

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АБДУЛЛИНА
ЮЛИЯ АХАТОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА
РАСТВОРАМИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

3.4.3. Организация фармацевтического дела

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук,
профессор Егорова Светлана Николаевна

Казань - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ	15
1.1 Статистика заболеваемости детского населения	15
1.2 Особенности и проблемы лекарственного обеспечения педиатрических стационаров	19
1.3 Физиологические особенности организма детей при дозировании лекарственных препаратов	29
1.4 Способы дозирования лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрической медицинской практике	33
Заключение по главе 1	36
ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Проектирование программы исследования	37
2.2 Объекты исследования	40
2.3. Методы исследования	43
Заключение по главе 2	49
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА	51
3.1 Анализ структуры ассортимента лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрическом стационаре	51
3.2 Изучение проблем дозирования лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрическом стационаре	59
Заключение по главе 3	64
ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК ДЛЯ ДЕТЕЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛП ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ	66
4.1 Обоснование дозировок лекарственного препарата «Амоксициллин+клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» для фармацевтической разработки детских лекарственных форм	66
4.2 Обоснование оптимальной дозировки детской лекарственной формы «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для инъекций»	72
4.3 Обоснование оптимальной дозировки детской лекарственной формы «Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения»	77

	Стр.
4.4 Оценка полноты использования в детской анестезиологии упаковки лекарственного препарата для парентерального введения для неингаляционного наркоза	82
Заключение по главе 4	86
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА РАСТВОРИТЕЛЕЙ И РАЗБАВИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ	88
5.1 Ассортимент растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения на фармацевтическом рынке	89
5.2 Ассортимент растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрическом стационаре	92
5.3 Определение показателей ассортимента растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения на фармацевтическом рынке	95
5.4 Изучение причин отсутствия на фармацевтическом рынке зарегистрированных малых объемов растворителей и разбавителей	99
Заключение по главе 5	102
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РИСКОВ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА	104
6.1 Идентификация фармацевтических рисков при парентеральном введении лекарственных препаратов	105
6.2 Оценка фармацевтических рисков при парентеральном введении лекарственных препаратов	110
6.3 Разработка предупреждающих мероприятий по профилактике фармацевтических рисков	112
Заключение по главе 6	114
Заключение	116
Список сокращений	119
Список литературы	120
Приложение А	152
Приложение Б	162
Приложение В	167

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года среди приоритетных задач указывает на необходимость обеспечения рационального использования, безопасности и качества лекарственных препаратов (ЛП). Лекарственное обеспечение является одной из основ лечебного процесса в лечебно-профилактических медицинских организациях, в том числе, детских больницах. Публикации специалистов (Пятигорская Н.В., Ханова Н.И., 2009 г. [139]; Овод А.И., 2018 г. [133]; Наркевич И.А., Немятых О.Д., 2020 [117]), показывают, что для педиатрической практики необходимы специальные лекарственные формы (ЛФ) для детей и дозировки ЛП, соответствующие возрасту и массе тела ребенка, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детского организма, возрастными различиями фармакодинамики и фармакокинетики ЛП.

В педиатрическом многопрофильном стационаре наиболее востребованы ЛП для парентерального применения – растворы для инъекций и инфузий, а также концентраты и лиофилизированные порошки для их приготовления, однако ЛП для парентерального применения в дозировках для детей отсутствуют на фармацевтическом рынке. В Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.09.2021 №23 «О Руководстве по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению» отмечается важность производства ЛП для парентерального введения у детей в различных объемах и концентрациях «в соответствии с возрастом и весом пациентов, подлежащих лечению» для обеспечения точности дозирования и уменьшения отходов – остатков во флаконах (п.2.6.2) [111]. Использование малых объемов «взрослых» ЛП для парентерального введения может привести к неточному дозированию при медицинских манипуляциях (F. Ruiz, 2023 г.) [201], а также к финансовым потерям и экологическим рискам вследствие неполного использования

первичной упаковки ЛП. Мультидозовые флаконы растворов для инъекций для многократного применения являются потенциальным источником опасности микробной контаминации (R. Rueangchira-Urai, 2017 г.) [210].

В педиатрических стационарах для обеспечения точности дозирования ЛП широко используются инфузионные насосы («инфузоматы», «дозаторы») (Лисаневич, М.С., 2021 г.) [93]. Однако их применение не решает проблемы полноты использования первичной упаковки ЛП для парентерального введения и связанных с этой проблемой потерь ЛП. Кроме того, указанная проблема обуславливает потенциальную опасность несоответствия фактического объема раствора ЛП, вводимого пациенту с помощью инфузионного насоса, назначенному количеству (Булыгина О.В., 2015 г.) [21].

Таким образом, в обеспечении педиатрического стационара ЛП для парентерального введения имеются проблемы, связанные с отсутствием специальных дозировок для детей.

Степень разработанности темы исследования. Пятигорская Н.В., Ханова Н.И. (2009 г.) [139] при рассмотрении особенностей разработки ЛФ для детей указывали на необходимость уменьшенных упаковок (объемов) растворов для инъекций. Изучению фармацевтического рынка ЛП для детей посвящено исследование Овод А.И. (2018 г.) [133], в котором представлен ассортиментный анализ ЛП для детей по видам ЛФ, АТХ-группам, странам-производителям и наличию в ограничительных перечнях, однако не указаны ЛФ для детей, предназначенные для парентерального применения.

Солдатов В.С. (2020 г.) [165] отмечает недостаточный ассортимент ЛФ промышленного производства для педиатрической практики, указывает на возможность экстенпорального изготовления ЛФ для детей, в том числе стерильных, но не рассматривает проблему производства ЛП для парентерального введения для детей. В исследовании Е.А. Тельновой и соавт. (2020 г.) также отмечается важность разработки ЛФ для детей, необходимость в специальных скорректированных пероральных ЛФ, разработанных с учетом дозировок и с обоснованным выбором нетоксичных вспомогательных веществ,

однако не рассматривается инъекционный путь введения [178, 179]. D. Khan и соавт. (2022 г.) в качестве ЛФ для детей рассматривают только ЛП для перорального приема (мини-таблетки, сиропы, гранулы), акцентируют внимание на потребительских характеристиках ЛП, формирующих приверженность пациентов лечению [247]. К. Al-Jarairai и соавт. (2023 г.) [202], Y. Mu и соавт. (2023 г.) [241] при рассмотрении проблемы разработки ЛФ для детей акцентируют внимание на проблеме вкуса ЛП, не рассматривая ЛФ для парентерального введения. Хаятовым А.Р. (2020 г.) [190] изучена структура ассортимента ЛП в детском многопрофильном стационаре, разработана перспективная номенклатура пероральных ЛФ для детей для промышленного производства и экстенпорального изготовления, но не рассмотрены вопросы дозировок для детей ЛФ для парентерального введения. Наркевич И.А. и соавт. (2020 г.) [117] для решения проблемы назначений «взрослых» ЛП off-label предлагают индивидуальное и мелкосерийное экстенпоральное изготовление ЛП для детей, прежде всего для перорального применения, хотя авторы отмечают, что доля растворов для инъекций в структуре «off-label назначений» составляет 13,86%. Тарабукиной С.М., Абрамовой Я.И. (2018 г.) [175] изучена удовлетворенность медицинских и фармацевтических работников современным ассортиментом ЛФ для детей, и сделан вывод о необходимости развития аптечного изготовления и промышленного производства ЛП для детей, однако не определена необходимая номенклатура ЛП. Григорьев К.И., Харитонов Л.А. (2022 г.) [37] среди проблем лекарственного обеспечения в педиатрии называют off-label назначения, ошибки в дозировке, отсутствие специальных ЛФ для детей, полипрагмазию и отмечают важность использования ЛП для местного применения в уменьшенных концентрациях. Авторы указывают на необходимость применения аспирационных канюль для многократного забора растворов для инъекций в педиатрии, однако не рассматривают вопросы специальных дозировок ЛП для парентерального введения для детей. Ковальской Г.Н. и соавт. (2009 г.) [73] выявлены причины экономических потерь в медицинских организациях при проведении инъекционной фармакотерапии,

обусловленные нерациональным назначением и применением несовместимых сочетаний ЛП, однако авторы не изучали финансовые потери вследствие частичного использования первичной упаковки ЛП для парентерального введения в педиатрии.

Таким образом, проблема лекарственного обеспечения педиатрических стационаров ЛП для парентерального введения в специальных дозировках для детей ранее не изучалась.

Вышеизложенное явилось основанием для выбора темы, постановки цели и задач исследования и обусловило структуру и содержание диссертационной работы.

