносили 60 мкл питательной среды. С помощью 8-канального дозатора последовательно смешивали и переносили по 60 мкл полученных растворов из столбца 8 до столбца 2. Таким образом получили двукратные серийно убывающие разведения вещества Y: 16 × МПК (ряд 8), 8 × МПК (ряд 7), 4 × МПК (ряд 6), 2 × МПК (ряд 5), 1 × МПК (ряд 4), 0,5 × МПК (ряд 3), 0,25 × МПК (ряд 2). Удаляли 60 мкл жидкости из ряда лунок А2...Н2. Лунки столбца 1 не содержали вещество В.

Переносили 50 мкл из 64 лунок планшета 2 в одноименные лунки планшета 1. Затем во все лунки планшета 1 вносили

100 мкл питательной среды, предварительно инокулированной суспензией исследуемого штамма 0,5 МакФарланд (концентрация микробных клеток 10⁹ КОЕ/мл). По окончании всех действий объем жидкости в каждой из 64 лунок составил 200 мкл (50 мкл А + 50 мкл В + 100 мкл питательной среды, содержащей 10⁶ КОЕ/мл культуры исследуемого микроорганизма). Для предотвращения высушивания планшет помещали в герметичный пакет из полиэтилена. После чего инкубировали при температуре 35 ± 2 °С в течение 18–24 ч. Учет результатов проводили по наличию достаточного роста микроорганизмов исследуемой культуры в лунке, не содержащей исследуемых веществ (лунка Н1). В конечном итоге в лунках планшета 1 содержались действующие вещества в диапазоне их концентраций от 0 до 4 МПК (рисунок 1).

	1	2	3	4	5	6	7	8	x МПК _x
A	4* 0**	4 0,06	4 0,125	4 0,25	4 0,5	4 1	4 2	4 4	4
B	2 0	2 0,06	2 0,125	2 0,25	2 0,5	2 1	2 2	2 4	2
C	1 0	1 0,06	1 0,125	1 0,25	1 0,5	1 1	1 2	1 4	1
D	0,5 0	0,5 0,06	0,5 0,125	0,5 0,25	0,5 0,5	0,5 1	0,5 2	0,5 4	0,5
E	0,25 0	0,25 0,06	0,25 0,125	0,25 0,25	0,25 0,5	0,25 1	0,25 2	0,25 4	0,25
F	0,125 0	0,125 0,06	0,125 0,125	0,125 0,25	0,125 0,5	0,125 1	0,125 2	0,125 4	0,125
G	0,06 0	0,06 0,06	0,06 0,125	0,06 0,25	0,06 0,5	0,06 1	0,06 2	0,06 4	0,06
H	0 4	0 4	0 4	0 4	0 4	0 4	0 4	0 4	0
x МПК _y	0	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	

Примечание: * – здесь и в дальнейшем количество МПК_x; ** – здесь и в дальнейшем количество МПК_y.

Рисунок 1. – Методика «шахматной доски». Финальные концентрации веществ X и Y в лунках, кратные МПК

Для учета результатов отмечали МПК_x и МПК_y, МПК антисептика X в присутствии антисептика Y и МПК Y в присутствии X. Далее индекс фракционной подавляющей концентрации (ФПК), показывающий активность исследуемой комбинации, рассчитывали по формуле (1):

$$\sum \text{ФПК} = \frac{\text{МПК}_{xy}}{\text{МПК}_x} + \frac{\text{МПК}_{yx}}{\text{МПК}_y}, \quad (1)$$

где МПК_x, мкг/мл – минимальная концентрация чистого А, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК_y, мкг/мл – минимальная концентрация чистого В, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК_{xy}, мкг/мл – минимальная концентрация А в присутствии В, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК_{yx}, мкг/мл – минимальная концентрация В в присутствии А, при которой

отсутствует рост в лунке;

ФПК – фракционная подавляющая концентрация;

Σ ФПК – индекс фракционной подавляющей концентрации.

Интерпретацию результатов расчетов проводили следующим образом: Σ ФПК \leq 0,5 – синергическое комбиниро-

ванное действие; $0,5 < \Sigma$ ФПК \leq 1,0 – аддитивное действие; $1,0 < \Sigma$ ФПК \leq 4,0 – нейтральное действие; Σ ФПК $>$ 4,0 – антагонизм [5].

Далее для изучения антимикробной активности веществ и их комбинаций были приготовлены гели на основе гидроксипропилметилцеллюлозы, составы действующих веществ представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Содержание действующих веществ в опытных гелях, %

Состав, №	Действующее вещество	
	ТМЭТ	ПГМГ
1	1	
2		1
3	0,5	0,5
4	1,0	1,0

Определение антимикробной активности опытных гелей проводили методом диффузии в агар «колодцами» на двух слоях плотной питательной среды, разлитой в чашки Петри. В нижнем слое использовали «голодную» среду, представляющую собой подложку объемом $10,0 \pm 0,3$ мл, на которой строго горизонтально были установлены тонкостенные цилиндры из нержавеющей стали диаметром 10 мм и высотой 10 мм. Вокруг цилиндров заливали верхний слой объемом $15 \pm 0,5$ мл, содержащий в себе питательную агаризованную среду с соответствующей взвесью суточной культуры исследуемого микроорганизма. После застывания в цилиндры помещали испытуемое вещество объемом $0,27 \pm 0,02$ мл. Чашки Петри подсушивали при комнатной температуре в течение 30 минут и ставили в термостат на 18–24 часа [7].

Результаты работы обрабатывали с помощью программы Microsoft Office Excel [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения комбинированной активности ранее были получены МПК изученных веществ по отношению к музейным штаммам микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Streptococcus agalactiae* ATCC 13813 [6]. На основе этих данных изучена комбинированная антимикробная активность. Ре-

зультаты изучения комбинаций по отношению к грамотрицательным микроорганизмам представлены в таблице 2.

Установлено, что комбинация ТМЭТ, приводящего к инактивации ДНК и ПГМГ, нарушающего работу ферментов, регулирующих клеточное дыхание и репарацию нуклеиновых кислот, обладает аддитивным совместным действием по отношению к изученным грамотрицательным микроорганизмам (ФПК = 0,75). При совместном использовании фурацилина, приводящего к конформационным изменениям рибосомальных белков, и ХГ, имеющего аналогичный ПГМГ механизм, наблюдается аддитивное совместное действие по отношению к *Klebsiella pneumoniae* (ФПК = 0,75).

Определено, что фурацилин в предельной концентрации не оказывает антимикробного действия по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты изучения комбинаций по отношению к грамположительным микроорганизмам представлены в таблице 3.

Установлено, что по отношению к изученным грамположительным микроорганизмам аддитивным антимикробным действием обладает комбинация ТМЭТ и ПГМГ (по отношению к *Staphylococcus aureus* ФПК = 0,625, *Streptococcus agalactiae* – ФПК = 0,75). Аддитивным совместным действием по отношению к *Staphylococcus aureus* обладают комбинации фурацилина и ПГМГ (ФПК = 0,67), фурацилина и ХГ (ФПК = 0,67), фурацилина и мирасептина (ФПК = 0,71).

Результаты изучения комбинирован-

Таблица 2. – Комбинированная антимикробная активность антисептиков по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, ФПК (n = 3)

Исследуемые вещества	Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид	Фурацилин	Хлоргексидина биглюконат	Мирасептин	Диметилсульфоксид
<i>Klebsiella pneumonia</i>					
Тетраметилендиэтилентетрамин	0,75	1,0	1,0	1,0	1,0
Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид		1,0	1,0	1,5	1,0
Фурацилин			0,75	2,0	2,0
Хлоргексидина биглюконат				1,0	2,0
Мирасептин					2,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
Тетраметилендиэтилентетрамин	0,75		1,0	1,0	1,0
Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид			1,0	2,0	1,0
Хлоргексидина биглюконат				2,0	2,0
Мирасептин					2,0

Таблица 3. – Комбинированная антимикробная активность антисептиков по отношению к грамположительным микроорганизмам, ФПК (n = 3)

Исследуемые вещества	Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид	Фурацилин	Хлоргексидина биглюконат	Мирасептин	Диметилсульфоксид
<i>Staphylococcus aureus</i>					
Тетраметилендиэтилентетрамин	0,625	1,5	1,5	1,0	1,0
Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид		0,67	1,5	1,0	1,0
Фурацилин			0,67	0,71	1,0
Хлоргексидина биглюконат				1,58	1,83
Мирасептин					1,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>					
Тетраметилендиэтилентетрамин	0,75	1,0	1,0	1,0	1,0
Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид		1,0	1,0	1,5	1,0
Фурацилин			1,0	1,0	2,0
Хлоргексидина биглюконат				1,33	2,66
Мирасептин					2,0

ной противогрибковой активности представлены в таблице 4.

Показано отсутствие противогрибковой активности фурацилина в предельной

концентрации.

Установлено, что комбинации ТМЭТ и ПГМГ (ФПК=0,625), ТМЭТ и ХГ (ФПК = 0,625) обладают аддитивным совместным

Таблица 4. – Комбинированная антимикробная активность антисептиков по отношению к *Candida albicans*, ФПК (n = 3)

Исследуемые вещества	Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид	Хлоргексидина биглюконат	Мирасептин	Диметилсульфоксид
Тетраметилендиэтилентетрамин	0,625	0,625	1,0	1,0
Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид		1,0	2,0	1,0
Хлоргексидина биглюконат			2,0	1,0
Мирасептин				1,5

действием по отношению к *Candida albicans*.

Определено, что по отношению ко всем изученным микроорганизмам аддитивным совместным антимикробным действием обладает комбинация ТМЭТ и ПГМГ. ДМСО не проявляет аддитивного совместного действия ни с одним из рассмотренных антисептиков по отношению к исследованным микроорганизмам. Ни одна из изученных комбинаций не прояв-

ляет синергического или антагонистического совместного действия к изученным микроорганизмам.

Далее нами были приготовлены опытные гели ТМЭТ, ПГМГ и их комбинации в разных концентрациях. Антимикробная активность опытных гелей была изучена по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus agalactiae* ATCC, *Staphylococcus aureus*. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Зоны задержки роста опытных гелей, мм (n = 4)

Состав, №	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	22,8 ± 0,95	20,5 ± 1,29	26,0 ± 0,81	22,5 ± 0,57
2	16,5 ± 1,29	15,5 ± 0,57	21,75 ± 1,7	19,5 ± 0,57
3	22,25 ± 1,5	17,75 ± 0,5	26,5 ± 0,57	27,5 ± 1,0
4	26,5 ± 1,29	22,75 ± 0,5	28,25 ± 0,5	27,5 ± 0,57

Установлено, что по отношению к грамположительным микроорганизмам комбинация ТМЭТ и ПГМГ обладает более выраженным антимикробным действием в сравнении с веществами по отдельности при равной сумме концентраций.

Таким образом при использовании адаптированной методики «шахматной доски» обнаружена перспективная для фармацевтической разработки комбинация тетраметилэтилентетрамина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптировали метод «шахматной доски» для определения чувствительности микроорганизмов к комбинациям антисептиков, не обладающих окислительными свойствами, не взаимодействующих с питательной средой и цветовые характеристики которых не мешают учету результатов.

При изучении комбинированной активности показано, что комбинация тетраметилэтилентетрамина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида обладает аддитивным совместным действием по отношению ко всем изученным микроорганизмам: *Pseudomonas aeruginosa* (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,75), *Staphylococcus aureus* (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,625), *Candida albicans* (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,625), *Klebsiella pneumonia* (индекс фракционной подавляющей кон-

центрации = 0,75), *Streptococcus agalactiae* (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,75). По отношению к *Klebsiella pneumonia* аддитивным действием обладает комбинация хлоргексидина биглюконата и фурацилина (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,75). По отношению к *Staphylococcus aureus* аддитивным действием обладают комбинации фурацилина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,67), фурацилина и хлоргексидина биглюконата (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,67), фурацилина и мирасептина (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,71). По отношению к *Candida albicans* аддитивным действием обладает комбинация тетраметилэтилентетрамина и хлоргексидина биглюконата (индекс фракционной подавляющей концентрации = 0,625).

В результате изучения антимикробной активности опытных гелей показано, что по отношению к грамположительным микроорганизмам комбинация тетраметилэтилентетрамина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида обладает более выраженным антимикробным действием в сравнении с гелями этих веществ по отдельности при равной сумме концентраций (по отношению к *Staphylococcus aureus* наблюдается увеличение зон задержек роста на 2–18%, по отношению к *Streptococcus agalactiae* – на 18–29%).

Таким образом, метод «шахматной доски» может использоваться для определения чувствительности микроорганизмов к комбинациям антисептиков, применяемых в стоматологической и хирургической практике.