Цель и задачи исследования. *Цель и задачи исследования.* Целью исследования являлась разработка организационно-методического подхода к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести анализ научной литературы по проблемам фармакотерапии в педиатрии и современного состояния фармацевтического рынка ЛП для парентерального введения для детей.
2. Исследовать современное состояние проблемы дозирования ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре.
3. Обосновать организационно-методический подход к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения.
4. Провести ассортиментный анализ ЛП для парентерального введения, применяющихся в педиатрическом стационаре.
5. Рекомендовать производителям лекарственных средств дозировки ЛП для парентерального введения для детей.

6. Исследовать фармацевтические риски при использовании ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре и обосновать подходы по их предупреждению.

7. Разработать комплекс мероприятий по совершенствованию лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения.

Научная новизна исследования:

- Разработан организационно-методический подход к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара растворами для парентерального введения, включающий поэтапное проведение комплекса исследований по изучению современного состояния фармацевтического рынка ЛП для парентерального введения в дозировках для детей, проблем дозирования ЛП для парентерального введения в реальной клинической практике педиатрического стационара, разработку алгоритма обоснования и расчета специальных дозировок для детей ЛП для парентерального введения и его использование для формирования ассортиментного перечня ЛП для промышленного производства, выявление фармацевтических факторов риска при инъекционном введении ЛП сестринским персоналом и разработку мер по их профилактике.

- Методом анкетирования медицинских работников изучены проблемы дозирования ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре и выявлена практика частичного использования первичной упаковки ЛП: врачи (80% респондентов) не принимают во внимание полноту использования упаковки при назначении ЛП, медицинские сестры (72%) неоднократно используют вскрытые ампулы/флаконы ЛП для парентерального введения.

- На основании результатов ассортиментного анализа сформированы макро-, мезо- и микроконтуры ассортимента растворителей и разбавителей, зарегистрированных в ГРЛС, на региональном фармацевтическом рынке и в педиатрическом стационаре. Коэффициент глубины ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в отношении объемов

первичной упаковки в детском многопрофильном стационаре составляет 0,102. Установлено, что в России не зарегистрированы растворители и разбавители ЛП в флаконах объемом 20 мл, 30 мл для внутривенного капельного введения в педиатрической практике. Методом стандартизованного интервьюирования службы маркетинга/сбыта производителей лекарственных средств установлена причина отсутствия в производстве зарегистрированных «уменьшенных» объемов растворителей и разбавителей ЛП – отсутствие заявок медицинских организаций.

- Разработан алгоритм обоснования дозировок для детей для производителей ЛП для парентерального введения, основанный на моделировании ситуаций дозирования ЛП у детей до 12 лет с учетом средней массы тела ребенка и расчете материальных потерь ЛП и финансовых потерь на курс лечения вследствие частичного использования упаковки; для автоматизации расчетов разработана программа для ЭВМ RU 2022615396 «Калькулятор расчета потерь инъекционного лекарственного препарата в единице лекарственной формы (ампуле, флаконе)».

- В результате анализа рисков при инъекционном введении ЛП детям методом FMEA (анализ причин и последствий отказов) идентифицированы рискообразующие фармацевтические факторы, причины и источники опасных событий, приводящие к ошибкам медицинских сестер: порядок смешения ЛП во флаконе и контроль за выбором растворителя при растворении лиофилизированных порошков; порядок приготовления инфузионных смесей; процедура маркировки вскрытых флаконов; хранение шприцев/капельниц с ЛП до введения пациенту; необходимость подогрева водного раствора ЛП для парентерального введения при хранении в холодильнике; ошибки визуального определения объема раствора в шприце при дозировании ЛП детям, и разработан комплекс мер по их профилактике.

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в развитии концепции фармацевтической разработки в аспекте обоснования дозировок для производства ЛП для парентерального введения для детей, построенного на принципах повышения качества лекарственного обеспечения

педиатрического стационара и профилактики рисков инъекционной фармакотерапии в педиатрии.

Практическая значимость и внедрение результатов исследования:

По результатам исследования разработаны и внедрены в медицинскую и фармацевтическую практику:

- Дозировка для детей ЛП «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 100 мг» (включено в план перспективного развития ПАО «Биосинтез», акт внедрения от 01.12.23 г.),

- Предложение по промышленному выпуску ЛП «Глюкоза, 5% раствор для внутривенного введения» в объемах 20 и 30 мл во флаконах (акт внедрения от 01.12.23 г. Включено в план перспективного развития ПАО «Биосинтез»),

- «Номенклатура ЛП для парентерального введения в специальных дозировках для детей» (предложение принято «Союзом фармацевтических работников по содействию развития профессии и фармацевтической отрасли - Национальная фармацевтическая палата» для передачи организациям - производителям лекарственных средств, Акт внедрения от 29.03.2024 г.),

- «База данных ЛП для парентерального применения многопрофильного стационара» (свидетельство о регистрации RU 2022620691 от 31.03.2022 г.), (акт внедрения Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко от 17.01.24 г. об использовании при планировании бюджета на закупку ЛП),

- «Калькулятор расчета потерь инъекционного ЛП в единице ЛФ (ампуле, флаконе)» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022615396 от 31.03.2022) (акт внедрения ГАУЗ «Детская городская больница №8 г. Казани» им. профессора А.Ю. Ратнера от 29.01.2024 г.),

- Предложения по внесению изменений в ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технология выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» направлены в Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии (исх. №511 от 31.01.2024 г.),

- «Рекомендации по составлению заявки на закуп ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре» внедрены в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (акт внедрения от 04.04.2024),

- Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации непрерывного медицинского образования «Обеспечение фармацевтического порядка при инъекционной фармакотерапии» по специальности «Сестринское дело» (S0015441-2024),

- Материалы диссертации внедрены в учебный процесс ФГБ ПОУ «Пензенский медицинский колледж» Минздрава России (акт внедрения от 20.11.2023 г.) и медико-фармацевтического колледжа ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России при обучении по специальности «Сестринское дело» (акт внедрения от 03.04.2024).

Методология и методы исследования. Методология исследования базировалась на Федеральных Законах №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», №61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств», Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года и других нормативных документах; на системном и логическом подходах; на концепциях рационального использования ЛП, стандартизации в здравоохранении, клинических рекомендациях, нормативных документах в сфере лекарственного обеспечения и обращения лекарственных средств и работах отечественных и зарубежных ученых в области организации фармацевтического дела.

Методы исследования: ABC-анализ, анкетирование, выкопировка, графический анализ, группировка, контент-анализ, логический анализ, моделирование, ранжирование, систематизация, статистический анализ, структурный анализ, экономические расчеты, FMEA - (failure modes and effects analysis) – анализ причин и последствий отказов.

Объект исследования: ассортимент ЛП для парентерального введения, используемый в детской практике.

Предмет исследования: лекарственное обеспечение многопрофильного педиатрического стационара.

Источниками исходной информации служили статистические данные по заболеваемости детского населения в Российской Федерации и Республике Татарстан 2018-2020 гг., инструкции по медицинскому применению ЛП, представленные в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) (3186 шт.), Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в Перечень ЖНВЛП; прайс-листы фармацевтических организаций оптовой торговли (4), журналы отгрузки ЛП со склада ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ДРКБ) за 2021 год (252), ассортиментный список ДРКБ за 2022 год (1594 позиции), анкеты медицинских работников на платформах <http://surgeryzone.net/forum/viewforum.php?f=25>, <https://www.testograf.ru/>: врачей-хирургов (148 шт.), анестезиологов (30 шт.), медицинских сестер (102 шт.); клинические рекомендации по терапии детских заболеваний в стационарных условиях, ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств», фармацевтические ресурсы сети Internet, научные публикации.

Положения, выносимые на защиту:

1. Организационно-методический подход к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения.
2. Алгоритм обоснования дозировок для детей для производителей ЛП для парентерального введения.
3. Результаты ассортиментного анализа ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре.
4. Результаты ассортиментного анализа растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в педиатрической практике на российском и региональном фармацевтическом рынке.

5. Результаты идентификации рискообразующих фармацевтических факторов инъекционной фармакотерапии в педиатрии и комплекс мер по их профилактике.

Степень достоверности научных положений и выводов подтверждается статистическим обоснованием и обработкой достаточного количества экспериментальных данных, использованием современных и апробированных научных методов исследования.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 1-ой Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 45-летию отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы имени Н.Н. Бурденко (Пенза, 2020); 10-ой межрегиональной учебно-практической студенческой конференции «Производственная практика в медицинском ВУЗе (Казань, 2021); научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студенческие чтения-2021» (Казань, 2021); 5-ой Российской конференции с международным участием «MEDCHEM-RUSSIA 2021» (Волгоград, 2021); 14-ой Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2022); международном форуме «KAZAN DIGITAL WEEK – 2022» (Казань, 2022); 9-м и 10-м Международных молодёжных научных медицинских форумах «Белые цветы» (Казань, 2022, 2023). Диссертационное исследование поддержано грантами Фонда содействия инновациям: «50 лучших инновационных идей для Республики Татарстан» (№ 05-4309-СИ), «Программа поддержки талантливой молодежи «УМНИК» (№ 87970).

Публикации материалов исследования. По теме диссертации опубликованы 17 научных работ, из них 1 статья в журнале, индексируемом в международных базах цитирования (Scopus), 1 статья в журнале, индексируемом RSCI, 5 статей в изданиях Перечня ВАК РФ/РУДН, 1 Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 1 Свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Личное участие автора. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в выборе темы, постановке задач исследования, получении практических результатов и их внедрении в практическую деятельность, написании публикаций и заявок на объекты интеллектуальной собственности, оформлении диссертации и автореферата.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.4.3. Организация фармацевтического дела, пунктам 2, 3 и 9 паспорта специальности.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 151 странице компьютерного текста (без приложений), содержит 3 приложения (20 страниц), 31 таблицу, 18 рисунков. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения. Список литературы содержит 272 источника, из которых 72 на иностранном языке.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ

1.1 Статистика заболеваемости детского населения

Согласно данным Федеральной службы статистики (Росстат) в России [185] к концу 2020 года численность детей в возрасте 0–14 лет составляла 25 888 000 чел. из 146 171 000 чел. всего населения (18% от всего населения). В 2020 году в РФ на 1000 человек населения родилось 9,8 человек [18].

В Республике Татарстан [71] численность детей в возрасте от 0-14 лет к концу 2020 года составляла 726 700 чел.

В России первоочередным предметом, который определяет будущее страны, является здоровье детей [30, 64]. Одним из показателей здоровья населения является статистика заболеваемости. В последние годы в мире наблюдался рост заболеваемости детей [226, 229], что приводило к увеличению хронических и сочетанных заболеваний, а также инвалидизации [120].

На современном этапе в России наблюдается демографический кризис, обусловленный падением рождаемости при высоком уровне смертности населения (в том числе и детской). По данным Баранова А.А. и соавт. детская смертность в 90% случаев была обусловлена семью классами заболеваний. На сегодняшний день снизилась смертность от заболеваний органов дыхания, инфекционных и паразитарных болезней, но увеличилась от патологий нервной системы и новообразований [11, 19, 169]. Причинами смертности детей в возрасте до 14 лет являлись осложнения при родах, пневмония, врожденные пороки развития, травма и т.п. Данные причины поддаются профилактике и лечению при оказании квалифицированной медицинской помощи [9, 30].

Смертность детей в возрасте 0–14 лет в 2020 году составила 44,6 на 100 000 человек населения соответствующего возраста. В сравнении с 2018 годом (54,7 на 100 000 человек населения) отмечалось снижение смертности на 18%. По статистике [57] основными причинами смерти детей были – новообразования (2,8 на 100 000 человек), болезни органов дыхания (2 на 100 000 человек), некоторые

инфекционные и паразитарные болезни (1,5 на 100 000 человек). В 2020 году в возрасте до одного года в России умерли 4,5 человек на 1000 родившихся живыми, в 2018 году – 5,1 человек на 1000 родившихся живыми (за три года смертность уменьшилась на 12%). Основными причинами младенческой смертности были отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (23,6 на 10 000 родившихся живыми), врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (9,6 на 10 000 родившихся живыми), болезни органов дыхания (1,9 на 10 000 родившихся живыми) [57]. Тенденции к снижению смертности детей в стране наметились в ходе реализации национального проекта «Здоровье» [150].

Согласно данным Росстата [185] за 2020 год заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет составила 38 526 100 случаев по основным классам и группам болезней. В сравнении с 2018 годом (45 210 900 случаев) отмечалось снижение количества обращений по заболеваниям на 6 684 800 случаев (снижение на 15%).

В России дети в возрасте 0–14 лет достаточно часто болели инфекционными и паразитарными заболеваниями [225, 229].

В 2020 году из 100 000 детей до 14 лет 62 218 болели острыми инфекциями верхних дыхательных путей, ветряной оспой – 1 748 человек, острыми кишечными инфекциями – 1 043 ребенка [40, 160].

В Республике Татарстан [65] в 2020 году по сравнению с 2018 годом (69,6 случаев на 1000 населения соответствующего возраста) снизилось число инфекционных и паразитарных болезней на 26%.

В России также наиболее часто среди заболеваний детей до 14 лет отмечались болезни органов дыхания [17, 26, 123]. По итогам 2020 года болезни органов дыхания были зафиксированы у 26 419 300 пациентов, в 2018 году наблюдали 30 305 900 случаев данного заболевания [25]. В динамике за три года заболеваемость детей болезнями органов дыхания снизилась на 13%. У детей в структуре болезней органов дыхания лидировали пневмония, хронические болезни миндалин и аденоидов, хронический бронхит [177].

По данным исследований [187] основная причина заболеваний органов дыхания - микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы), которые вызывали бронхит, пневмонию, трахеит. Пневмонию вызывали пневмококки, гемофильная палочка, микоплазмы, хламидии, легионеллы. Опасность данных микроорганизмов состояла в том, что они могли вызвать не только моноинфекции, но и микст-инфекции, которые могли сочетать бактерии и вирусы, бактерии и грибы. Данным фактом исследователи [17, 42] объясняли высокую их вирулентность и распространенность заболеваний, вызванных ими.

В Республике Татарстан [65] среди детских заболеваний лидировали также болезни органов дыхания. По итогам 2020 года данные заболевания были зафиксированы в 1 106,2 случаев на 1000 населения соответствующего возраста. В динамике заболеваемость детей болезнями органов дыхания снизилась за три года только на 4%.

В России далее в структуре заболеваемости детей 0-14 лет в 2020 году располагались травмы, отравления (6% от всех болезней) [173] и болезни кожи, подкожной клетчатки (4% от всех болезней). Травматизм - важная социальная проблема во многих странах мира, которая нередко сопровождалась повышенной смертностью детей [22, 269]. Согласно докладу ВОЗ и ЮНИСЕФ о профилактике и оценке детского травматизма, ежегодно в мире погибало 830 000 детей, а десятки миллионов становились людьми с инвалидностью [56].

Отравление по статистике чаще встречалось у детей до 5 лет. Причинами отравления детей были прием лекарств (сердечно-сосудистые и снотворные средства), алкоголя, наркотических веществ, яда (перманганат калия, уксусная кислота, тормозная жидкость, растения), бытовой химии [173].

В Республике Татарстан [65] в 2020 году по сравнению с 2018 годом (107,3 случаев на 1000 населения 0-14 лет) снизилось число болезней от травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин лишь на 2,7%. Заболевания кожи и подкожной клетчатки значительно влияют на качество жизни и они широко распространены во всем мире. Самыми распространенными у детей

в РФ были атопический дерматит, контактный дерматит, экзема. В структуре болезней кожи у детей на их долю приходилось 32% [188].

В Республике Татарстан по итогам 2020 года (табл. 1.1) заболевания кожи и подкожной клетчатки были зафиксированы в 64,9 случаях (на 1000 населения соответствующего возраста). В динамике заболеваемость детей снизилась за три года на 8% [65].

Таблица 1.1

**Заболеваемость детей 0 – 14 лет по основным классам и группам заболеваний
(зарегистрировано пациентов с диагнозом,
установленным впервые в жизни в РТ в 2020 году)**

Заболевание	Дети до 14 лет	%
Все болезни	1 630 094	100
Инфекционные и паразитарные болезни	51 183	3,13
Новообразования	3 674	0,22
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения вовлекающие	21 384	1,31
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	13 886	0,85
Болезни нервной системы	28 703	1,76
Психические расстройства	2 256	0,26
Болезни глаза и его придаточного аппарата	44 137	2,70
Болезни уха и сосцевидного отростка	37 440	2,29
Болезни системы кровообращения	1 017	0,06
Болезни органов дыхания	1 102 968	67,66
Болезни органов пищеварения	46 078	2,82
Болезни кожи и подкожной клетчатки	64 882	3,92
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	27 878	1,71
Болезни мочеполовой системы	25 445	1,56
Состояния, возникающие в перинатальном периоде	53 749	3,29
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	1 030	0,06
Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин	104 384	6,40

По данным ВОЗ [56] в странах южной Азии в последние годы среди детской заболеваемости первое место занимала пневмония. По статистическим данным Кыргызстана заболевания органов дыхания занимали 49,7% [140].

По статистике Казахстана, в 2020 году заболеваемость органов дыхания у детей в возрасте 0-14 лет составляла 51% [172].

Таким образом, еще сохраняется угроза серьезных медико-социальных последствий от заболеваний детей, поэтому необходимо внедрение наиболее эффективных и менее затратных способов лечения. Оптимизация лекарственного обеспечения педиатрических стационаров позволит повысить качество лечения пациентов, предотвратить развитие осложнений, сократить число стационарных больных и продолжительность госпитализации [51, 150, 190].