SUMMARY

R. V. Krauchanka, S. E. Rzheussky
ADAPTATION OF THE "CHESSBOARD"
METHOD FOR DETERMINING
MICROORGANISMS SENSITIVITY TO
THE COMBINATIONS OF ANTISEPTICS

The aim of this work was to adapt the "chessboard" method for determining *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* sensitivity to tetramethylenediethylene tetramine, polyhexamethylene guanidine hydrochloride, chlorhexidine bigluconate, furaciline, dimethyl sulfoxide, miraseptin combinations. The fractional suppressive concentration was determined in the series of 3 repetitions in U-shaped cultural plates with a lid for 96 holes in the "chessboard" format (field 8 by 8). It was found that in relation to all the microorganisms studied the combination of tetramethylenediethylentetramine and polyhexamethylene guanidine hydrochloride had an additive joint antimicrobial effect. It has been shown that chlorhexidine bigluconate and furacillin combination has an additive effect in relation to *Klebsiella pneumoniae*. Furacilin and polyhexamethylene guanidine hydrochloride, furacilin and chlorhexidine bigluconate, furacilin and miraseptin combinations have an additive effect in relation to *Staphylococcus aureus*. Tetramethylenediethylentetramine and chlorhexidine bigluconate combination has an additive effect in relation to *Candida albicans*. Dimethyl sulfoxide does not exhibit additive joint action with any antiseptic in relation to the microorganisms studied. None of the combinations studied shows synergistic or antagonistic joint action in relation to the microorganisms studied. Antimicrobial activity determination of tetramethylenediethylentetramine, polyhexamethylene guanidine hydrochloride gels and their combinations was conducted by the diffusion method into agar. Tetramethylenediethylentetramine and polyhexamethylene guanidine hydrochloride combination in the soft dosage form has a more pronounced antimicrobial effect against

gram-positive microorganisms. The conclusion is made about the possibility of using the "chessboard" method to determine microorganisms sensitivity to antiseptics combinations that can be used in stomatological and surgical practice.

Keywords: antiseptic, combined antimicrobial activity, additive joint action.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций / И. А. Дятлов [и др.] // Бактериология. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 48–58.
2. Development of antiseptic adaptation and cross-adaptation in selected oral pathogens in vitro / T. Verspecht [et al.] // Sci. rep. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 1–13.
3. Кравченко, Р. В. Анализ рынка стоматологических мягких лекарственных средств / Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2020. – № 1. – С. 37–42.
4. Synergy tests by E test and checkerboard methods of antimicrobial combinations against *Brucella melitensis* / G. Orhan [et al.] // J. of clinical microbiology. – 2005. – Vol. 43, N 1. – P. 140–143.
5. Doern, C. D. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing / C. D. Doern // J. of clinical microbiology. – 2014. – Vol. 52, N 12. – P. 4124–4128.
6. Кравченко, Р. В. Изучение антимикробной активности ряда антисептиков / Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2022. – № 2. – С. 77–81.
7. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.
8. Гинзбург, А. И. Статистика / А. И. Гинзбург. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 128 с.

REFERENCES

1. Diatlov IA, Detusheva EV, Mitsevich IP, Detushev KV, Podkopaev IaV, Fursova NK. Sensitivity and formation of resistance to antiseptics and disinfectants in causative agents of nosocomial infections. *Bakteriologiya*. 2017;2(2):48–58. doi: 10.20953/2500-1027-2017-2-48-58. (In Russ.)
2. Verspecht T, Herrero ER, Khodaparast L, Khodaparast L, Boon N, Bernaerts K et al. De-

velopment of antiseptic adaptation and cross-adaptation in selected oral pathogens in vitro. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–13. doi: 10.1038/s41598-019-44822-y

3. Kravchenko RV, Rzhеusskii SE. Market Analysis of Dental Soft Medicines. *Vestn farmatsii.* 2020;(1):37–42. (In Russ.)

4. Orhan G, Bayram A, Zer Y, Balci I. Synergy tests by E test and checkerboard methods of antimicrobial combinations against *Brucella melitensis*. *J. of clinical microbiology. J Clin Microbiol.* 2005;43(1):140–3. doi: 10.1128/JCM.43.1.140-143.2005

5. Doern CD. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4124–8. doi: 10.1128/JCM.01121-14

6. Kravchenko RV, Rzhеusskii SE. Study of the antimicrobial activity of a number of antiseptics. *Vestn farmatsii.* 2022;(2):77–81. doi:

10.52540/2074-9457.2022.2.77. (In Russ.)

7. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentр ekspertiz i ispytaniі v zdravookhraneniі. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

8. Ginzburg AI. Statistics. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2002. 128 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра менеджмента и маркетинга фармации,

тел. раб.: +375298154190,

e-mail: xolelo2014@gmail.com,

Кравченко Р. В.

Поступила 17.01.2023 г.

ОБЗОРЫ

УДК 616.211/.23-002-036-08:578.834.1]:577.164.2

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.1.79>**М. Р. Конорев, Н. Р. Прокошина, Т. М. Соболенко**

РОЛЬ ВИТАМИНА С В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И COVID-19: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ 1

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Витамин С обладает известными антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Данный витамин является безрецептурным препаратом, который традиционно применяют для снижения риска развития и лечения респираторных инфекций. В то же время целесообразность использования витамина С для адювантной терапии вирусных инфекций дыхательных путей до настоящего времени остается предметом научных исследований и дискуссий. В первой части обзора представлены современные данные о биологической роли и фармакологических свойствах витамина С, нормах потребления и пищевых источниках, а также дефиците и токсичности витамина. Рассмотрены результаты клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов по применению витамина С для профилактики и лечения инфекций верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: витамин С, аскорбиновая кислота, инфекции верхних дыхательных путей, COVID-19, SARS-CoV-2.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин С (аскорбиновая кислота) – водорастворимый витамин с известными антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [1–3]. Лекарственные препараты и биологически активные добавки аскорбиновой кислоты широко используются для профилактики и симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций, при этом содержание в них витамина С варьирует от 25–50 мг до 1–2 г. Однако результаты клинических исследований по использованию добавок витамина С для профилактики или сокращения продолжительности инфекций дыхательных путей показывают противоречивые результаты [4–8]. В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 возник интерес к применению витамина С для профилактики и дополнительной терапии данного заболевания [9–11].

Цель исследования – представить современные данные о роли витамина С в профилактике и адювантной терапии вирусных инфекций верхних дыхательных путей и COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы литературного исследования и анализа современной научной литературы. Проанализированы данные библиографических баз статей по медицинским наукам PubMed-NCBI, научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru по теме исследования. Финальный поиск осуществлен в марте 2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биологическая роль и фармакологические свойства витамина С

Витамин С (L-аскорбиновая кислота) поступает в организм человека исключительно с пищей. В отличие от большинства позвоночных животных, которые синтезируют аскорбиновую кислоту из глюкозы в печени и почках, человек в процессе эволюции утратил такую способность [12, 13]. Витамин С участвует в многочисленных физиологических реакциях организма. Действуя как восстановитель, аскорбиновая кислота отдает электрон субстрату, а сама окисляется до аскорбилового радикала. Две молекулы аскорбила могут

распадается на 1 молекулу аскорбата и 1 молекулу дегидроаскорбиновой кислоты – полностью восстановленную и окисленную формы витамина С соответственно.

Витамин С, являясь высокогидрофильным, не может напрямую диффундировать через гидрофобный липидный слой мембраны клетки. В цитоплазматической мембране существует специфическая транспортная система – натрий-зависимые транспортеры витамина С двух подтипов SVCT1 и SVCT2, которые осуществляют большую часть кишечного всасывания, распределения в тканях и почечную реабсорбцию аскорбата [1, 12]. Если потребление витамина С у человека превышает ~ 400 мг в день, достигается гомеостатическое состояние с максимальными постоянными концентрациями в плазме от 60 до 90 мкмоль/л и внутриклеточными концентрациями от 0,5 до 10 мкмоль/л в зависимости от ткани. Самые высокие концентрации витамина С обнаружены в мозге, глазах и надпочечниках [1]. Установлено, что при приеме разовой дозы более 1000 мг биодоступность витамина может снизиться почти на 30%. Это происходит потому, что при пероральном введении 500–1000 мг витамина С кишечный транспортер (SVCT1) быстро достигает своего максимального насыщения, а экскреция витамина с мочой прогрессивно увеличивается [14, 15].

Биологическая роль витамина С связана с его восстановленной формой (аскорбатом) и может быть разделена на ферментативные и неферментативные функции. Наиболее известная ферментативная функция витамина С заключается в том, что он является кофактором для ферро-[Fe(II)] и 2-оксоглутарат-зависимых диоксигеназ в синтезе коллагена. Эти ферменты катализируют гидроксирование остатков лизина и пролина в развернутых цепях проколлагена, которые являются строительными блоками трехспиральной структуры зрелого функционального коллагена. Аскорбат также служит донором электронов для различных ферментов, катализирующих биосинтез карнитина и норэпинефрина, амидирование пептидных гормонов и метаболизм тирозина. Аскорбат-опосредованное гидроксирование гипоксия-индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α) регулирует транскрипцию нескольких генов, кодирующих белки, участвующие в гомеостазе железа, ангио-

генезе и клеточной пролиферации. Витамин С играет важную роль в функционировании сосудов за счет модулирования вазорелаксации путем увеличения синтеза NO, а также регулирования активности NADPH-оксидаз, участвующих в воспалительном генном ответе [16].

Помимо участия в ферментативных процессах, аскорбат является мощным антиоксидантом, способным обезвреживать свободные радикалы и реактивные формы кислорода. Кроме того, аскорбат может восстанавливать витамин Е (α -токоферол) из его окисленной формы, что позволяет витамину С косвенно ингибировать перекисное окисление липидов. Являясь частью антиоксидантной сети в клетках и внеклеточных жидкостях, аскорбат также может восстанавливать радикалы урата и глутатиона [1].

Витамин С играет важную роль в иммунной защите как участник реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Накапливаясь в фагоцитирующих клетках, он может усиливать хемотаксис, фагоцитоз и генерацию реактивных форм кислорода, а также необходим для апоптоза и удаления макрофагами отработанных нейтрофилов из очагов инфекции. Роль витамина С в лимфоцитах менее ясна, но было показано, что он усиливает дифференциацию и пролиферацию В- и Т-клеток, вероятно, благодаря своим генным регулирующим эффектам [17–19].

Нормы потребления и пищевые источники витамина С

Рекомендуемая в разных странах суточная норма потребления (СНП) для витамина С варьирует от 40 до 110 мг/сут. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, СНП витамина С для мужчин и женщин составляет 45 мг/сут. В то же время установленная Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов СНП является одной из самых высоких в мире и составляет 110 мг/сут для мужчин и 95 мг/сут для женщин (поддержание концентрации аскорбата в плазме крови натошак около 50 мкмоль/л). Среди факторов, которые могут оказывать влияние на потребность в витамине С, указываются пол, возраст, беременность и лактация [20]. Так, более высокий статус витамина С у женщин по сравнению с мужчинами может частично

объясняться большей массой тела и большей безжировой массой у мужчин [20, 21]. У детей и подростков рекомендуемая СНП витамина С рассчитывается обычно исходя из нормы для взрослых в соответствии с массой тела. Также согласно данным ряда эпидемиологических исследований выявлены более низкие уровни витамина С у пожилых людей, однако в настоящее время только во Франции рекомендовано увеличение СНП витамина С до 120 мг для

лиц старше 75 лет [20, 22]. Потребность в витамине С повышается у женщин в период беременности и лактации, в связи с чем во многих странах рекомендуется увеличение СНП на 10–20 мг/сут для беременных и на 20–60 мг/сут для кормящих женщин [20]. Нормы физиологических потребностей в витамине С для различных групп населения Республики Беларусь согласно действующим санитарным нормам и правилам представлены в таблице 1 [23].

Таблица 1. – Нормы физиологических потребностей в витамине С в Республике Беларусь [23]

Группа	Доза витамина С, мг/сут
Дети первого года жизни	
0–3 мес.	30
4–6 мес.	35
7–12 мес.	40
Дети 1–17 лет	
1–3 года	45
4–6 лет	50
7–10 лет	60
11–13 лет, мальчики	70
11–13 лет, девочки	60
14–17 лет, юноши	90
14–17 лет, девушки	70
Взрослые 18–75 лет и старше	90
Беременные женщины (2-ая половина беременности)	100
Кормящие женщины	120

Помимо существующих в настоящее время норм потребления витамина С, основанных на профилактике гиповитаминоза, предложена «оптимальная диетическая норма» витамина С, составляющая 200 мг/сут для большинства взрослого населения. Такая диетическая норма, установленная на основании данных, полученных в ходе метаболических, фармакокинетических и обсервационных исследований, а также рандомизированных клинических исследований (РКИ), позволяет максимизировать потенциальную пользу витамина для здоровья с минимальным риском недостаточности или неблагоприятных последствий для здоровья [14].

Основными диетическими источниками витамина С являются свежие фрукты и овощи. Наибольшее количество витамина С содержится в сливе какаду из Австралии (136–22490 мг/100 г сухой массы), каму-каму (850–5000 мг/100 г свежей массы) и ацероле (820–4023 мг/100 г свежей массы) из Южной Америки. В Европе и Азии лидерами по содержанию данного витамина

являются облепиха и шиповник. Также ряд других фруктов и овощей имеют высокое содержание витамина С (таблица 2) [2]. При этом многие основные продукты питания, такие как зерновые (рис, просо, пшеница, кукуруза), некоторые крахмалистые корнеплоды и клубни, мясо, яйца и молочные продукты содержат незначительное количество данного витамина. В северных (арктических) регионах люди традиционно применяли альтернативные источники витамина С, такие как травяные чаи, настойки из шиповника, хвой, коры деревьев и органы животных (сырая печень, китовая кожа).