1.2 Особенности и проблемы лекарственного обеспечения педиатрических стационаров

В Федеральном законе РФ от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [148] говорится о необходимости развития медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детям. В законе подчеркнуто, что лекарственное обеспечение в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в стационарах осуществляется ЛП, включенными в перечень ЖНВЛП [131] в соответствии с Федеральным законом РФ от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [147].

Зиндобрая Л.В. [58] в своих работах отмечает, что в Российской Федерации регулировать качество лекарственного обеспечения позволяет перечень ЖНВЛП. Ежегодная актуализация перечня позволяет регулировать ценообразование и соответствие потребностям здравоохранения РФ [143].

Обязательным условием лечебного процесса в стационаре является использование ЛП, предусмотренных стандартами медицинской помощи. Лекарственное обеспечение – это важная часть лечения и специалисты отрасли неоднократно указывали на существенные проблемы, например, отсутствие учета

и контроля над расходованием медикаментов, рациональное расходование денежных средств на приобретение лекарственных средств, а также трудозатраты медицинского персонала на документооборот [94, 198].

Лекарственное обеспечение – представляет собой не только снабжение медицинских организаций ЛП, но одновременно и систему, которая предусматривает соблюдение правил обращения ЛП внутри стационара. В соответствии со стратегией лекарственного обеспечения РФ все лекарственные средства должны соответствовать критериям качества, эффективности и безопасности [45, 151].

Мешковский А.П. [102] отмечает, что проблемы лекарственного обеспечения в государственных документах высокого уровня, к сожалению, мало отражаются, но активно обсуждаются в отрасли. Однако, в основном это вопросы, связанные с импортозамещением и параллельным импортом, государственным закупками, льготами и т.п.

Базовая идеология лекарственного обеспечения, как правило, не рассматривается. Ключевую роль в ней играет фармацевтическое снабжение медицинской помощи, ЛП должны быть доступными [16, 69].

От фармацевтического снабжения медицинской организации зависит качество и количество прожитых лет граждан, что наиболее актуально для пациентов с орфанными и другими тяжелыми заболеваниями. Очевидно, что необходим научный анализ проблем лекарственного обеспечения стационаров, разработка модели рационального использования ЛП и обозначение роли аптек в организации снабжения учреждений здравоохранения лекарствами [146].

Согласно статье 67.1 Конституции РФ, дети являются приоритетом государственной политики. В настоящее время в РФ большое внимание уделяется лекарственному обеспечению детского населения [178]. Значительная роль в лечении детей принадлежит стационарной педиатрической помощи, особенно в случаях острой детской патологии [91]. Исследование особенностей и сложностей лекарственного обеспечения педиатрических стационаров имеет особое социально-экономическое значение [59, 142].

Безусловно, в педиатрии применяются ЛП с позиций доказательной медицины, иными словами, на основании клинических исследований с высокой степенью достоверности. По данным клинической фармакологии [52, 85, 197], применение одного и того же ЛП у взрослого и ребенка раннего возраста может вызвать неодинаковые ответы на фармакологическое воздействие. У детей количество клеточных рецепторов в течение жизни варьируется в широких пределах и имеет обратную связь с концентрацией агонистов. Кроме того, фармакокинетика ЛП может измениться в связи с особенностью всасывания из желудочно-кишечного тракта [236]. Особенность применения ЛП у детей связана с составом белковых фракций плазмы крови, незрелостью экскреторной функции и т.п. [142].

В детской практике от 53-76% могут достигать выписанные off-label лекарственные средства [87, 199]. Food and Drug Administration (FDA) [181] регулирует безопасность и эффективность лекарственных средств, но и обязывает врачей принимать во внимание практические и этические факторы при назначении off-label у детей. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) разрабатывает рекомендации для off-label использования в педиатрии.

Зырянов С.К. [60] отмечает, что в педиатрической практике имеют место случаи использования «нелицензированных» ЛП «unlicensed drug» и off-label назначений ЛП (не в соответствии с инструкцией по применению) с целью спасения человеческой жизни. Это, например, использование ЛП в не разрешенной в инструкции возрастной группе; применение противопоказанного ЛП; назначение ЛП по не зарегистрированным показаниям или в неблагоприятных комбинациях; применение в дозах, отличающихся от прописанных в инструкции; использование пути введения, неоговоренного в инструкции [118]. Arslanian S.A. и соавт. [238] описывают терапию метформином у подростков с ожирением, синдромом поликистозных яичников и нарушением толерантности к глюкозе (не указано в инструкции по применению). Большое число исследований [53, 132, 243] показало возможность использования нифедипина для проведения токолизиса, хотя это не указано в инструкции по

медицинскому применению. Neubert A. и соавт. [268] на примере когортного исследования 156 пациентов детского отделения университетской клиники Эрлангена–Нюрнберга (740 назначений ЛП из них 198 off-label и unlicensed drug) показали, что в течение восьми месяцев было зарегистрировано 46 нежелательных реакций у 31 пациента. Т. Mukattash с соавт. [213] в своей работе показали результаты исследования мнения 123 школьников (10-16 лет) по поводу off-label назначений лекарственных форм для детей. Дети отметили, что имеются риски, связанные с появлением нежелательных реакций, и необходимо все же создавать ЛФ для детей на основе педиатрических клинических исследований.

Следует отметить, что off-label и unlicensed назначения ЛП в педиатрической практике приводят к развитию нежелательных реакций [79, 206]. Применение «взрослых» ЛП специалистам в области педиатрической медицины может привести к осложнениям, особенно при комбинированной терапии невозможно точно прогнозировать действия того или иного ЛП на развивающийся организм ребенка [163].

Григорьев К.И. и Харитонов Л.А. (2022 год) [37] отмечают, что младенцы могут подвергаться риску токсического действия ЛП при применении взрослых дозировок. Токсическое действие может возникнуть ввиду передозировки, несоблюдения правил разведения препарата или микробной контаминации.

Распространенность off-label и unlicensed назначений ЛП в педиатрической медицинской практике и по нынешний день актуальная общемировая проблема. В некоторых странах частота назначений off-label составляет порядка 80% [109, 125]. За рубежом некоторые назначения ЛП не в соответствии с инструкцией по применению укрепились в клинической практике под названием «off-label drug use» [245, 267]. За границей применение ЛП off-label в настоящее время законодательно не запрещено [227, 258], соответственно отвечает за такое назначение врач.

В России медицинская помощь оказывается на основе стандартов, содержащих зарегистрированные ЛП, назначение которых осуществляется в

соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ [148] и Приказ МЗ РФ от 9 августа 2005 г. №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» предусматривают назначение не зарегистрированного на территории РФ ЛП по жизненным показаниям и по решению врачебной комиссии.

В России «unlicensed drug» - это импортные препараты, не зарегистрированные в нашей стране, но разрешенные к использованию в других странах или это могут быть химические вещества, применяемые в качестве ЛП и модификации разрешенных к использованию лекарств [135, 270].

Дефицит лекарственных средств, предназначенных специально для детей, вынуждает педиатров рисковать, используя препараты, не зарегистрированные для лечения детей. Применение ЛП «не по инструкции» может стать причиной возникновения у детей побочных эффектов, непредсказуемым реакциям организма и летального исхода.

Наркевич И.А. и соавт. [117] проанализировали назначение инъекционных растворов off-label и для решения проблемы назначений «взрослых» ЛП рекомендуют организовать аптеки с экстенпоральным выпуском ЛП для детей. Авторы отмечают, что больших подвижек в исследовании ЛФ для детей не произошло, больше половины оборачивающихся ЛП на сегодняшний день не исследованы, клинических исследований ЛФ для детей непозволительно мало. Поэтому еще существует проблема использования ЛП с нарушением инструкции [116, 171, 267]. Правовой механизм «off-label» назначений ЛФ для детей в настоящее время не отрегулирован [60].

Большая проблема современной педиатрии – это недостаточное количество клинических исследований. Дополнительные сложности врачи-педиатры встречают при лечении недоношенных новорожденных, детей с почечной или печеночной недостаточностью, с избыточной массой тела. Кроме того, высоки риски при полипрагмазии, поскольку в вышеперечисленных ситуациях приходится для лечения использовать одновременно несколько ЛП [138].

Якимова Ю.Н. [200] при исследовании Российского национального педиатрического формуляра отметила, что среди 380 ЛП по МНН только 138 (36%) имеют указания на применение у детей. Таким образом, бóльший процент ЛП для лечения детей клинически не изучен и не утвержден для применения в педиатрической медицинской практике.

Научные исследования большинства ЛП (более 80%) проводились на основе клинических испытаний с участием только взрослых [232].

В исследованиях Dunne J. и соавт. [223] показано, что при экстраполяции результатов клинических испытаний 80% ЛП также эффективны и у детей. Это указывает на возможность применения «взрослых» ЛП в педиатрической практике при условии, что проводились научные исследования по их безопасности и эффективности для детей, изучались фармакокинетика и фармакодинамика данных препаратов [246, 250].

Проблема off-label назначений ЛФ для детей тесно связана с необходимостью проведения педиатрических клинических исследований и внесением новых показаний в инструкцию по медицинскому применению. Производитель сталкивается с необходимостью решения проблем финансирования и морально-этических проблем, связанных с клиническими испытаниями. Для каждого ЛП, разрешенного к медицинскому применению в России, благодаря клиническим исследованиям известны его фармакокинетические и фармакодинамические показатели, режим дозирования, безопасность, эффективность. Однако, все данные о ЛП справедливы только при лечении взрослых пациентов. Применение этих же ЛП в педиатрической практике ограничено. Отсутствуют ЛФ для детей этих лекарственных средств, а также информация об их эффективности и безопасности при лечении детей [138].

В мире недостаточно проводились научные исследования по изучению особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ЛФ для детей, безопасности, эффективности, режима дозирования в различные периоды детского возраста [3, 138]. Переносить информацию клинических исследований на взрослых в полном объеме на ребенка нельзя [180].

Проблема безопасности детей при фармакотерапии не уменьшается, а возрастает и остается актуальной [198, 252]. Постников С.С. [134] отмечает, что частота развития осложнений и побочных действий ЛП при применении в педиатрической практике выше, чем во взрослой фармакотерапии.

Ограниченное количество ЛФ для детей из-за необходимости проводить клинические исследования на детях способствовало тому, что при создании препаратов для педиатрической практики происходило только уменьшение дозы действующего вещества [106].

Производителем в инструкции по применению должны быть предусмотрены рекомендации по расчету дозы и способу применения ЛП в определенной ЛФ. Только в этом случае будет гарантировано правильное, точное и удобное дозирование ЛФ для детей [109, 127, 257].

Одним из примеров эффективного лекарственного обеспечения может являться онкологические диспансеры с кабинетами централизованного разведения химиотерапевтических препаратов [130, 193]. Данный опыт позволяет минимизировать риски ошибки при расчете онкологических дорогостоящих препаратов [234, 256] за счет организации маршрутизации пациентов и использования индивидуальных этикеток, где указаны: фамилия, имя, отчество пациента, дата рождения, отделение, дата разведения, название и доза препарата [215, 251]. Кроме этого кабинеты оснащены видеокамерой с целью видео фиксации действий медицинского персонала для уменьшения профессиональных ошибок и фармацевтических рисков.

В мире в связи с ростом таких заболеваний, как диабет, рак, хронические боли набирают популярность дозаторы (инфузионные насосы, инфузоматы) [93]. Однако их применение в педиатрическом стационаре не решает проблемы полноты использования первичной упаковки ЛП для парентерального введения и связанных с этой проблемой потерь ЛП. Одним из методов профилактики побочных явлений при инфузионном введении является использование аспирационных канюль [21].

Литвинов Д.В. и соавт. [167] в своих работах, посвященных технике разведения и применения противоопухолевых препаратов, описывают применение аспирационных канюль с воздушным фильтром и колпачком для защиты от контаминации. Воздушный фильтр задерживает токсические аэрозоли, а фильтр тонкой очистки раствора задерживает твердые частицы [33]. Канюли позволяют минимизировать потерю даже незначительного количества ЛП.

Тарабукина С.М. и соавт. [175] при изучении проблем с ассортиментом ЛФ для детей сделали вывод о необходимости разработать комплекс мероприятий на государственном уровне с участием фармацевтических производителей, ученых, практических врачей, представителей науки, направленный на возрождение экстенпорального изготовления ЛП [224].

По данным анализа структуры номенклатуры ЛП для детей, зарегистрированных в России, Асланянц С.К. с соавт. [8] отмечают, что наибольшее количество зарегистрировано в группе препаратов, действующих на ЦНС (подгруппы анальгетики, противосудорожные средства). Меньшее количество – в группах ЛП, действующих на сердечно-сосудистую систему, регулирующих метаболические процессы, для лечения инфекционных заболеваний. Практически отсутствуют ЛФ для детей в группах ЛП, усиливающих выделительную функцию почек, для лечения злокачественных новообразований, гепатотропных средств и диагностических препаратов.

По данным Микаэлян М.Ф. с соавт. [103] в России отсутствуют ЛФ для детей с наркотическими средствами, особенно для детей младше двух лет.

В педиатрической онкологии применяется инъекционный раствор морфина гидрохлорид во «взрослой» дозировке с ее коррекцией на массу тела [68, 119].

Производятся ЛФ для детей в 17 странах мира, в основном в России. Среди зарубежных производителей ЛФ для детей, разрешенных к применению в РФ, лидируют Германия, Словения, Швейцария, Индия и Франция. Капли, сиропы и порошки для детей в основном производятся за рубежом [80, 82, 84].

Синева Т.Д. [162] подчеркивает, что ЛФ для детей должны быть эффективными (то есть иметь соответствующую возрасту дозировку),

безопасными, приятного вкуса и запаха, в яркой удобной для применения упаковке. Не менее важна безопасность вспомогательных веществ, растворителей, упаковки и дозирующих устройств [161, 248].

В педиатрической практике чаще используют таблетки, капсулы, растворы, свечи. Большая часть ЛФ для детей представлена таблетками (27%), сиропами (25%) и суппозиториями (12%) в связи с удобством применения [8].

Ушкалова Е.А. и соавт. [183] считают суспензионную форму преимущественной, например, в процессе приема детьми диспергируемых таблеток Флемоклав Солютаб и суспензии Амоксилав с дозирочной пипеткой.

Время достижения максимальной концентрации ЛП в крови наиболее длительное у детей раннего возраста, поэтому для них оптимальным является парентеральный путь введения лекарства (с нарушением целостности кожных покровов) [72]. Выбор внутривенного, подкожного или внутримышечного инъекционного пути введения ЛП обоснован с точки зрения требуемого клинического эффекта, соответствующих характеристик ЛП и болезненности введения для ребенка. Следует учесть путь внутривенного введения (центральные или периферические вены), место инъекции, объем инъекции, скорость введения, вязкость, рН, буферность, осмолярность ЛП, толщину и длину иглы. Также необходимо провести анализ возраста и массы тела ребенка, максимального количества инъекций в сутки и продолжительности лечения. При необходимости следует предусмотреть использование микроигл или инструментов без игл, особенно для ЛП, применяемых для частого или длительного лечения [111].

В настоящее время достаточное количество научных исследований посвящено разработке ЛФ для детей для перорального применения, которые имеют детскую дозировку, улучшенный вкус, запах, лёгкость проглатывания [260, 261, 263], однако нельзя это утверждать в случае парентеральных ЛФ для детей.

В педиатрическом многопрофильном стационаре наиболее востребованы ЛФ для инъекций для внутривенного и внутримышечного применения [92, 155], однако формы выпуска для детей растворов для инъекций отсутствуют на фармацевтическом рынке. Парентеральный путь введения лекарств объединяет в

себя группу ЛП в виде не только жидких ЛФ (растворы, эмульсии, концентраты и суспензии для инъекций), но и твёрдых (порошки, которые разводят перед проведением инъекции, имплантаты). К ним предъявляются особые требования в отношении стерильности и апиrogenности [54].

Следует отметить, что среди ЛФ для детей практически не представлены растворы для парентерального введения в специальных дозировках для детей [139]. Врачи и медицинские сестры вынуждены использовать взрослые формы для инъекций в уменьшенных концентрациях и объемах [122]. Использование малых объемов ЛП для «взрослых» для инъекций может привести к неточному дозированию при медицинских манипуляциях [201], а также к финансовым потерям и экологическим рискам вследствие неполного использования первичной упаковки ЛП. Мультидозовые флаконы растворов для инъекций для многократного применения являются потенциальным источником опасности микробной контаминации [210, 240].

Sherwin С.М. и соавт. изучали максимальную концентрацию гентамицина у новорожденных и выявили, что при внутривенном введении, одинаковой дозе и одинаковой скорости введения, у пациентов с низкой массой тела при рождении всасываемость была ниже, ввиду узкого диапазона толерантности к жидкости. В тех случаях, когда препарат требуется дополнительно разбавлять перед введением, потенциальная перегрузка жидкостью еще больше усугубляет ситуацию. Автор отмечает, что необходимо глубокое изучение всасывания препаратов для инъекционного введения у новорожденных [217].