Содержание витамина С в отдельных видах растений сильно варьирует под влиянием ряда факторов: место выращивания, время сбора урожая, погодные условия, широта, генотип, агротехнологии, вид обработки. При кипячении или приготовлении на пару водорастворимые витамины вымываются из продуктов, а длительная варка может разрушать витамин С. Сушка листовых овощей также уменьшает коли-

Таблица 2. – Содержание витамина С в отдельных фруктах, овощах и лекарственных растениях [2]

Наименование	Содержание витамина С
Фрукты	
<i>Черная смородина</i>	148–310* 60–250***
<i>Киви</i>	60–78*
<i>Клубника</i>	65*
<i>Апельсин</i>	41–58*
<i>Лимон</i>	31* 30***
<i>Мандарин</i>	27*
<i>Яблоко</i>	11–35*
<i>Груша</i>	7–29*
Овощи	
<i>Брокколи</i>	25–130*
<i>Перец</i>	107–154*
<i>Картофель</i>	8–30*
<i>Помидоры</i>	9–17*
<i>Квашеная капуста</i>	103–277**
Лекарственные растения и травы	
<i>Облепиха</i>	70–1320***
<i>Шиповник</i>	40–360*
<i>Кориандр</i>	48–98*
<i>Шнитт-лук</i>	93*
<i>Петрушка</i>	59*

Примечание: * – мг/100 г свежей массы; ** – мг/100 г сухой массы; *** – мг/100 мл сока

чество водорастворимых витаминов, что следует учитывать при диетической оценке потребления витамина С. При необходимости длительного хранения фруктов и овощей глубокая заморозка является наилучшим способом для сохранения данного витамина. Определено, что оптимальное потребление витамина С (200 мг/сут) можно получить из 5–9 порций свежих, минимально обработанных или замороженных фруктов и овощей в день [1, 2, 24]. Прием добавок витамина С, в случае его недостаточного поступления с пищей, может помочь поддержать его оптимальный уровень. При этом установлено, что существующие различные формы добавок витамина С в целом имеют такую же биодоступность, как у витамина С, получаемого с пищей [25].

Дефицит витамина С

Содержание аскорбиновой (от греч. α «не-» + лат. scorbutus «цинга») кислоты в плазме крови ниже 23 мкмоль/л соответствует состоянию гиповитаминоза, а при

его уровне в плазме ниже 11 мкмоль/л развиваются клинические признаки авитаминоза (цинга) [26]. Типичные симптомы тяжелого дефицита витамина С, известные в течение многих веков, такие как мышечная слабость, воспаление и кровоточивость десен, выпадение зубов, петехиальные кровоизлияния, нарушение заживления ран, связаны в основном с нарушением биосинтеза коллагена. В то время как ранние симптомы цинги, к которым относятся слабость, вялость, утомляемость, можно объяснить нарушением синтеза карнитина, поскольку его дефицит приводит к снижению окисления жирных кислот в мышцах и других тканях, а также снижением синтеза гормонов норадреналина и эпинефрина [1, 2].

Хотя в настоящее время цинга является редким заболеванием, дефицит витамина С, вызванный неправильным питанием, полностью не преодолен. В недавнем обзоре Rowe S., Carr A.C. [27] показано, что дефицит витамина С распространен во всем мире, особенно в странах с низким и

средним уровнями дохода, а также в определенных подгруппах в странах с высоким уровнем дохода. Помимо недостатка этого нутриента в пище, были установлены дополнительные факторы риска дефицита витамина С, такие как курение, беременность, низкий социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, пожилой возраст, интенсивные физические нагрузки, ожирение. Курение снижает уровень витамина С в плазме крови в среднем на 25–50%, что может объясняться повышенным окислительным стрессом. Кроме того, существует ряд патологий, таких как тяжелые инфекции и различные неинфекционные заболевания (сердечно-сосудистые, сахарный диабет, хронические заболевания легких), при которых уровень витамина С в плазме снижается. Более низкие уровни витамина С при этих состояниях, вероятно, связаны с повышенной потребностью в витамине С [1, 2, 24, 27]. Также в ряде работ сообщалось, что старение, окислительный стресс и воспалительные факторы вызывают нарушение экспрессии транспортеров витамина С (SVCT1 и SVCT2) [28, 29]. С развитием технологии секвенирования генома в некоторых исследованиях были обнаружены полиморфизмы в областях транспортеров, которые показали корреляцию со значительным снижением уровня витамина С в плазме, несмотря на высокое пищевое потребление витамина [30, 31].

Токсичность

Витамин С обладает хорошим профилем безопасности благодаря высокой растворимости в воде и быстрому выведению избыточных уровней почками [1]. Верхний допустимый уровень потребления витамина С, согласно действующим санитарным нормам и правилам в Республике Беларусь, составляет 900 мг в сутки [23]. Более высокие дозы (от 2 г до 5–10 г) при пероральном приеме повышают риск возникновения осмотической диареи и связанных с ней желудочно-кишечных расстройств [1, 2]. В организме человека витамин С частично метаболизируется в оксалат и дозозависимо повышает уровень оксалатов в моче. Парентеральные препараты витамина С также могут содержать оксалат, вероятно, потому, что он легко образуется *in vitro* из витамина С при более высоком pH. Увеличение содержания оксалатов в моче

является ведущим фактором образования кальциевых камней [2]. В настоящее время имеются данные о связи между приемом добавок витамина С и риском образования камней в почках у мужчин [32].

Витамин С и инфекции верхних дыхательных путей

Острые респираторные вирусные инфекции являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. В англоязычной литературе широко используется термин «common cold», который определяется как инфекция верхних дыхательных путей (ИВДП), вызванная различными вирусами, характеризующаяся такими симптомами, как чихание, заложенность носа, насморк, боль в горле, кашель, головная боль, лихорадка, боли в мышцах и другими. Более 200 серологически различных вирусных штаммов вызывают ИВДП у человека, при этом наиболее распространенными являются риновирусы, сезонные коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа. Из-за схожести симптомов в большинстве случаев нет возможности отличить их клинически [7, 33]. Дети переносят вирусные ИВДП в среднем 6–10 (до 12 у школьников) раз в год, взрослые болеют 2–5 раз год, со средней продолжительностью 9 дней. Осложнениями могут быть бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, декомпенсация сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, что приводит к значительному экономическому ущербу в связи с потерей трудоспособности и затратами на лечение [34, 35].

Витамин С участвует в регуляции функций системы иммунитета и влияет на риск и тяжесть инфекционных заболеваний дыхательных путей. В свою очередь, инфекции снижают уровень витамина С из-за усиления воспаления и метаболических потребностей [17]. В семидесятых годах прошлого века лауреат Нобелевской премии по химии (1954 г.) и Нобелевской премии мира (1962 г.) Лайнус Полинг сформулировал теорию альтернативной ортомолекулярной медицины, предполагающую применение витаминов, аминокислот, различных питательных веществ в форме биологически активных добавок и продуктов питания для лечения и профилактики заболеваний. В своей книге «Ви-

тамин С и простуда» Л. Полинг обосновывает применение витамина С в дозах, превышающих рекомендуемые нормы потребления, для снижения частоты и уменьшения тяжести простудных заболеваний. С целью убеждения медицинского сообщества в правоте своей теории Л. Полинг опубликовал анализ известных к тому времени контролируемых исследований по применению витамина С при респираторных инфекциях [36]. Однако вывод о том, что ежедневное потребление витамина С в количестве 1000 мг может снизить частоту простудных заболеваний на 45% был основан на данных одного РКИ, проведенного у школьников в горнолыжном лагере в швейцарских Альпах [37].

До настоящего времени целесообразность применения витамина С для профилактики и лечения вирусных ИВДП остается предметом дискуссий. Так, в 2013 г. финские ученые провели мета-анализ 29 сравнительных исследований, изучавших влияние приема витамина С в дозе не менее 200 мг в сутки на риск развития и продолжительность вирусных ИВДП. Анализ 24 из 29 исследований (10708 участников) не выявил статистически значимого снижения заболеваемости ИВДП при регулярном приеме витамина С в общей популяции (относительный риск (ОР) 0,97; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–1,00). В тоже время в пяти РКИ, вошедших в данный мета-анализ, с участием 598 лиц, подвергающихся экстремальным физическим нагрузкам (марафонцы, лыжники, военнослужащие в субарктическом климате), показано снижение вдвое частоты простудных заболеваний (ОР 0,48; 95% ДИ 0,35–0,64). Интересно отметить, что в трех из этих пяти исследований доза витамина С составляла менее 1 г/сут. Таким образом, польза приема витамина С в этой подгруппе может объясняться не высокими дозами витамина, а экстраординарными условиями жизни участников. При анализе влияния регулярного приема витамина С на длительность ИВДП (31 исследование, 9745 эпизодов) установлено снижение продолжительности заболевания на 8% (от 3% до 12%) у взрослых и на 14% (от 7% до 21%) у детей [38].

Мета-анализ Gómez E. и соавт. (2018 г.), включавший восемь систематических обзоров (45 исследований, из которых 31 было рандомизированным), также не подтвер-

дил влияния потребления витамина С на снижение заболеваемости ИВДП [39]. Эти же авторы провели мета-анализ четырех систематических обзоров, которые включали семь РКИ (3249 пациентов) с оценкой влияния приема витамина С на продолжительность ИВДП. В трех из этих исследований (2569 пациентов) сообщалось о количестве дней, проведенных дома или вне работы. Установлено, что витамин С оказывает минимальное или нулевое влияние на продолжительность ИВДП: без приема витамина С – 5,8 дня, с приемом витамина С – 5,63 дня (стандартизированная разность средних, СРС = -0,17 дня; 95% ДИ от -0,48 до 0,14). Количество дней, проведенных дома или вне работы без и с приемом витамина С, составило 0,88 и 0,80 соответственно (СРС = -0,08 дня; 95% ДИ от -0,18 до 0,09) [40].

В то же время имеются ограниченные данные, демонстрирующие пользу применения витамина С. Исследователи из Китая в 2020 году [35] проанализировали 10 РКИ, в которых оценивали эффект дополнительной терапии витамином С для лечения ИВДП. Эффективность лечения (ОР 1,27; 95% ДИ 1,08–1,48, $p = 0,003$), время уменьшения выраженности симптомов (СРС = -15,84; 95% ДИ от -17,02 до -14,66, $p < 0,00001$) и время купирования симптомов (СРС = -9,60; 95% ДИ от -14,98 до -4,22, $p = 0,0005$) были лучше в группе, принимавшей витамин С, по сравнению с группой, получавшей только противовирусную терапию (рибавирин).

До настоящего времени остается спорным вопрос целесообразности регулярного применения высоких доз витамина С с целью снижения риска возникновения ИВДП. Так, в опубликованном в 1979 году РКИ изучалось влияние профилактического приема витамина С в дозе 2 г в день на заболеваемость ИВДП у 674 американских морских пехотинцев в течение 8-недельного периода. Уровень аскорбиновой кислоты в цельной крови, измеренный через 6 недель после начала исследования, был значительно выше в группе, принимавшей витамин С, при этом между двумя группами не было разницы в частоте и продолжительности простудных заболеваний [41]. В исследовании Constantini N.W. и соавт. [42], проведенном в Израиле (2011 г.), изучалось влияние приема 1 г/сут витамина С на частоту, продолжительность и тяжесть

ИВДП у пловцов-подростков. Установлено, что витамин С не оказал влияния на частоту возникновения ИВДП (ОР 1,01; 95% ДИ 0,70–1,46). Продолжительность респираторных инфекций была на 22% короче в группе витамина С, но разница не была статистически значимой. В то же время была выявлена зависимость между эффектом витамина С и полом. Витамин С сократил продолжительность инфекций у мужчин-пловцов на 47% (95% ДИ от -80% до -14%), но не оказал никакого эффекта на женщин-пловчих.

В мета-анализе Li Ran и соавт. (2018 г.) было установлено, что назначение дополнительных терапевтических доз витамина С в холодное время года помогает сократить продолжительность ИВДП (СРС = -0,56; 95% ДИ от -1,03 до -0,10, $p = 0,02$), сократить время пребывания дома (СРС = -0,41; 95% ДИ от -0,62 до -0,19, $p = 0,0002$) и уменьшить выраженность симптомов, включая боль в груди ($p = 0,03$), лихорадку ($p = 0,009$) и озноб ($p = 0,01$). Исследователи делают вывод, что вышеизложенные результаты позволяют рекомендовать ежедневную профилактическую дозу витамина С (до 1 г/сут) и высокую дозу витамина С во время простуды (3–4 г/сут) [7].

Согласно данным недавно проведенного мета-анализа (2021 г.), добавки витамина С снижали риск возникновения острых респираторных инфекций (ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99, $p = 0,01$) и сокращали длительность симптомов (-9%; 95% ДИ от -16% до -2%, $p = 0,014$). Влияние витамина С на профилактику острых респираторных инфекций было сильнее среди мужчин и в странах со средним уровнем дохода по сравнению с женщинами и странами с высоким уровнем дохода соответственно [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные знания о биологической роли витамина С показывают, что его диетическое потребление в дозе 200 мг в сутки для большинства взрослого населения может обеспечить оптимальный уровень витамина в клетках и тканях. Такое количество витамина С содержится в 5–9 порциях свежих, минимально обработанных или замороженных фруктов и овощей в день. При недостаточном поступлении с пищей витамина С, для поддержания его

оптимального уровня используется прием добавок витамина. Необходимость в витамине С также может возрастать во время инфекционных заболеваний дыхательных путей для компенсации воспалительной реакции и повышенных метаболических потребностей.

Благодаря традиционным представлениям об укрепляющем воздействии витамина С на иммунитет, он является популярным безрецептурным препаратом, который применяют как для профилактики, так и для лечения простудных заболеваний. В то же время целесообразность применения витамина С для адьювантной терапии вирусных ИВДП остается предметом исследований и научных споров на протяжении нескольких десятилетий. Опубликованы многочисленные данные как в поддержку увеличения потребления с пищей или добавками витамина С для снижения заболеваемости ИВДП, так и отвергающие эту гипотезу. Разногласия результатов систематических обзоров и мета-анализов могут быть связаны с различиями методологии (дозировок, длительности лечения витамином С и др.) включенных исследований. Кроме того, при оценке влияния добавок витамина С на здоровье человека, необходимо учитывать особенности процессов всасывания, распределения в тканях и почечной реабсорбции аскорбата с участием специфических белков-переносчиков, что ограничивает его биодоступность при пероральном приеме высоких доз.

Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для подтверждения эффективности применения витамина С для профилактики или лечения ИВДП среди населения в целом. В то же время, учитывая наличие ограниченных позитивных результатов использования витамина С для профилактики ИВДП у лиц, выполняющих интенсивные физические нагрузки, а также данных о дефиците этого витамина в определенных группах (низкий социально-экономический статус, беременность, генетическая предрасположенность, курение, пожилой возраст, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром), необходимы дальнейшие исследования высокого качества, изучающие роль витамина С в адьювантной терапии вирусных ИВДП с учетом с вышеупомянутых факторов.

SUMMARY

M. R. Konorev, N. R. Prakoshyna,
T. M. Sabalenka

**THE ROLE OF VITAMIN C IN THE
ADJUVANT THERAPY OF VIRAL UPPER
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS
AND COVID-19: REALITY
AND PROSPECTS. PART 1**

Vitamin C possesses well-known antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulating properties. This vitamin is an over-the-counter preparation traditionally used to reduce the risk of developing and to treat the respiratory infections. At the same time advisability of using vitamin C for adjuvant therapy of viral respiratory tract infections is still the subject of scientific research and discussions up to the present moment. The first part of the review presents current data on the biological role and pharmacological properties of vitamin C, consumption rates and food sources, as well as deficiency and toxicity of the vitamin. The results of the clinical studies, systematic reviews and meta-analyses on the use of vitamin C for the prevention and treatment of the upper respiratory tract infections are considered.

Keywords: vitamin C, ascorbic acid, upper respiratory tract infections, COVID-19, SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lykkesfeldt, J. Vitamin C / J. Lykkesfeldt, A.J. Michels, B. Frei // *Advances in nutrition*. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 16–18.
2. Vitamin C – sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination [Electronic resource] / M. Dosedel [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 2. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918462/pdf/nutrients-13-00615.pdf>. – Date of access: 10.02.2023.
3. Mousavi, S. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C / S. Mousavi, S. Bereswill, M. M. Heimesaat // *Europ. j. of microbiology & immunology*. – 2019. – Vol. 9, N 3. – P. 73–79.
4. Hemilä, H. Vitamin C and Infections [Electronic resource] / H. Hemilä // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 4. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409678/pdf/nutrients-09-00339.pdf>. – Date of access: 14.02.2023.
5. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold / K. A. Heimer [et al.] // *J. of*

the Amer. Acad. of Nurse Practitioners. – 2009. – Vol. 21, N 5. – P. 295–300.

6. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children / P. Vorilhon [et al.] // *Europ. j. of clinical pharmacology*. – 2019. – Vol. 75, N 3. – P. 303–311.

7. Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: a meta-analysis of 9 randomized controlled trials [Electronic resource] / L. Ran [et al.] // *BioMed research intern*. – 2018. – Vol. 2018. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057395/pdf/BMRI2018-1837634.pdf>. – Date of access: 14.02.2023.

8. Lykkesfeldt, J. On the effect of vitamin C intake on human health: How to (mis)interpret the clinical evidence [Electronic resource] / J. Lykkesfeldt // *Redox biology*. – 2020. – Vol. 34. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296342/pdf/main.pdf>. – Date of access: 22.02.2023.

9. The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19 [Electronic resource] / G. Cerullo [et al.] // *Frontiers immunology*. – 2020. – Vol. 11. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655735/pdf/fimmu-11-574029.pdf>. – Date of access: 24.02.2023.

10. Dietary supplements intake during the second wave of COVID-19 pandemic: a multinational Middle Eastern study [Electronic resource] / T. L. Mukattash [et al.] // *Europ. j. of integrative medicine*. – 2022. – Vol. 49. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8754456/pdf/main.pdf>. – Date of access: 24.02.2023.

11. Speakman, L. L. Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence [Electronic resource] / L. L. Speakman, S. M. Michienzi, M. E. Badowski // *Drugs in context*. – 2021. – Vol. 10. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8496749/pdf/dic-2021-6-2.pdf>. – Date of access: 01.03.2023.

12. Lykkesfeldt, J. The pharmacokinetics of vitamin C [Electronic resource] / J. Lykkesfeldt, P. Tveden-Nyborg // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, N 10. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835439/pdf/nutrients-11-02412.pdf>. – Date of access: 01.03.2023.

13. Yang, H. Conserved or lost: molecular evolution of the key gene GULO in vertebrate vitamin C biosynthesis / H. Yang // *Biochemical genetics*. – 2013. – Vol. 51, N 5/6. – P. 413–425.

14. Frei, B. Authors' perspective: what is the optimum intake of vitamin C in humans? / B. Frei, I. Birlouez-Aragon, J. Lykkesfeldt // *Crit. reviews in food science and nutrition*. – 2012. – Vol. 52,

N 9. – P. 815–829.

15. Levine, M. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries / M. Levine, S. J. Padayatty, M. G. Espey // *Advances in nutrition*. – 2011. – Vol. 2, N 2. – P. 78–88.

16. Tveden-Nyborg, P. Does vitamin C deficiency increase lifestyle-associated vascular disease progression? Evidence based on experimental and clinical studies / P. Tveden-Nyborg, J. Lykkesfeldt // *Antioxidants & redox signaling*. – 2013. – Vol. 19, N 17. – P. 2084–2104.

17. Carr, A. C. Vitamin C and immune function [Electronic resource] / A. C. Carr, S. Maggini // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, N 11. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707683/pdf/nutrients-09-01211.pdf>. – Date of access: 02.03.2023.

18. Liugan, M. Vitamin C and neutrophil function: findings from randomized controlled trials [Electronic resource] / M. Liugan, A. C. Carr // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, N 9. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770220/pdf/nutrients-11-02102.pdf>. – Date of access: 05.03.2023.

19. Vitamin C promotes maturation of T-cells / J. Manning [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2013. – Vol. 19, N 17. – P. 2054–2067.

20. Carr, A. C. Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives / A. C. Carr, J. Lykkesfeldt // *Crit. reviews in food science and nutrition*. – 2021. – Vol. 61, N 5. – P. 742–755.

21. Jungert, A. The lower vitamin C plasma concentrations in elderly men compared with elderly women can partly be attributed to a volumetric dilution effect due to differences in fat-free mass / A. Jungert, M. Neuhauser-Berthold // *The Brit. j. of nutrition*. – 2015. – Vol. 113, N 5. – P. 859–864.

22. Martin, A. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population / A. Martin // *Reprod., nutrition, development*. – 2001. – Vol. 41, N 2. – P. 119–128.

23. Санитарные нормы и правила «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь», утвержденные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 ноября 2012 г. № 180, с изменениями, утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 ноября 2015 г. № 111 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/tekhnicheskie-normativnyye-pravovye-akty/teksty-tekhnicheskikh-normativnykh-aktov/pishchevye-produkty-i-pishchevye-dobavki.php?sphrase_

id=457342. – Дата доступа: 10.03.2023.

24. Carr, A. C. Factors affecting vitamin C status and prevalence of deficiency: a global health perspective [Electronic resource] / A. C. Carr, S. Rowe // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 7. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400679/pdf/nutrients-12-01963.pdf>. – Date of access: 10.03.2023.

25. Carr, A. C. Synthetic or food-derived vitamin C – are they equally bioavailable? / A. C. Carr, M. C. Vissers // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, N 11. – P. 4284–4304.

26. Lykkesfeldt, J. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials / J. Lykkesfeldt, H. E. Poulsen // *The Brit. j. of nutrition*. – 2010. – Vol. 103, N 9. – P. 1251–1259.

27. Rowe, S. Global vitamin C status and prevalence of deficiency: a cause for concern? [Electronic resource] / S. Rowe, A. C. Carr // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 7. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400810/pdf/nutrients-12-02008.pdf>. – Date of access: 10.03.2023.

28. Downregulation of vitamin C transporter SVCT-2 in doxorubicin-induced cardiomyocyte injury / A. R. Ludke [et al.] // *Amer. j. of physiol. Cell physiol.* – 2012. – Vol. 303, N 6. – P. C645–C653.

29. Upregulation of sodium-dependent vitamin C transporter 2 expression in adrenals increases norepinephrine production and aggravates hyperlipidemia in mice with streptozotocin-induced diabetes / X. Wu [et al.] // *Biochemical pharmacology*. – 2007. – Vol. 74, N 7. – P. 1020–1028.

30. Cahill, L. E. Vitamin C transporter gene polymorphisms, dietary vitamin C and serum ascorbic acid / L. E. Cahill, A. El-Soheby // *J. of nutrigenetics nutrigenomics*. – 2009. – Vol. 2, N 6. – P. 292–301.

31. Michels, A. J. Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function / A. J. Michels, T. M. Hagen, B. Frei // *Annual review of nutrition*. – 2013. – Vol. 33. – P. 45–70.

32. Ascorbic acid supplements and kidney stones incidence among men and women: A systematic review and meta-analysis / K. Jiang [et al.] // *Urology j.* – 2019. – Vol. 16, N 2. – P. 115–120.

33. Arroll, B. Common cold [Electronic resource] / B. Arroll // *BMJ clinical evidence*. – 2011. – Vol. 2011. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275147/pdf/2011-1510.pdf>. – Date of access: 12.03.2023.

34. Respiratory tract infections in children in the community: prospective online inception cohort study / A. D. Hay [et al.] // *Annals of family medicine*. – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 14–22.

35. Vitamin C as a supplementary therapy in relieving symptoms of the common cold: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials [Electronic resource] / L. Ran [et al.] // *BioMed research intern.* – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569434/pdf/BMRI2020-8573742.pdf>. – Date of access: 12.03.2023.
36. Pauling, L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold / L. Pauling // *Proceedings of the nat. academy of sciences of the U S A.* – 1971. – Vol. 68, N 11. – P. 2678–2681.
37. Hemilä, H. Vitamin C supplementation and the common cold--was Linus Pauling right or wrong? / H. Hemilä // *Intern. j. for vitamin and nutrition research.* – 1997. – Vol. 67, N 5. – P. 329–335.
38. Hemilä, H. Vitamin C for preventing and treating the common cold [Electronic resource] / H. Hemilä, E. Chalker // *The Cochrane database of systematic rev.* – 2013. – Vol. 2013, N 1. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078152/pdf/CD000980.pdf>. – Date of access: 14.03.2023.
39. Does vitamin C prevent the common cold? [Electronic resource] / E. Gómez [et al.] // *Medwave.* – 2018. – Vol. 18, N4. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113569/>. – Date of access: 14.03.2023.
40. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? [Electronic resource] / S. Quidel [et al.] // *Medwave.* – 2018. – Vol. 18, N6. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339136/>. – Date of access: 14.03.2023.
41. Pitt, H. A. Vitamin C prophylaxis in marine recruits / H. A. Pitt, A. M. Costrini // *JAMA.* – 1979. – Vol. 241, N 9. – P. 908–911.
42. The effect of vitamin C on upper respiratory infections in adolescent swimmers: a randomized trial / N. W. Constantini [et al.] // *Europ. j. pediatrics.* – 2011. – Vol. 170, N 1. – P. 59–63.
43. Abioye, A. I. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / A. I. Abioye, S. Bromage, W. Fawzi // *BMJ Glob Health.* – 2021. – Vol. 6, N 1. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7818810/pdf/bmjgh-2020-003176.pdf>. – Date of access: 18.03.2023.
44. min C – sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination [Electronic resource]. *Nutrients.* 2021;13(2). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918462/pdf/nutrients-13-00615.pdf>. Date of access: 10.02.2023. doi: 10.3390/nu13020615
3. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol.* 2019;9(3):73–9. doi: 10.1556/1886.2019.00016
4. Hemilä H. Vitamin C and Infections [Electronic resource]. *Nutrients.* 2017;9(4). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409678/pdf/nutrients-09-00339.pdf>. Date of access: 14.02.2023. doi: 10.3390/nu9040339
5. Heimer KA, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009;21(5):295–300. doi: 10.1111/j.1745-7599.2009.00409.x
6. Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin E, Pereira B, Cabailot A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(3):303–11. doi: 10.1007/s00228-018-2601-7
7. Ran L, Zhao W, Wang J, Wang H, Zhao Y, Tseng Y et al. Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: a meta-analysis of 9 randomized controlled trials [Electronic resource]. *Biomed Res Int.* – 2018;2018. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057395/pdf/BMRI2018-1837634.pdf>. Date of access: 14.02.2023. doi: 10.1155/2018/1837634
8. Lykkesfeldt J. On the effect of vitamin C intake on human health: How to (mis)interpret the clinical evidence [Electronic resource]. *Redox Biol.* 2020;34. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296342/pdf/main.pdf>. Date of access: 22.02.2023. doi: 10.1016/j.redox.2020.101532
9. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G et al. The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19 [Electronic resource]. *Front Immunol.* 2020;11. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655735/pdf/fimmu-11-574029.pdf>. Date of access: 24.02.2023. doi: 10.3389/fimmu.2020.574029
10. Mukattash TL, Alkhalidy H, Alzu'bi B, Abu-Farha R, Itani R, Karout S et al. Dietary supplements intake during the second wave of COVID-19 pandemic: a multinational Middle Eastern study [Electronic resource]. *Eur J Integr Med.* 2022;49. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8754456/>

REFERENCES

1. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. *Adv Nutr.* 2014;5(1):16–8. doi: 10.3945/an.113.005157
2. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Křemová LK, Javorská L, Pourová J et al. Vita-

- pdf/main.pdf. Date of access: 24.02.2023. doi: 10.1016/j.eujim.2022.102102
11. Speakman LL, Michienzi SM, Badowski ME. Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence [Electronic resource]. *Drugs Context*. 2021;10. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8496749/pdf/dic-2021-6-2.pdf>. Date of access: 01.03.2023. doi: 10.7573/dic.2021-6-2
 12. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The pharmacokinetics of vitamin C [Electronic resource]. *Nutrients*. 2019;11(10). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835439/pdf/nutrients-11-02412.pdf>. Date of access: 01.03.2023. doi: 10.3390/nu11102412
 13. Yang H. Conserved or lost: molecular evolution of the key gene GULO in vertebrate vitamin C biosynthesis. *Biochem Genet*. 2013;51(5-6):413–25. doi: 10.1007/s10528-013-9574-0
 14. Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: what is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(9):815–29. doi: 10.1080/10408398.2011.649149
 15. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr*. 2011;2(2):78–88. doi: 10.3945/an.110.000109
 16. Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency increase lifestyle-associated vascular disease progression? Evidence based on experimental and clinical studies. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(17):2084–104. doi: 10.1089/ars.2013.5382
 17. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function [Electronic resource]. *Nutrients*. 2017;9(11). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707683/pdf/nutrients-09-01211.pdf>. Date of access: 02.03.2023. doi: 10.3390/nu9111211
 18. Liugan M, Carr AC. Vitamin C and neutrophil function: findings from randomized controlled trials [Electronic resource]. *Nutrients*. 2019;11(9). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770220/pdf/nutrients-11-02102.pdf>. Date of access: 05.03.2023. doi: 10.3390/nu11092102
 19. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, Pierce LJ, Wang H, Nganga V et al. Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(17):2054–67. doi: 10.1089/ars.2012.4988
 20. Carr AC, Lykkesfeldt J. Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(5):742–55. doi: 10.1080/10408398.2020.1744513
 21. Jungert A, Neuhauser-Berthold M. The lower vitamin C plasma concentrations in elderly men compared with elderly women can partly be attributed to a volumetric dilution effect due to differences in fat-free mass. *Br J Nutr*. 2015;113(5):859–64. doi: 10.1017/S0007114515000240
 22. Martin A. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population. *Reprod Nutr Dev*. 2001;41(2):119–28. doi: 10.1051/rnd:2001100
 23. Sanitary norms and rules "Requirements for the nutrition of the population: norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Republic of Belarus", approved by the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated November 20, 2012 No. 180, with amendments approved by the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated November 16, 2015 No. 111 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/tekhnicheskie-normativnye-pravovye-akty/teksty-tekhnicheskikh-normativnykh-aktov/pishchevye-produkty-i-pishchevye-dobavki.php?sphrase_id=457342. Data dostupa: 10.03.2023. (In Russ.)
 24. Carr AC, Rowe S. Factors affecting vitamin C status and prevalence of deficiency: a global health perspective [Electronic resource]. *Nutrients*. 2020;12(7). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400679/pdf/nutrients-12-01963.pdf>. Date of access: 10.03.2023. doi: 10.3390/nu12071963
 25. Carr AC, Vissers MC. Synthetic or food-derived vitamin C – are they equally bioavailable? *Nutrients*. 2013;5(11):4284–304. doi: 10.3390/nu5114284
 26. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010;103(9):1251–9. doi: 10.1017/S0007114509993229
 27. Rowe S, Carr AC. Global vitamin C status and prevalence of deficiency: a cause for concern? [Electronic resource]. *Nutrients*. 2020;12(7). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400810/pdf/nutrients-12-02008.pdf>. Date of access: 10.03.2023. doi: 10.3390/nu12072008
 28. Ludke AR, Sharma AK, Akolkar G, Bajpai G, Singal PK. Downregulation of vitamin C transporter SVCT-2 in doxorubicin-induced cardiomyocyte injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(6):C645–53. doi: 10.1152/ajpcell.00186.2012
 29. Wu X, Iguchi T, Hirano J, Fujita I, Ueda H, Itoh N et al. Upregulation of sodium-dependent vitamin C transporter 2 expression in adrenals increases norepinephrine production and aggravates hyperlipidemia in mice with

streptozotocin-induced diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(7):1020–8. doi: 10.1016/j.bcp.2007.05.024

30. Cahill LE, El-Sohemy A. Vitamin C transporter gene polymorphisms, dietary vitamin C and serum ascorbic acid. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009;2(6):292–301. doi: 10.1159/000314597

31. Michels AJ, Hagen TM, Frei B. Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:45–70. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161246

32. Jiang K, Tang K, Liu H, Xu H, Ye Z, Chen Z. Ascorbic acid supplements and kidney stones incidence among men and women: A systematic review and meta-analysis. *Urol J.* 2019;16(2):115–20. doi: 10.22037/uj.v0i0.4275

33. Arroll B. Common cold [Electronic resource]. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275147/pdf/2011-1510.pdf>. Date of access: 12.03.2023

34. Hay AD, Anderson E, Ingle S, Beck C, Hollingworth W. Respiratory tract infections in children in the community: prospective online inception cohort study. *Ann Fam Med.* 2019;17(1):14–22. doi: 10.1370/afm.2327

35. Ran L, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H. Vitamin C as a supplementary therapy in relieving symptoms of the common cold: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials [Electronic resource]. *Biomed Res Int.* 2020. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569434/pdf/BMRI2020-8573742.pdf>. Date of access: 12.03.2023. doi: 10.1155/2020/8573742

36. Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(11):2678–81. doi: 10.1073/pnas.68.11.2678

37. Hemilä H. Vitamin C supplementation and the common cold--was Linus Pauling right or wrong? *Int J Vitam Nutr Res.* 1997;67(5):329–35

38. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold [Electronic resource]. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2013;2013(1). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078152/pdf/CD000980.pdf>. Date of access: 14.03.2023. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4

39. Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Does vitamin C prevent the common cold? [Electronic resource]. *Medwave.* 2018;18(4). Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113569/>. Date of access: 14.03.2023. doi: 10.5867/medwave.2018.04.7236

40. Quidel S, Gómez E, Bravo-Soto G, Ortigoza A. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? [Electronic resource]. *Medwave.* 2018;18(6). Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339136/>. Date of access: 14.03.2023. doi: 10.5867/medwave.2018.06.7260

41. Pitt HA, Costrini AM. Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *JAMA.* 1979;241(9):908–11

42. Constantini NW, Dubnov-Raz G, Eyal BB, Berry EM, Cohen AH, Hemilä H. The effect of vitamin C on upper respiratory infections in adolescent swimmers: a randomized trial. *Eur J Pediatr.* 2011;170(1):59–63. doi: 10.1007/s00431-010-1270-z

43. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource]. *BMJ Glob Health.* 2021;6(1). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7818810/pdf/bmjgh-2020-003176.pdf>. Date of access: 18.03.2023. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003176

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК,

тел. раб.: 8 (0212) 58-13-87,

Конорев М. Р.

Поступила 20.03.2023 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 543.5:615.07]:378.42

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.1.91>**А. И. Жебентяев, И. Н. Дударева**

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Химические методы анализа имеют определенные преимущества по сравнению с инструментальными: экспрессность, доступность оборудования и реактивов, простота методик. Поэтому эти методы в фармацевтическом анализе применяются в основном при анализе фармацевтических субстанций. На лабораторных занятиях по аналитической химии студенты фармацевтического факультета изучают не только теоретические основы химических методов, но и выполняют лабораторные работы, в результате которых учащиеся приобретают необходимые навыки для будущей профессии. Основными химическими методами, применяемыми в количественном анализе, являются гравиметрия и титриметрия (кислотно-основное, комплексометрическое, осадительное, окислительно-восстановительное титрование). В образовательном процессе применяются методики преподавания с использованием современных педагогических технологий. Материал по темам размещается в системе дистанционного обучения (учебные видеоматериалы, тесты, задания, лекции и пр.). Активно используются презентации и демонстрационный материал, который способствует визуализации. Для проверки знаний применяются компьютерное тестирование и различные тесты, позволяющие проверить выживаемость знаний. Анализ фармакопейных статей в Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) показывает, что химические методы применяются в 346 статьях, что составляет 68,5%. Среди титриметрических методов лидирующее положение занимает метод неводного титрования (181 статья).

Ключевые слова: химические методы анализа, гравиметрия, титриметрия, образовательный процесс, фармацевтические субстанции.

ВВЕДЕНИЕ

Химические методы анализа называют классическими. Они имеют огромное значение как в химическом, так и в фармацевтическом анализе при определении лекарственных веществ, так как обладают рядом преимуществ. Несмотря на то что химические методы анализа имеют чувствительность ниже, чем инструментальные методы анализа, достоинствами данных методов являются точность при получении аналитического эффекта, быстрота выполнения анализа, доступность оборудования и химических реактивов, простота самих методик. Благодаря таким преимуществам химические методы анализа по-прежнему остаются востребованными в различных сферах деятельности человека, в том числе и в фармацевтической практике [1].

Студенты фармацевтического факультета начинают осваивать основы химического метода на втором курсе в рамках дисциплины «Аналитическая химия». На занятиях данной дисциплины они знакомятся не только с теоретическими основами химических методов, но и изучают их на практике путем выполнения лабораторных работ, которые помогают им приобрести соответствующие навыки, необходимые для их будущей профессии.

Аналитическая химия и химический анализ – это не одно и то же. Аналитическая химия – наука о способах идентификации химических соединений, о принципах и методах определения химического состава веществ и их химической структуры. Аналитическая химия разрабатывает указанные методы или заимствует идеи у смежных областей науки. Она разрабаты-

вает теоретические основы методов, определяет границы применимости методов, метрологические и другие характеристики [1].

Целью данной работы было показать значимость химических методов анализа для фармацевтической практики и их отражение в образовательном процессе со студентами фармацевтического факультета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были типовые учебные программы по аналитической, фармацевтической и токсикологической химии [2–4], учебники, учебные пособия, монографии и другие литературные источники, характеризующие химические методы анализа. В работе использовали методы описания, анализа, обобщения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химический анализ – это конкретный анализ определённых объектов с использованием арсенала разных методов аналитической химии. Однако такое деление нечетко, так как, например, аналитики-практики, сталкиваясь с новыми сложными объектами, нередко проводят и научно-исследовательскую работу по разработке и совершенствованию методов анализа.

Химические методы применяются как в качественном, так и в количественном анализе. При качественном анализе проводится обнаружение или идентификация веществ, входящих в состав анализируемого образца. Основными химическими методами, применяемыми при определении концентрации или масс веществ, являются гравиметрия и титриметрия.

В программе по дисциплине «Аналитическая химия» химические методы анализа включают в себя два направления: гравиметрия и титриметрия. Эти методы позволяют осуществить количественное определение вещества. Также на занятиях уделяется достаточно большое внимание изучению качественного определения веществ. Качественный анализ позволяет обнаружить ионы, входящие в состав исследуемого образца. Для усвоения качественного и количественного методов анализа отводится 115 часов, из которых 105 часов приходится на лабораторные занятия и 10 часов составляют лекции.

Для лучшего восприятия материала и повышения усвоения знаний на занятиях применяются методики преподавания с использованием современных технологий. Вся необходимая для изучения информация размещается в системе дистанционного обучения (учебные видеоматериалы, тесты, задания, лекции и пр.). На занятиях активно используются презентации и демонстрационный материал, которые способствуют визуализации. Для проверки знаний применяется компьютерное тестирование, а также самостоятельные работы, позволяющие проверить выживаемость знаний.

Качественный анализ. Качественный химический анализ незаменим при определении состава определяемого вещества. Суть данного метода заключается в проведении химической реакции, в результате которой проявляется аналитический эффект (выделяется газ, изменяется окраска раствора, выпадает осадок и т. д.). Благодаря проявлению аналитического эффекта можно обнаружить тот или иной ион. Взаимодействие ряда ионов с одним реагентом и проявлением одинакового аналитического эффекта позволяет объединять эти ионы в группы, такие реагенты называют групповыми. На основании этого сформировались три основные классификации систематических методов анализа [1]:

- 1) кислотнo-основная;
- 2) аммиачно-фосфатная;
- 3) сероводородная.

В качественном анализе кроме групповых реагентов выделяют специфические и избирательные реагенты, которые также играют важную роль при обнаружении веществ.

Необходимо выделить микрокристаллоскопический анализ, в котором аналитическим эффектом в результате химической реакции является выпадение осадка с кристаллами, имеющими определенную форму. Например, ионы натрия при взаимодействии с цинк-уранил ацетатом образуют зеленовато-желтые кристаллы октаэдрической формы [1].

Определение веществ можно проводить, работая как с растворами, так и с сухим веществом. В соответствии с этим выделяют сухой и мокрый способ обнаружения. Чаще всего анализируют растворы, однако реакции, проводимые сухим

способом, также используются. Идентификацию металлов можно проводить по окраске пламени. Например, калий окрашивает пламя горелки в красно-фиолетовый цвет.

Определение веществ в сложных пробах возможно двумя методами: систематическим и дробным. Систематический метод предполагает использование групповых реагентов и чаще всего используется при анализе проб, которые имеют сложный состав или являются многокомпонентными. Дробным методом анализируют вещества в пробах по определенной схеме с использованием характерных реакций и маскирующих веществ. У обоих методов есть свои достоинства и недостатки.