Uppal N. и соавт. [219] провели исследование, где собрали данные 1 531 детей и младенцев, которым требовалось 0,1-0,2 мл лекарственного вещества (7,4% детей требовалась доза менее 0,1 мл, 17,5% детей – доза менее 0,2 мл исходного раствора). Для введения врачи использовали шприц, что может привести к ошибкам приготовления и применения. Необходимость разработки специальных концентраций для детей растворов для инъекций обусловлена тем, что при применении «взрослых» концентраций ЛП для парентерального введения, которые вводятся в объеме 0,1-0,2 мл, приходится ориентироваться на деление

шприца, что приводит к неточности дозирования [222]. В связи с этим возникает необходимость расчета прогнозируемой дозы при назначении ЛП для педиатрических пациентов [5, 75].

1.3 Физиологические особенности организма детей при дозировании лекарственных препаратов

В основе современного подхода к фармакотерапии в педиатрической практике должна быть доказательная медицина (Evidence Based Medicine) [38].

Для обеспечения рациональной фармакотерапии Союзом педиатров России разработан «Российский национальный педиатрический формуляр» под ред. А.А. Баранова [10]. Первичным источником при составлении формуляра были оригинальные исследования по фармакотерапии детских болезней с отчетами о рандомизированных испытаниях и токсикологических когортных исследованиях; проводилась комплексная оценка медицинских технологий, изучались справочники ЛП [141].

Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга в 2015 году разработали педиатрический и неонатальный формуляр лекарственных средств (детский многопрофильный стационар) [129]. Он основан на принципах рациональной фармакотерапии в педиатрии и включает ЛП, которые отличаются эффективностью, безопасностью и экономичностью. Формуляр ЛП детского многопрофильного стационара способствует повышению эффективности фармакотерапии, а значит и оптимизации лекарственного обеспечения детских стационаров. ВОЗ 2021 году представил «Примерный перечень основных ЛП для детей. 8-й перечень» [29], который предназначен для детей в возрасте до 12 лет. Перечень является основой для национальных перечней детских лекарств и представляет собой список наиболее эффективных и безопасных ЛП, применяемых при приоритетных патологических состояниях.

Зарубежные авторы при анализе перечня основных ЛП для детей рекомендуют в будущих пересмотрах указывать, что при поставке лекарственных

средств для инъекций следует дополнительно поставлять разбавители, одноразовые шприцы и безопасные контейнеры. Кроме этого, должен быть указан необходимый объем для введения для каждого инъекционного препарата в списке с целью облегчения прогнозирования потребности в инъекционных устройствах [144]. При разработке ЛФ для детей учитываются физиологические особенности организма детей: недостаточно развитые рецепторный аппарат тканей, механизмы всасывания, иммунная и ферментная системы [27, 163, 233]. Состав белковых фракций плазмы крови может изменить фармакодинамику и фармакокинетику ЛП. Лекарства могут повлиять на физическое и когнитивное развитие ребенка, половое созревание, костную ткань и иммунитет. Поэтому дозировка ЛФ для детей должна соответствовать возрасту и весу ребенка, кроме того, ЛП должны иметь приятный внешний вид, вкус и запах [265]. Особые требования предъявляются к безопасности и эффективности ЛФ для детей: в качестве вспомогательных веществ используются индифферентные вещества, биодоступность должна быть высокой, ЛФ для новорожденных изготавливаются в стерильных условиях [47, 111].

Фармакотерапия в практике педиатрических стационаров проводится с учетом возраста и массы тела ребенка, а доза ЛП должна быть оптимальной для конкретного ребенка [44].

Врач-педиатр, оказывая помощь в соответствии с требованиями типовых клинико-фармакологических характеристик должен учитывать индивидуальные особенности организма ребенка для уменьшения риска развития осложнений [61,174]. При фармакотерапии в педиатрии следует учитывать, в какое возрастное «физиологические пространства» попадает ЛП. По сравнению со взрослыми у детей достаточно большие внеклеточные пространства и соответственно больше межклеточной жидкости (особенно у новорожденных и детей младшего возраста). Значит, концентрация гидрофильных ЛП будет более низкая в плазме крови, когда используется режим дозирования на 1 кг массы тела [67].

Для педиатрической практики необходимы специальные ЛФ в дозировке ЛП для детей, соответствующие возрасту и массе тела ребенка, что обусловлено

анатомо-физиологическими особенностями детского организма, возрастными различиями фармакодинамики и фармакокинетики ЛП [70, 128, 137].

Поскольку физиологические особенности детей разного возраста влияют на метаболизм лекарств ВОЗ [110], предложено деление в педиатрии на возрастные группы: младенцы - infants (до 1 года), ясельный возраст – toddlers (1-3 года), ранний дошкольный возраст - pre-school child (3-5 лет), школьно-дошкольный возраст - school child (6–12 лет), подростковый возраст - adolescents (12-18 лет). В каждом возрастном периоде развития ребенка имеются определенные основные жизненные показатели, которые определяют режим индивидуального дозирования ЛП [138]. В рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии [111] представлено деление детей на группы: недоношенные новорожденные, доношенные новорожденные (0-27 дней), дети грудного возраста и дети младшего возраста (от 1 месяца), дети (2-11 лет). Возрастная группа 2-11 лет дополнительно подразделяется на детей дошкольного возраста (2-5 лет) и детей школьного возраста (5-11 лет).

Anderson G.D. с соавт. [209] показывают особенности метаболизма ЛП у новорожденных (первые 28 суток жизни). У них наблюдается более высокая биодоступность кислотонеустойчивых ЛП (например, бензилпенициллинов), чем у взрослых, так как рН в желудке близко к нейтральному.

Младенцы и маленькие дети имеют развивающуюся физиологию, которая отличается от физиологии взрослых. Почки, печень, пищеварительная система и другие напрямую влияют на скорость и способность организма метаболизироваться и выводить лекарственные средства. Так, например, ввиду увеличенной гидратации кожи и малой толщины рогового слоя всасывание через кожу протекает значительно более интенсивно [176].

Малая скорость биотрансформации ЛП и менее интенсивный захват препаратов печенью приводят у детей к выведению с мочой значительных количеств ЛП, которые у взрослых обычно устраняется путем метаболизма. Однако экскреция большинства лекарственных средств с мочой также происходит медленнее, чем у взрослых, ввиду сниженной функции почек, определенной

низким почечным кровотоком, незрелостью механизмов активного транспорта, низкой относительной долей рабочих клеток [61].

Согласно рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии [111], для каждой возрастной группы детей следует обоснованно выбирать ЛФ и пути ее введения. При этом важно учитывать: вид заболевания, продолжительность лечения, свойства действующего вещества в ЛП, роль вспомогательных веществ в ЛП и их безопасность, устройства для введения ЛП, результаты исследования стабильности ЛП, анализ требований к дозировке, оценку риска ошибок дозирования, простоту введения ЛФ для детей. В ряде случаев для одной и той же фармацевтической субстанции может потребоваться выбор различных путей введения, так как необходимо учитывать различное состояние здоровья ребенка, профиль развития заболевания или особенности поведения детей.

Анализ научной литературы показал, что в настоящее время не хватает исследований по влиянию проведения манипуляций на точность дозировки во всех возрастных группах. В будущих разработках важно отдавать предпочтение исследованиям препаратов в узких терапевтических областях, таких как новорожденные и дети младшего возраста.

Новорожденным допускается вводить только очень маленькие объемы ЛП, чтобы избежать перегрузки объемом и сохранить возможность получения ребенком жидкой пищи. Растворы для инфузий должны быть достаточно концентрированными, чтобы можно было бы обеспечить подходящую скорость введения ЛП. Эти аспекты обычно учитываются в ходе фармацевтической разработки парентеральных ЛП для новорожденных. Кроме того, следует исследовать проблемы, связанные с несовместимостью конкретного ЛП с другими ЛП, которые будут вводиться в инфузионной линии [111].

Таким образом, необходима стандартизация манипуляций у детей, так как именно они подвергаются высокому фармацевтическому риску [164].

1.4 Способы дозирования лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрической медицинской практике

Ввиду достаточно большого количества случаев коррекции дозировки растворов ЛП для парентерального введения, регулирующим агентством Великобритании было издано «Британское национальное руководство по рецептам для детей» [20]. По данным авторов, зачастую, при подборе дозы для детей, врачи либо «округляют» дозу препарата, либо придерживаются принципа «менее точная дозировка лучше, чем отсутствие дозировки». И первый, и второй вариант может привести к непоправимым ошибкам и летальному исходу [75, 222]. В связи с этим возникает необходимость расчета прогнозируемой дозы при назначении ЛП для педиатрических пациентов [5].

Для расчета дозы ЛП для детей часто используются два показателя — масса тела и площадь поверхности тела, хотя эти параметры считаются не универсальными [13]. Например, Ueno K. с соавт. [207] отмечают, что у недоношенных детей суммарный клиренс теофиллина равен в среднем 20 мл/мин, у детей старше года - 100 мл/мин на килограмм массы тела, а у взрослых он достигает 70 мл/мин. В исследовании наглядно показано, что возраст - важнейший показатель при расчете доз ЛП. С учетом сложившейся ситуации [164] разработаны некоторые подходы к дозированию ЛФ для детей с учетом возраста ребенка, массы и площади поверхности тела как «доля от дозы взрослого», по дозис-фактору, объему распределения [117].

Zhou Q. с соавт. [271] пришли к выводу, что для преднизолона, зидовудина, гормона роста более точными будут расчеты дозы ЛП по массе тела, а не по площади его поверхности.

Михайлова О.А. с соавт. [138] считают перспективным способ расчета дозы ЛП по параметрам: липофильность / гидрофильность ЛП и содержание жировой ткани в организме ребенка. Липофильные вещества накапливаются в жировой ткани, поэтому ЛП может оказаться неэффективным или могут наблюдаться дозозависимые побочные эффекты. Гидрофильные ЛП метаболизируются в печени и не проникают в жировую ткань [218].

В литературе [99, 220] описано несколько методов расчета прогнозируемой дозы в педиатрии: дозирование по возрасту, по площади поверхности тела, по весу, аллометрическое линейное масштабирование.

Метод аллометрического масштабирования для расчета дозировки ЛП для детей основан на изучении соотношения площади поверхности тела ребенка с клиренсом креатинина. Данный метод широко используется в педиатрической практике. В основе метода лежит принцип аллометрии, который заключается в установлении математической зависимости между массой тела пациента и метаболической активностью организма. Согласно аллометрической зависимости, у детей метаболические процессы развиваются быстрее, чем у взрослых. Метод позволяет корректно учитывать различия в метаболической активности у детей и взрослых, обеспечивая безопасное и эффективное использование ЛП у детей. При линейном масштабировании расчет дозы ЛП проводится, исходя из массы тела ребенка по правилу Кларка [220]. Применение конкретного метода расчета дозировки для детей зависит от химических свойств ЛП и возраста пациента. Все методы расчета дозировки для детей, исходя из «взрослой» дозировки ЛП, основаны на правилах дозирования, их несколько: правило Кларка (для детей 2–17 лет), правило площади поверхности Кларка, правило Янга, правило Вебстера, правило Фрида и рекомендации Ширки по BSA. Согласно правилу Кларка, чтобы получить дозу препарата для ребенка, его вес делят на средний вес 70 кг и умножают на взрослую дозу ЛП [107]. Применение метода расчета дозировок для детей по массе тела и по площади его поверхности возможно не для всех ЛП и периодов детства ребенка. Именно поэтому расчет дозировок для детей ЛП по возрасту эффективнее, например, для далтепарина натрия [271]. Если расчеты по правилу Кларка производятся исходя из массы тела, то по правилу Янга – исходя из возраста. В случаях, когда вес превышает возраст, нецелесообразно рассчитывать дозировку для детей, основываясь на значении массы тела, а лучше применить правило Янга. Возраст ребенка делится на возраст плюс двенадцать и умножается на взрослую дозу ЛП. Правило Янга не рекомендуется использовать у новорожденных и при расчетах дозировки для детей антибиотиков [12]. При

нелинейном масштабировании с фиксированной экспонентой расчет дозы ЛП проводится с использованием аллометрического коэффициента 0,75. Метод расчета основан на законе Клайбера: метаболический размер тела равен массе организма в степени 3/4. Данный закон описывает связь между клиренсом ЛП и массой тела ребенка [208]. Нелинейное масштабирование с фиксированной экспонентой применяется чаще в случае выбора дозы ЛП для подростков при экстраполяции «взрослой» дозы на детей [205].

Еще один вид нелинейного масштабирования – это нелинейное масштабирование с использованием зависящей от возраста экспоненты. Для возраста до 3 месяцев экспонента равна 1,1; от 3 месяцев до 2 лет – 1,0; 2–5 лет – 0,9; старше 5 лет – 0,75 [266]. Такой подход дозирования используют при прогнозировании клиренса малых молекул ЛП: морфин, парацетамол, дексмететомидин [230]. Правило Фрида предназначено для расчета дозы ЛП для младенцев и учитывает возраст в виде количества месяцев. Для расчета дозировки для детей, как и в методе Кларка, вес ребенка делят на средний вес 70 кг и умножают на взрослую дозу ЛП [136]. По правилу Солсбери (разработано Лэком и Стюартом) [96] можно рассчитать дозы ЛП для детей с массой тела менее 30 кг ($2 \times \text{вес в килограммах} = \% \text{ дозы для взрослых}$) и для детей массой тела более 30 кг, но менее 70 кг ($\text{вес в кг} + 30 = \% \text{ дозы для взрослых}$). При этом ошибка прогнозирования дозы данным методом $\pm 30\%$ считалась приемлемой. Дозировка для детей ЛП может быть так же определена по правилу Солсбери на основе клиренса (параметр фармакокинетики): наблюдают клиренс у взрослых и детей. Рассчитывают детскую дозу по формуле: $\text{доза для взрослых} \times (\text{наблюдаемый клиренс у детей} / \text{наблюдаемый клиренс у взрослых})$. Прогноз дозы для детей на основе клиренса, а не на килограмм массы тела был более точным (ошибка прогнозирования $\leq 30\%$) [100].

При избыточном или недостаточном весе лучше пользоваться расчетом на площадь поверхности тела. Перейти от величины массы тела к площади поверхности тела можно используя специальные номограммы [24].

Для ЛП узкого терапевтического диапазона, таких как аминогликозидовые антибиотики, цитостатики, иммунодепрессанты и т.п. наиболее актуален метод Байесовского прогнозирования.

Данный метод был впервые представлен Шейнером в 1979 году и впервые применен на микрокомпьютере.

Отличие Байесовского метода от стандартного расчета дозы по массе, заключается в возможности наблюдения за концентрацией препарата, объемом распределения в крови и линейной кинетикой с помощью номограммы [195].

Заключение по главе 1

Заболевания органов дыхания занимают первое место в заболеваемости детей от 0 до 14 лет в России, СНГ и Республике Татарстан. У детей в структуре болезней органов дыхания лидировали пневмония, хронические болезни миндалин и аденоидов, хронический бронхит.

В каждом возрастном периоде развития ребенка имеется ряд физиологических особенностей формирования нервной, эндокринной, мышечной, сердечно-сосудистой и других систем, оказывающих влияние на фармакокинетику и биологическую доступность ЛП, что определяет режим их индивидуального дозирования. Оптимальное дозирование ЛФ для детей зависит от возраста ребенка, массы и поверхности тела, тяжести заболевания, способа применения, фармакокинетики и фармакодинамики ЛП. Унифицированный подход к выбору дозы ЛП для детей во всех возрастных периодах отсутствует.

Несмотря на развитие фармацевтической промышленности, росту клинических исследований, разработке педиатрических формуляров, снижению назначений off-label, на современном фармацевтическом рынке отсутствуют специальные дозировки для детей ЛП для парентерального введения. Медицинский персонал вынужден использовать стандартные ЛФ в уменьшенных объемах, что может привести к нарушению дозирования при медицинских манипуляциях.

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Проектирование программы исследования

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы была разработана программа исследования, состоящая из 5 взаимосвязанных этапов (табл. 2.1).

На начальном этапе исследования был проведен анализ официальных статистических данных по заболеваемости детского населения и данных научной литературы по проблемам дозирования ЛП для парентерального введения в педиатрии.

Результаты аналитического обзора литературы явились обоснованием для выдвижения рабочей гипотезы о необходимости проведения исследований по совершенствованию лекарственного обеспечения в педиатрии ЛФ для детей ЛП для парентерального введения.

Второй этап исследования был посвящен анализу современного состояния лекарственного обеспечения многопрофильного педиатрического стационара: исследован ассортимент ЛП для парентерального введения и выявлены проблемы реальной клинической практики дозирования ЛП для парентерального введения в педиатрии. Результаты, полученные на данном этапе, послужили обоснованием выбора номенклатуры ЛП для разработки дозировок для детей, а также обусловили необходимость исследований по предотвращению фармацевтических рисков в деятельности сестринского персонала при инъекционном введении ЛП.

На 3 этапе исследования был разработан алгоритм обоснования оптимальных дозировок для детей ЛП для парентерального введения, основанный на минимизации материальных потерь фармацевтической субстанции и финансовых потерь вследствие частичного использования первичной упаковки ЛП, на основе которого обоснованы дозировки для детей ЛП для инъекций, широко использующихся в педиатрическом стационаре.

Таблица 2.1.