На занятиях № 1–6 студенты второго курса фармацевтического факультета (III

семестр) изучают основы химического анализа и основные методики обнаружения катионов I–VI аналитических групп и анионов I–III групп в соответствии с кислотно-основной классификацией. Аналитические реакции на изучаемые катионы и анионы широко применяется как при анализе технических образцов, так и при контроле качества лекарственных средств. Например, в Государственной фармакопее Республики Беларусь [5] включены реакции на ионы натрия, калия, свинца, кальция, алюминия, цинка, магния, сурьмы (III, V), висмута (таблица 1). Студенты на занятиях не только выполняют качественные реакции на катионы или анионы, но и самостоятельно учатся идентифицировать вещества, используя модельные смеси.

Таблица 1. – Аналитические реакции обнаружения катионов металлов (по ГФ РБ)

Катион	Реактив
Na ⁺	калия гексагидроксоантимонат (V)
Na ⁺	метоксифенилуксусная кислота
K ⁺	натрия гексанитрокобальтат (III)
K ⁺	натрия гидротартрат
Ag ⁺	хлорид-ионы
Pb ²⁺	калия хромат
Ca ²⁺	аммония оксалат
Ca ²⁺	калия гексацианоферрат (III)
Ca ²⁺	глиоксаль-бис-(2-гидроксианил)
Al ³⁺	щелочи
Zn ²⁺	щелочи
Zn ²⁺	калия гексацианоферрат (II)
Mg ²⁺	натрия гидрофосфат
Fe ²⁺	калия гексацианоферрат (III)
Fe ³⁺	калия гексацианоферрат (II)
Fe ³⁺	калия тиоционат
Sb (III, V)	натрия сульфид
Bi ³⁺	калия йодид и 8-оксихинолин
Bi ³⁺	тиомочевина

Кроме того, аналитические реакции широко используются в химико-токсикологическом анализе. При исследовании биологических объектов на наличие металлических токсикантов (соединения металлов) необходимо создавать специфические условия проведения реакций, так как известные аналитические реакции на катионы и анионы не являются специфическими. Поэтому металлические токсиканты анализируют дробным методом с применением характерных аналитических

реакций, маскирующих веществ и по определенной схеме. Дробный метод определения металлических токсикантов учитывает все особенности химико-токсикологического анализа.

Методики выполнения аналитических реакций обнаружения металлических токсикантов по схеме дробного метода анализа студенты осваивают на лабораторных занятиях по токсикологической химии. С целью устранения влияния посторонних веществ используются различные маски-

рующие агенты (цианиды, оксалаты, тарtrato, фосфаты и др.).

При обнаружении цинка, свинца, висмута, меди применяется селективная экстракция этих металлов в виде дитизонатов, диэтилдитиокарбаминатов. В ряде случаев применяют окислительно-восстановительные реакции для устранения влияния

посторонних веществ. Например, аскорбиновая кислота устраняет влияние катионов железа (III) на проведение аналитической реакции висмута с 8-оксихинолином и калия йодидом. В таблице 2 дан перечень основных аналитических реакций, используемых студентами для обнаружения металлических токсикантов дробным методом.

Таблица 2. – Основные аналитические реакции для обнаружения металлических токсикантов

Токсикант	Реагенты
Ртуть	дитизон, меди (I) иодид
Свинец	дитизон, калия иодид
Барий	калия хромат, натрия родизонат
Марганец	калия перийодат, аммония персульфат
Хром	дифенилкарбазид, пероксид водорода (реакция образования надхромовых кислот)
Серебро	дитизон, натрия хлорид, калия йодид
Медь	свинца диэтилдитиокарбаминат, аммония тетрароданомеркурат, калия гексацианоферрат (II), пиридин-роданидный реактив
Сурьма	малахитовый зеленый, натрия тиосульфат
Мышьяк	серебра диэтилдитиокарбаминат, реакции Зангер-Блека и Марша
Висмут	8-гидроксихинолин и калия йодид, тиомочевина
Цинк	дитизон, натрия сульфид, калия гексацианоферрат (II), аммония тетрароданомеркурат (II)
Таллий	малахитовый зеленый, дитизон

Титриметрический и гравиметрический методы анализа основаны на реакциях между ионами в растворе. Эти два метода относятся к классическим химическим методам, широко применяемым в **количественном анализе**.

Гравиметрический анализ и его отражение в образовательной программе подготовки студентов фармацевтического факультета

Гравиметрические методы очень точны и в ряде случаев остаются незаменимыми.

Гравиметрический метод анализа основан на осаждении определяемого вещества с последующим выделением и взвешиванием осадка. Гравиметрия – один из немногочисленных безэталонных методов. Расчет содержания определяемого вещества проводится непосредственно по величине аналитического сигнала. Основные варианты гравиметрических определений – методы осаждения и отгонки. Гравиметрические методики применяются в фармакогностическом анализе при определении влажности и зольности лекарственного растительного сырья. Методом отгонки

определяют экстрагируемые вещества при исследовании лекарственного растительного сырья.

При гравиметрическом определении веществ необходимо соблюдать основные требования:

1. Анализируемое вещество должно осаждаться полностью.
2. Гравиметрическая форма должна быть стехиометрическим соединением известного состава.
3. Осадок должен легко фильтроваться и быть химически чистым.

Предложены методики гравиметрического анализа хлоридов, сульфатов, железа и др.

При гравиметрическом определении элементов осаждаемая форма в процессе сжигания и прокаливания может изменять состав. В таблице 3 приведены примеры гравиметрического определения некоторых элементов.

Для осаждения ряда ионов используют органические реагенты (диметилглиоксим, купферон, оксин, тетрафенилборат натрия и др.)

Гравиметрический метод в рамках дисциплины «Аналитическая химия» сту-

Таблица 3. – Гравиметрия некоторых элементов

Элемент	Осаждаемая форма	Гравиметрическая форма
Mg	MgNH ₄ PO ₄	Mg ₂ P ₂ O ₇
Ca	CaC ₂ O ₄	CaCO ₃ или CaO
Fe	Fe(OH) ₃	Fe ₂ O ₃
Fe	Купферонат Fe	Fe ₂ O ₃
Ag	AgCl	AgCl
Zn	ZnNH ₄ PO ₄	Zn ₂ P ₂ O ₇
Al	Al(OH) ₃	Al ₂ O ₃
Pb	PbSO ₄	PbSO ₄
P	MgNH ₄ PO ₄	Mg ₂ P ₂ O ₇
S	BaSO ₄	BaSO ₄
Cl	AgCl	AgCl

денты изучают на двух занятиях (10 академических часов). Студенты знакомятся с различными видами гравиметрического анализа, учатся различать понятия «осаждаемая форма» и «гравиметрическая форма», а также получают знания о том, как образуется осадок и почему он может загрязняться, какие могут образоваться осадки (аморфные или кристаллические) и каким образом можно обеспечить получение максимального количества чистого вещества. На занятии выполняется лабораторная работа по теме «Определение сульфата магния в кристаллогидрате». Благодаря выполнению данной работы студенты осваивают каждый этап гравиметрического определения самостоятельно: взятие навески на аналитических весах, растворение, добавление осадителя, старение, отделение осадка методом декантации, подбирают раствор для промывания, получают и измеряют массу гравиметрической формы, а также учатся делать расчет определяемого вещества по его гравиметрической форме и проводить статистическую обработку полученных результатов. В течение занятия студенты знакомятся с устройством и принципом работы сушильного шкафа и муфельной печи, где осуществляется сушка и сжигание полученного осадка.

В фармацевтическом анализе применяются методики гравиметрического определения хинина (осаждение основания этого алкалоида), бензилпенициллина, прогестерона. Некоторые методики основаны на осаждении определяемых веществ в виде пикратов, кремневольфраматов, тетрафенилборатов и др. Так, например, определяют викасол, рутин, тиамин бромид.

Титриметрические методы и их отражение в программе подготовки студентов фармацевтического факультета

В титриметрических методах анализа измеряется объем раствора известного состава, который количественно и избирательно взаимодействует с определяемым веществом, то есть в данном случае нет необходимости предварительно отделять определяемое вещество. Различают четыре основных типа используемых реакций в титриметрическом анализе: кислотно-основное, окислительно-восстановительное, комплексометрическое и осадительное титрование.

Реакции, используемые в титриметрических методах должны удовлетворять общим требованиям:

1. Реакция между определяемым веществом и титрантом должна идти до конца с высокой скоростью.
2. Реакция должна быть стехиометрической.
3. Должен быть индикатор, фиксирующий точку эквивалентности при титровании.
4. Титрант должен иметь точную концентрацию [1].

Кислотно-основное титрование

Основное уравнение реакции между кислотой и основанием в соответствии с теорией Брэнстеда-Лоури выглядит так:



Основание и кислота, которые используются в титриметрическом методе, должны реагировать с большой скоростью, и

равновесие должно сдвигаться вправо, то есть изменение свободной энергии должно быть значительным. Вблизи точки эквивалентности происходит заметное изменение концентрации ионов водорода.

Основные ошибки титриметрического анализа могут быть вызваны следующими причинами: не точная концентрация титранта, использование неподходящего индикатора, субъективные трудности при обнаружении изменяемого цвета индикатора, конкурирующие равновесия в растворе.

При выборе неводных растворителей используют общее правило: для того чтобы превратить слабое основание в сильное, используют сильноокислые растворители. Для перевода слабых кислот в сильные используют сильноосновные растворители. Метод кислотно-основного титрования в неводных средах используется в фармацевтическом анализе для определения антибиотиков, сульфамидов и др.

При титровании слабых оснований в качестве растворителя чаще используют ледяную уксусную кислоту. Титрантом служит хлорная кислота, а индикатором – метиловый фиолетовый.

Реакцию титрования можно представить как простой перенос протона:



Такая реакция лежит в основе титрования первичных, вторичных и третичных аминов, алкалоидов, сульфамидов, пуринов, пиразолонов и аминокислот.

Прямое титрование веществ кислотного характера (фенолов, енолов, имидов, сульфамидов и др.) проводится с использованием различных растворителей: диметилформамида, н-бутиламина, этилендиамина, пиридина. В качестве титранта часто используют метилат натрия в присутствии индикатора тимолового синего:



Изучению химических методов уделяется достаточно большое количество часов на занятиях по аналитической химии (20 часов лабораторных занятий и 2 часа лекций). На занятиях студенты изучают основы титриметрического метода анализа, знакомятся с понятиями стандартизации и стандартного раствора. Изучение

кислотно-основного титрования продолжается в течение 4 занятий. На лабораторном занятии «Приготовление и стандартизация растворов титрантов» будущие провизоры учатся делать расчеты, которые в дальнейшем используют для приготовления растворов титрантов. Учатся графически отображать процесс титрования, подбирать индикатор, который поможет установить конечную точку титрования с наименьшей погрешностью. Знакомятся с двумя видами мерной посуды (посуда для грубого и точного измерения), первичным и вторичным стандартными растворами, а также учатся использовать данную посуду для приготовления соответствующих стандартных растворов. Далее студенты используют приготовленные ранее на занятии титранты для отработки методик количественного определения веществ в таких лабораторных работах как «Анализ смеси натрия гидрокарбоната и карбоната», «Определение аммония хлорида способом обратного титрования», «Определение хлороводородной и борной кислот в растворе». Получают опыт и знания по технике проведения титрования различными способами: способ заместителя – определение борной кислоты, прямой – определение натрия гидрокарбоната и карбоната, обратный – определение аммония хлорида.

В фармацевтическом анализе применяются методики кислотно-основного титрования как для определения неорганических лекарственных веществ (кислоты – HCl, H₃BO₃; соли – NaHCO₃, Li₂CO₃, Na₂B₄O₇·10H₂O), так и методики титрования в неводных средах (кофеин, фенобарбитал и пр.).

Комплексометрическое титрование

Комплексометрическое титрование – это титриметрический метод определения ионов металлов путем титрования раствором комплексообразующего агента (реактива). Титрованием с использованием комплексообразующих реагентов можно определить большинство катионов, за исключением катионов щелочных металлов.

В качестве титранта наиболее широко применяется раствор, содержащий полидентатный лиганд, – ЭДТА. Этот реагент с различными ионами металлов образует комплексы состава 1:1. Метод с применением комплексонов в качестве титранта носит название комплексонометрия.

В качестве индикаторов в комплексонометрии применяют реагенты, образующие с ионами металлов комплексы различной окраски. Процесс титрования иона металла раствором ЭДТА состоит из двух последовательных стадий: 1) титрование ионов металла раствором ЭДТА; 2) разрушение комплекса металл-индикатор и образование более прочного комплекса Ме-ЭДТА. Важно, чтобы реакция комплекса Ме-индикатор с ЭДТА протекала с достаточно большой скоростью, так как в противном случае конечная точка титрования будет зафиксирована с опозданием.

Большое внимание при изучении данного метода уделяется комплексонометрическому титрованию. Комплексонометрическое титрование – это один из методов комплексонометрии, основанный на образовании хелатов при взаимодействии катионов металлов с комплексонами. Метод комплексонометрии имеет важное значение при определении общей жесткости воды (общее содержание магния и кальция). Помимо общей жесткости воды, можно определить и жесткость, обусловленную присутствием кальция. В этом случае магний осаждают в виде гидроксида магния. Гидроксид кальция растворим в воде, и кальций можно титровать в присутствии осадка гидроксида магния.

Для изучения комплексонометрического титрования будущим провизорам согласно программе отведено 12 академических часов (10 часов лабораторных занятий и 2 часа лекций). На занятиях рассматриваются различные способы комплексонометрического титрования и причины их использования при определении металлов, особенности применения некоторых металлохромных индикаторов, а также теоретические основы меркуриметрического титрования. Проводят две лабораторные работы: 1) «Комплексонометрическое определение цинка сульфата», 2) «Комплексонометрическое определение кальция хлорида». Первая работа позволяет познакомиться с основными свойствами титранта, особенностями его взаимодействия с металлами, научиться готовить и проводить стандартизацию данного раствора по стандартному раствору магния сульфата с использованием в качестве индикатора эриохрома черного Т. Студенты впервые сталкиваются с применением сухой индикаторной смеси, учатся правильно ее применять при

определении конечной точки титрования. На этом же занятии проводят количественное определение сульфата цинка. Вторая работа направлена на закрепление полученных знаний.

Прямое комплексонометрическое титрование применяют для определения неорганических лекарственных веществ (солей, оксидов металлов). Реже применяется косвенное комплексонометрическое определение солей органических оснований (некоторые алкалоиды, производные фенотиазина).

Осадительное титрование

Разработано большое количество титриметрических методик, основанных на осаждении определяемого вещества. Для определения лекарственных веществ, содержащих галогенид-ионы, применяют меркурометрию и различные варианты аргентометрии. Наиболее важными являются методы титрования галогенидов (титрант – нитрат серебра) и сульфатов (титрант – хлорид бария). Используемые индикаторы в осадительном титровании можно разделить на три группы: 1) индикаторы, образующие окрашенные осадки; 2) индикаторы, образующие окрашенные комплексы; 3) адсорбционные индикаторы.

В зависимости от способа установления точки конца титрования различают методы Мора, Фольгарда и Фаянса. Методом Мора определяют хлориды и бромиды, а методом Фаянса – йодиды.

В методе Мора хлорид-ионы титруют стандартизированным раствором нитрата серебра, используя в качестве индикатора соль хромовой кислоты. В момент полного осаждения хлорид-ионов избыток серебра (I) с хромат-ионами образует красный осадок хромата серебра. Точность результата определения хлорида зависит от концентрации индикатора. При большом количестве хромата конечная точка титрования предшествует точке эквивалентности. Если хромата недостаточно, то конечная точка фиксируется позже.

Метод Фольгарда применяется как для определения серебра (I) с использованием в качестве титранта раствора калия роданида, так и при косвенном количественном определении галогенидов, осаждаемых серебром нитратом. Появление красного окрашивания раствора (индикатор – железоммонийные квасцы) указывает на конечную точку титрования.

Адсорбционные индикаторы применяются и при титриметрическом определении сульфат-ионов. В качестве титранта используют раствор бария хлорида, и в качестве индикатора – ализарин красный S. При избытке титранта осадок изменяет окраску от желтой до розовой. Предложены методики определения органических лекарственных веществ, которые образуют малорастворимые соли (сульфаниламиды, барбитураты и др.).

Тема «Осадительное титрование» в программе данного предмета занимает 7 часов (одно лабораторное занятие – 5 часов и одна лекция – 2 часа). Метод осадительного титрования имеет большое значение для определения галогенсодержащих веществ, а также проведения титрования в сильно кислых средах (меркурометрия). Во время занятия студенты знакомятся с особенностями каждого из методов осадительного титрования, с достоинствами и недостатками данного метода. Сталкиваются с неизвестными ранее понятиями – осадительный и адсорбционный индикаторы – и разбирают механизм их действия при достижении конечной точки титрования. Во время лабораторной работы «Аргентометрическое определение калия йодида» осуществляют приготовление и стандартизацию раствора титранта серебра нитрата по первичному стандартному раствору натрия хлорида и последующее определение калия йодида.

Окислительно-восстановительное титрование

Индикаторы, используемые в окислительно-восстановительном титровании, – редокс-индикаторы – представляют собой ярко окрашенные вещества, изменяющие окраску при окислении или восстановлении. Редокс-индикатор изменяет свою окраску в определенной области значений потенциала. Индикатор должен восстанавливаться или окисляться быстро и обратимо.

Лучшим индикатором является ферроин-трис (1,10-фенантролин) железа (II), при окислении ферроина кроваво-красная окраска переходит в бледно-голубую окраску комплекса железо (III) – ферриин. Стандартный потенциал пары ферриин-ферроин равен +1,06 В, поэтому ферроин применяется в цериметрии (титрование раствором церия (IV)).

Окислительно-восстановительное титрование проводят по двум направлениям:

титрование окислителя и титрование восстановителя. Первое направление реже используется, так как предварительно необходимо определяемый элемент окислить до высшей степени окисления. Например, соединения Cr (III) окисляют до Cr (VI) с применением калия персульфата. В этом случае в качестве титранта-восстановителя используют раствор железа (II).

Широко применяется и титрант-восстановитель тиосульфат натрия. Например, этот титрант используется при косвенном иодиметрическом определении окислителей (дихромат, гипохлорит, иодат, периодат, соли меди (II) и др.). После добавления к определяемому окислителю избытка калия йодида выделяется иод, который титруют раствором натрия тиосульфата. Титранты-окислители применяются в следующих методах: перманганатометрия, дихроматометрия, цериметрия, иодометрия, хлориодометрия, иодатометрия, броматометрия, бромометрия, нитритометрия.

Перманганатометрия основана на применении калия перманганата в качестве титранта. Для стандартизации калия перманганата применяют натрия оксалат $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Конечную точку титрования устанавливают по появлению исчезающей розово-фиолетовой окраске перманганата. В данном методе калия перманганат – титрант и индикатор.

В *дихроматометрическом* титровании в качестве титранта применяют калия дихромат $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. Стандартный раствор калия дихромата готовят растворением его точной навески калия дихромата. Для обнаружения конечной точки титрования в дихроматометрическом титровании применяют дифениламин, ферроин и др.

В *цериметрическом* титровании в качестве титранта обычно используют серноокислые растворы церия (IV), которые более устойчивы по сравнению с растворами церия (IV) в хлорной и азотной кислотах. Стандартный раствор церия (IV) сульфата обычно является вторичным. Поэтому для его стандартизации используют натрия оксалат, соль Мора и др. В качестве индикаторов используют те же реагенты, что и в дихроматометрии.

Иодометрия (прямое титрование иодом) применяется реже, так как иод является слабым окислителем. Индикатором

является раствор крахмала, в конечной точке титрования появляется синяя окраска комплекса иод-крахмал. Титрование проводят в нейтральных или слабокислых

растворах.

Особый интерес представляет метод определения воды в неводных средах с использованием реактива Фишера.

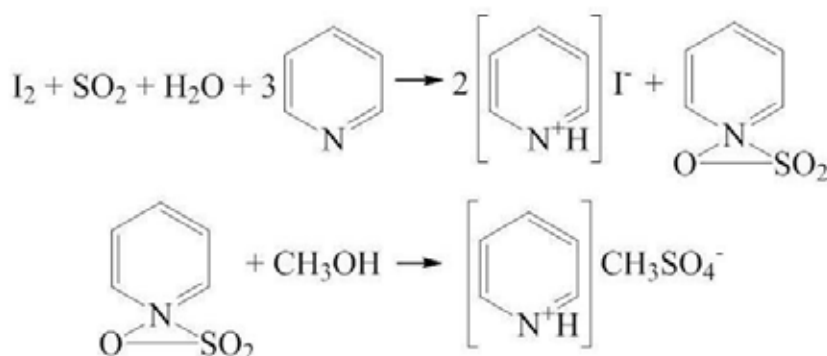


Рисунок 1. – Уравнение реакции взаимодействия реактива Карла Фишера с водой

В этом методе растворитель (пиридин) принимает участие в окислительно-восстановительной реакции.

Иод входит в состав реактива Фишера, который применяется для определения воды в органических материалах.

Прямое иодометрическое титрование применяется для количественного определения соединений мышьяка (III), сурьмы (III), а также некоторых органических веществ, например, аскорбиновой кислоты, метамизол-натрия и др.

В *хлориодометрическом* титровании в качестве титранта используется иода монохлорид ICl, который в зависимости от условий может восстанавливаться как до иодида, так и до иода. Хлорид иода имеет некоторые преимущества по сравнению с иодом: более сильный окислитель и более устойчив.

При стандартизации раствора ICl используют избыток иодида калия. Выделившийся иод титруют стандартным раствором натрия тиосульфата. Хлориодометрия применяется как для определения неорганических (соли As (III), Sb (III), Sn (II)), так и органических веществ. Иода монохлорид в отличие от иода способен вступать в реакции электрофильного замещения, что позволяет этим методом определять фенолы, сульфамиды, некоторые гетероциклические соединения.

В методе *иодатометрии* в качестве титранта используют калия иодат KIO₃, который является более сильным окислителем по сравнению с иодом и монохлоридом йода. В зависимости от условий проводи-

мого титрования калия иодат может восстанавливаться до иодида (кислая среда) или до иода (сильнокислая среда, 3–9 М HCl). Калия иодат соответствует требованиям первичного стандарта. При необходимости возможна стандартизация с применением калия иодида и натрия тиосульфата.

Титриметрические методы, в которых в качестве титранта используются бромсодержащие реагенты, делят на два вида: *броматометрия* (титрант KBrO₃) и *бромометрия* (определяемое вещество взаимодействует с бромом, который выделяется при взаимодействии калия бромата с калием бромидом). Подобно калию йодату, калия бромат может быть первичным стандартным раствором или приготовленный раствор калия бромата стандартизируют с применением KI и Na₂S₂O₃.

Прямое броматометрическое титрование применяют при определении сурьмы (III), мышьяка (III) и органических веществ.

Бромометрия чаще используется для определения органических веществ, вступающих в реакции электрофильного замещения.

Нитритометрическое титрование (титрант NaNO₂) в основном применяется при количественном определении первичных, вторичных ароматических аминов, гидразидов. Для стандартизации NaNO₂ применяют сульфаниловую кислоту или стрептоцид. Для определения конечной точки титрования используют как внутренний (тропеолин 00, нейтральный красный), так и внешний индикатор (йодидкрахмальная бумага).

По количеству часов окислительно-восстановительное титрование занимает самое большое время по сравнению с другими методами титрования (25 часов лабораторных занятий и 2 часа лекций). Это связано с тем, что при определении лекарственных веществ могут быть использованы разные вещества, выступающие в качестве титранта. Начинают изучение данного материала с общей характеристики методов окислительно-восстановительного титрования, знакомятся с индикаторами, которые используются в данном методе, а также выполняют лабораторную работу по теме «Приготовление растворов титрантов». На последующих занятиях приготовленные растворы титрантов стандартизируют и используют для количественного определения. Первый метод, который изучают студенты, – йодометрия. При изучении данного метода разбираются подробно различные способы определения веществ. Особое внимание уделяют прямому титрованию с использованием реактива Карла Фишера, а также определению активного хлора и ионов меди (II) способом титрования заместителя. Выполняется лабораторная работа «Стандартизация раствора натрия тиосульфата. Йодометрическое определение аскорбиновой кислоты». Стандартизацию раствора натрия тиосульфата проводят по первичному стандартному раствору калия дихромата с использованием специфического индикатора крахмала. При выполнении данной работы особое внимание уделяется разбору причин нестабильности натрия тиосульфата как титранта, а также правильности использования крахмала в качестве индикатора и процессам, которые могут происходить при несвоевременном внесении данного индикатора.

Следующие методы, которые рассматриваются на занятии, – хлориодометрия, иодатометрия, броматометрия и нитритометрия. В этой части окислительно-восстановительного титрования подробно рассматриваются вопросы приготовления и стандартизации соответствующих титрантов, особенности методов обнаружения конечной точки и возможные способы титрования. Особое внимание на занятии уделяют методике определения йодного числа путем хлориодометрического титрования и бромометрическому определению веществ с использованием

бромид-броматной смеси. На этом занятии выполняется лабораторная работа «Нитритометрическое определение новокаина». Выполняя эту работу, будущие провизоры приобретают навык приготовления и стандартизации раствора натрия нитрита по сульфаниловой кислоте. Впервые студенты выполняют анализ методом отдельных навесок, учатся правильно выполнять технику титрования при нитритометрическом определении веществ. В связи с тем что реакция протекает медленно, важно соблюдать определенную скорость титрования, а также соблюдать температурный режим, чтобы не происходило разрушения продукта реакции.

Четвертое занятие по данной теме направлено на изучение методов перманганатометрии, дихроматометрии и цериметрии. Кроме вопросов приготовления и стандартизации титрантов, в данных методах рассматриваются условия, которые необходимо создать для протекания окислительно-восстановительных реакций. При изучении перманганатометрии обращается особое внимание на определение органических веществ данным методом, а при изучении дихроматометрии – на определение химического потребления кислорода. Интересным является то, что в методах перманганатометрии и цериметрии обнаружение конечной точки титрования может осуществляться как с помощью индикаторов, так и по собственной окраске раствора. Выполняется лабораторная работа «Перманганатометрическое определение пероксида водорода». В этой работе проводят стандартизацию раствора калия перманганата по щавелевой кислоте. Студенты при выполнении данного опыта впервые сталкиваются с автокаталитической реакцией, когда скорость реакции зависит от того, как быстро образуется продукт реакции, который и является катализатором. Особое внимание обращается на то, что при выполнении данного метода важно, чтобы вся используемая посуда была стеклянной (воронки, пробки, бюретки со стеклянным запорным устройством). После того как будет установлена точная концентрация раствора титранта, выполняется определение массовой концентрации водорода пероксида.

Весь пройденный материал закрепляется путем составления сводной таблицы по всем методам титрования, а также путем решения ситуационных задач.

Последнее занятие по окислительно-восстановительному титрованию направлено на систематизацию пройденного материала и контроль полученных знаний в виде контрольной работы и отработку навыков при выполнении лабораторной работы «Дихроматометрическое определение железа (II)».

Лабораторные работы по химическим методам анализа: «Идентификация неизвестного неорганического вещества», «Приготовление и стандартизация растворов титрантов», «Анализ смеси натрия гидрокарбоната и карбоната», «Комплек-

сонометрическое определение цинка сульфата», «Комплексонометрическое определение кальция хлорида», «Стандартизация раствора натрия тиосульфата. Иодометрическое определение аскорбиновой кислоты», «Нитритометрическое определение новокаина», «Перманганатометрическое определение водорода пероксида» – входят в перечень работ к экзамену по практическим навыкам.

При анализе фармацевтических субстанций (ГФ РБ) применяются как химические, так и инструментальные методы (рисунок 2).

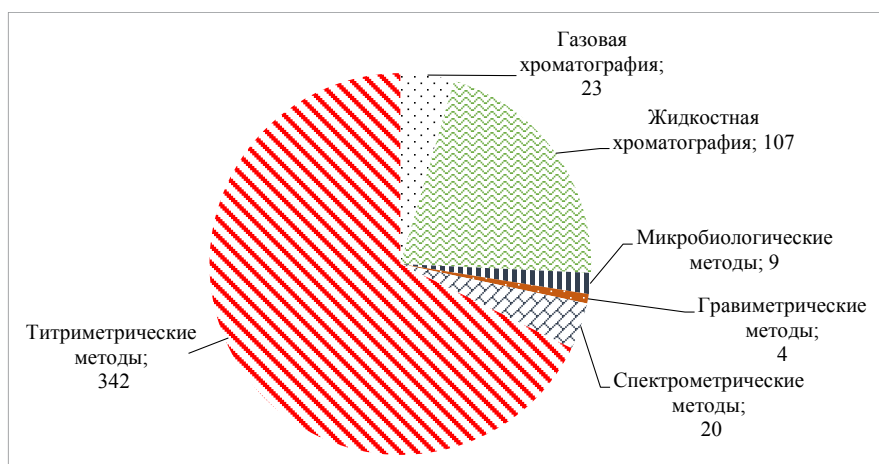


Рисунок 2. – Методы анализа фармацевтических субстанций (ГФ РБ)

Из рисунка 2 видно, что значительное место занимают химические методы (346 статей). Среди титриметрических методов,

применяемых в фармацевтическом анализе, лидирующее положение занимает метод неводного титрования (рисунок 3).

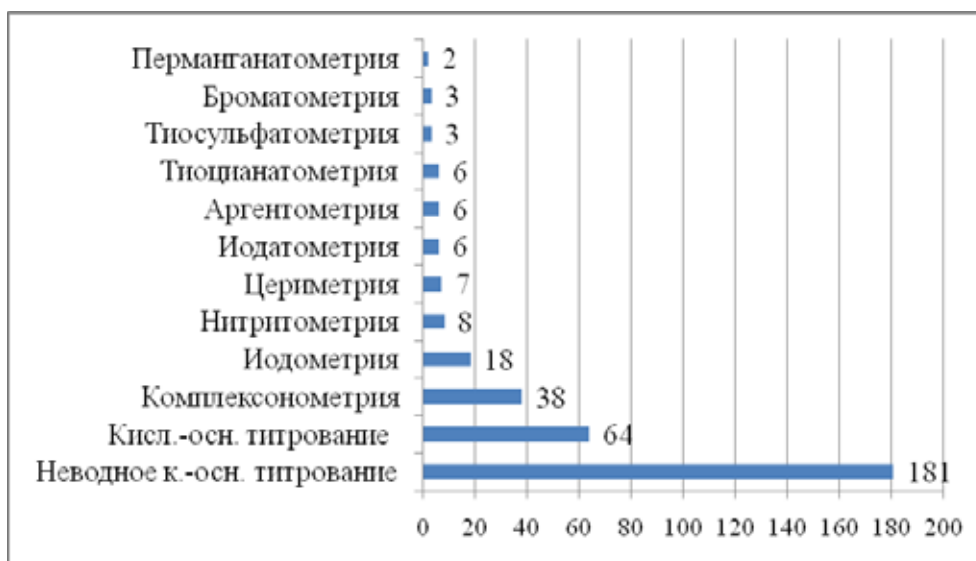


Рисунок 3. – Титриметрические методы в фармацевтическом анализе

Весь изучаемый студентами материал логично структурирован и доступен в виде учебных пособий с грифом Министерства образования Республики Беларусь и Министерства здравоохранения Республики Беларусь [6–8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К основным химическим методам анализа, которые изучают на фармацевтическом факультете, относятся гравиметрия и титриметрия. Химические методы отличаются высокой точностью, быстротой при выполнении анализа и доступностью оборудования. На лабораторных занятиях студенты изучают теоретические основы этих методов и приобретают соответствующие практические навыки для их применения в будущей профессии. В образовательном процессе, как и в фармацевтической практике, осваиваются и применяются следующие химические методы анализа: перманганатометрия, броматометрия, тиосульфатометрия, тиоцианатометрия, аргентометрия, иодатометрия, цериметрия, нитритометрия, иодометрия, комплексонометрия, кислотно-основное титрование и неводное кислотно-основное титрование. Химические методы применяются в 346 статьях, что составляет 68,5 %, из которых лидирующее положение занимает метод неводного титрования (181 статья). В результате проведенного анализа фармакопейных статей в Государственной фармакопее Республики Беларусь установлено, что химические методы анализа и в XXI веке широко применяются в фармации.

SUMMARY

A. I. Zhebentyaev, I. N. Dudareva
CHEMICAL METHODS OF ANALYSIS IN
PHARMACEUTICAL PRACTICE
AND EDUCATIONAL PROCESS

Chemical methods of analysis have certain advantages compared to instrumental methods: fastness, availability of equipment and reagents, simplicity of the methods. Therefore, these methods are used in the pharmaceutical analysis and mainly in the analysis of the pharmaceutical substances. The students of the Pharmaceutical Faculty study not only the theory of chemical methods but also perform a laboratory work as a result of which they acquire necessary skills for

the future profession in laboratory classes in Analytical Chemistry. The main chemical methods used in the quantitative analysis are gravimetry and titrimetry (acid-base, complexometric, precipitation and redox titration). In the educational process teaching methods with the use of modern pedagogical technologies are applied. The material on the topics is placed in the distance learning system (training videos, tests, assignments, lectures and etc.). Presentations and display material which contributes to visualization are in active usage. Computer testing and various tests allowing to control knowledge survivalability are used for the knowledge control. Analysis of pharmacopoeial articles in the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (BSP) shows that chemical methods are used in 346 articles which makes 68.5%. The leading position is taken by the method of non-aqueous titration (181 articles) among the titrimetric methods.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы аналитической химии: учеб. для вузов : в 2 кн. Кн. 1 / под ред. Ю. А. Золотова. – Москва: Высш. шк., 2004. – 460 с.
2. Аналитическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. И. Жебентяев, М. Н. Сабодина, М. Л. Пивовар. – Минск, 2022. – 22 с.
3. Фармацевтическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. К. Жерносек, В. А. Куликов, Ж. М. Дергачёва. – Минск, 2015. – 26 с.
4. Токсикологическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. И. Жебентяев, М. Л. Пивовар, Е. Н. Каткова. – Минск, 2016. – 21 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II): в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.
6. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Химические методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – 2-е изд. стер. – Минск: Новое знание ; Москва: ИНФРА-М, 2020. – 542 с.
7. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия.

Практикум : учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание ; Москва: ИНФРА-М, 2013. – 429 с.

8. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия в вопросах, задачах и тестовых заданиях: пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 08 "Фармация" / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2019. – 183 с.

REFERENCES

1. Zolotov IuA, redaktor. Fundamentals of Analytical Chemistry: ucheb dlia vuzov : v 2 kn. Kn. 1. Moskva, RF: Vyssh shk; 2004. 460 s. (In Russ.)

2. Analytical chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhebentiaev AI, Sabodina MN, Pivovar ML, sostaviteli. Minsk, RB; 2022. 22 s. (In Russ.)

3. Pharmaceutical chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhernosek AK, Kulikov VA, Dergacheva ZhM, sostaviteli. Minsk, RB; 2015. 26 s. (In Russ.)

4. Toxicological chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhebentiaev AI, Pivovar ML, Katkova EN, sostaviteli. Minsk, RB; 2016. 21 s. (In Russ.)

5. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdavookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redaktor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1368 s. (In Russ.)

6. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Chemical methods of analysis: ucheb posobie. 2-e izd ster. Minsk, RB: No-voe znanie; 2020. 542 s. (In Russ.)

7. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Praktikum : ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; 2013. 429 s. (In Russ.)

8. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry in questions, tasks and tests: posobie dlia studentov uchrezhdenii vyssh. obrazovaniia, obuchaiushchikhsia po spetsial'nosti 1-79 01 08 "Farmatsiia". Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2019. 183 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел. +375 (212) 64 81 34,
Дударева И. Н.

Поступила 23.02.2023 г.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Вестник фармации» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской (фармакология, клиническая фармакология) и фармацевтической отраслям науки (утвержден приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 01.04.2014 № 94 <https://vak.gov.by/node/6384>).

Журнал «Вестник фармации» включен в базу данных Российского индекса научного цитирования и индексируется в информационно-аналитической системе SCIENCE INDEX, поисковой системе Академия Google (Google Scholar), научной электронной библиотеке Cyberleninka. Статьям присваивается цифровой идентификатор объекта DOI. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

Журнал печатает полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции, практические рекомендации.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, подлежат обязательной проверке на оригинальность и корректность заимствований системой «Антиплагиат.ВУЗ». Для оригинальных научных статей степень оригинальности должна быть не менее 85%, для обзоров – не менее 75%.

Рукописи статей рецензируются по принципу «двойное слепое рецензирование» независимыми экспертами, назначаемыми редакционной коллегией журнала.

Научные статьи аспирантов последнего года обучения при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди. Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации статей аспирантов, докторантов, соискателей.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.).

Полноразмерная статья должна состоять из следующих разделов:

– *Название статьи*, которое должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

– *Аннотация* на русском языке (**150–200 слов**), которая должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования отдельно от статьи.

– *Ключевые слова*, позволяющие индексировать статью.

– *Введение*, в котором должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Содержание введения должно быть понятным также и неспециалистам в соответствующей области.

– *Материалы и методы*, где приводится описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещается содержание исследований, проведенных автором.

– *Результаты и обсуждение*. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

– *Заключение*, в котором в сжатом виде должны быть сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, возможностей применения, четко сформулированы выводы.

– *Аннотация* на английском языке, содержащая фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название, название учреждения, ключевые слова.

– *Литература*. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

На отдельной странице следует указать:

– фамилии и инициалы авторов, их место работы, занимаемые должности;

– почтовый, электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку;

– контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать в статье в разделе «Адрес для корреспонденции».

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. В статье должна использоваться система единиц СИ. Желательно использовать общепринятые сокращения. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных в других изданиях, не допускается.

Правила оформления статьи для публикации в журнале «Вестник фармации»:

1. Рукопись статьи направляется в редакцию обычной или электронной почтой вместе с направлением и сопроводительным письмом (образцы см. на сайте). Материалы представляются на бумажном носителе в 1 экземпляре и в электронном виде. При направлении материалов по электронной почте все сопроводительные документы могут быть присланы в отсканированном виде.

2. Формат страниц А4. Поля по периметру 20 мм. Текст должен быть набран в Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12 пт. Одинарный межстрочный интервал. Страницы не нумеруются.

3. Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Размер таблицы, по возможности, не должен превышать одной страницы. Рисунки и подписи на них должны быть четкими и хорошо читаемыми (шрифт Times New Roman, 10–12 пт.). На рисунках и диаграммах запрещается использовать жирный шрифт и курсив.

4. Список использованной литературы оформляется в соответствии с образцами оформления библиографического описания в списке источников, приводимых в диссертации и автореферате, утвержденными приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25.06.2014 № 159 (<https://vak.gov.by/bibliographicDescription>). Ссылки нумеруются **согласно порядку цитирования в тексте**. Порядковые номера ссылок в тексте должны быть написаны внутри квадратных скобок (например, [1]).

5. Статья оформляется следующим образом:

- индекс УДК, выравнивание по левому краю;
- инициалы, фамилии авторов – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- название статьи – полужирный шрифт, прописными буквами, по центру страницы;
- учреждение – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- названия разделов статьи – прописными буквами, шрифт полужирный курсив, выравнивание по центру страницы;
- текст статьи – абзацный отступ 1,25 см, выравнивание по ширине; интервалы между абзацами не допускаются.

6. Пример оформления таблицы:

Таблица 1. – Технологические свойства таблеточных смесей

Примечание: * –

7. Пример оформления рисунка:



Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

Вниманию рекламодателей!

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. №63 «О реализации Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-3 «О рекламе»» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных препаратов, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения, а также рекламы лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

«ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 1 (99), 2023

Регистрационный номер: 112
Подписные индексы: для организаций – 001402
для индивидуальных подписчиков – 00140

Витебский государственный медицинский университет
210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08
admin@vsmu.by
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

Секретарь Е.В. Игнатьева
Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко,
И.Д. Ксениди, Н.Г. Козлова
Корректоры И.М. Лейко (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)
Подписано в печать: 29.04.2023 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 12,85.
Уч.-изд. л. 13,25. Тираж 100. Заказ № 287.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете
210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел. (8-0212) 60-14-52

При использовании материалов журнала
ссылка на «Вестник фармации» обязательна