Программа исследования

Этап	Содержание этапа	Методы исследования	Источники данных
1	2	3	4
1	Анализ официальных статистических данных по заболеваемости детского населения и научной литературы по проблемам дозирования ЛП для парентерального введения в педиатрии	статистический анализ, выкопировка, контент-анализ, систематизация, группировка	Научные публикации в базах данных PubMed, elibrary.ru. Официальные источники информации: данные Росстата, Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ, нормативно-правовые акты в сфере обращения лекарственных средств, данные отчетов Министерства здравоохранения Республики Татарстан, клинические рекомендации Союза педиатров, Российский национальный педиатрический формуляр, примерный перечень ВОЗ основных ЛП для детей, перечень ЖНВЛП
2	Анализ современного состояния лекарственного обеспечения многопрофильного педиатрического стационара	анкетирование, выкопировка, статистический, АВС-и контент-анализ, систематизация, группировка	Анкеты врачей (280) на платформах https://www.testograf.ru/ , http://surgeryzone.net/forum/viewforum.php?f=25 ; перечень ЖНВЛП; Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на ЛП; ГРЛС (инструкции по медицинскому применению ЛП (3186 шт)); прайс-листы дистрибьюторских компаний РТ; ассортиментный список ДРКБ за 2022 год (1594 позиции), журналы отгрузки ЛП в ДРКБ (252)

продолжение таблицы 2.1

1	2	3	4
3	Обоснование оптимальных дозировок для детей ЛП для парентерального введения для производителей лекарственных средств	выкопировка, контент-анализ, систематизация, экономические расчеты, моделирование	Клинические рекомендации; ГРЛС (инструкции по медицинскому применению ЛП -порошок для приготовления раствора для инъекций: амоксицилин+клавулановая кислота (36), цефазолин (24), меропенем (35); Государственный реестр цен на ЖНВЛП; прайс-листы оптовых поставщиков – дистрибьюторских компаний РТ (4); журналы отгрузки ЛП со склада ГУП «Таттехмедфарм» в ДРКБ (252)
4	Анализ ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения на фармацевтическом рынке и в педиатрическом стационаре	выкопировка, анкетирование, контент-анализ, систематизация, расчеты	ГРЛС (инструкции по медицинскому применению ЛП: раствор натрия хлорида 0,9% (97), раствор глюкозы 5% (99), раствор Рингера (12), вода для инъекций (340); Государственный реестр цен на ЖНВЛП; прайс-листы оптовых поставщиков – дистрибьюторских компаний РТ (4); журналы отгрузки ЛП со склада ГУП «Таттехмедфарм» в ДРКБ (252)
5	Разработка рекомендаций по предотвращению фармацевтических рисков дозирования ЛП для парентерального введения	FMEA- анализ причин и последствий отказов	ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств»

На 4 этапе исследования проведен анализ ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения, широкое использование которых в педиатрическом стационаре выявлено на 2 этапе.

В результате проведенных исследований выявлены перспективы совершенствования ассортимента первичной упаковки растворителей и разбавителей в педиатрическом стационаре, а также разработаны предложения для производителей лекарственных средств по производству растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения во флаконах в уменьшенных объемах для педиатрии.

Исследования на этапе 5 были направлены на решение проблем в деятельности сестринского персонала при инъекционном введении ЛП детям, выявленных на этапе 2, и заключались в разработке комплекса мероприятий по профилактике фармацевтических рисков инъекционной фармакотерапии.

На заключительном этапе были обобщены результаты проведенных исследований, и разработан организационно-методический подход к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения.

2.2 Объекты исследования

В качестве примера многопрофильного педиатрического стационара в исследовании рассмотрена Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ) – одна из крупнейших детских больниц России, многопрофильная медицинская организация, осуществляющая функции республиканской клиники, стационара высоких технологий и больницы скорой медицинской помощи. Коечный фонд ДРКБ составляет 1 120 коек (круглосуточный стационар на 918 коек, дневной стационар на 202 койки). ДРКБ в своей структуре имеет 3 стационара, центр детской онкологии, гематологии и хирургии, 2 консультативно-диагностических центра и поликлинику. В структуру ДРКБ входят 16 отделений соматического и 11 отделений хирургического профиля, 4 отделения реанимации и интенсивной

терапии, 10 диагностических отделений. В больнице трудится 2 456 сотрудников, из них 538 врачей, 1 068 средних медицинских работников. Коллектив ДРКБ насчитывает 56 кандидатов медицинских наук, 11 доктора медицинских наук, 40 заслуженных врачей РТ и РФ [23].

Неотложная помощь детям (в том числе новорожденным) в ДРКБ оказывается по всем видам медицинской помощи [149]. В приемное отделение обращаются 40-45 тысяч детей в год. За 2022 год за медицинской помощью в ДРКБ обращались дети в возрасте от 0 до 17 лет из г. Казани (851 261 детей) и из ближайших городов и республик (6 744 ребенка). Ежедневно больница принимает до 200 пациентов, за год выполнялись более 9 500 операций [41]. В ДРКБ на правах отделения функционирует аптека. В числе общебольничных подразделений ДРКБ имеется кабинет клинической фармакологии. Аптека совместно со службой клинической фармакологии координируют определение потребности в ЛП и сбор заявок от отделений ДРКБ.

Ассортимент ЛП в ДРКБ формируется в результате поставок ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» («Таттехмедфарм»). Согласно приказу генерального директора ГУП «Таттехмедфарм» от 10.12.2020 г. №230-п/11 заказчик формирует потребности в товаре, работе, услуге, определяет предмет закупки и способ ее проведения в соответствии с планом закупки, рассматривает обоснование потребности в закупке у единственного поставщика, поступившее от структурных подразделений заказчика. ГУП «Таттехмедфарм» создано в 1999 г. для централизации бюджетных средств, выделяемых на фармацевтическое обеспечение, и является единственной фармацевтической организацией в РТ, обеспечивающей население и медицинские организации полным спектром фармацевтических услуг. Предприятие является одной из самых крупных оптово-розничных фармацевтических компаний РТ. В структуру ГУП «Таттехмедфарм» входит аптечный склад, Республиканский Центр фармацевтической информации, 249 аптечных организаций (из них в г. Казань - 57, в г. Набережные Челны - 18, в районах РТ - 174). ГУП «Таттехмедфарм» обеспечивает ЛП 167 медицинских организаций республики. Ежегодно со склада

отгружается 120 млн упаковок ЛП. Указом Президента РТ ГУП «Таттехмедфарм» было внесено в Перечень государственных унитарных предприятий РТ, имеющих важное значение для экономики республики (Приказ № УП-529 от 20 октября 2008 г. «О внесении изменения в Перечень государственных унитарных предприятий Республики Татарстан, акционерных обществ, акции которых находятся в государственной собственности Республики Татарстан, имеющих особо важное значение для экономики РТ»).

Источниками исходной информации явились:

- данные закупок ГУП «Таттехмедфарм» для ДРКБ в формате Excel с 2020 по 2022 год, включающие в себя наименования ЛП для парентерального введения, дозировку, форму выпуска, страну производителя, количество (ед. упаковок);
- журналы отгрузки ЛП со склада ГУП «Таттехмедфарм» в ДРКБ за 2022 год (252 шт.);
- данные Государственного реестра цен на ЖНВЛП по состоянию на 15.05.2023 [36];
- данные Реестра зарегистрированных медицинских изделий по состоянию на 12.02.2024 [144];
- инструкции по медицинскому применению ЛП для парентерального введения (3186 шт.), размещенные в ГРЛС;
- статистические данные по заболеваемости населения РФ и РТ в период 2018-2020 г.г.;
- ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технология выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств».

Для анализа заболеваемости детского населения в РФ использовали данные Росстата России; для РТ - статистические данные отчетов Минздрава Республики Татарстан [65].

Информационная база о зарегистрированных в России ЛП для парентерального введения была создана на основе данных о регистрации в ГРЛС [35]. Информационная база ЛП для парентерального введения на фармацевтическом рынке РТ была сформирована на основе прайс-листов оптовых

поставщиков: ЗАО НПК «Катрен», АО ЦВ «ПРОТЕК», ФК «Пульс», ГУП «Таттехмедфарм» по состоянию на 02.08.2023.

Для анализа данных были использованы инструкции по медицинскому применению ЛП для парентерального введения в следующих формах выпуска: растворы для инъекций, концентраты для приготовления растворов для инъекций, порошки и лиофилизаты для приготовления растворов для инъекций и инфузий (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia> ГФ 15, ОФС.1.4.1.0007.15 Лекарственные формы для парентерального применения).

Анализ структуры ассортимента ЛП для парентерального введения многопрофильного педиатрического стационара был проведен на основе изучения лекарственного ассортимента ДРКБ, который формируется в результате поставок ГУП «Таттехмедфарм».

2.3. Методы исследования

С помощью *статистического метода анализа* проведен анализ данных заболеваемости в РФ и РТ, обработаны данные анкетирования медицинских работников с целью выявления сложностей с дозированием ЛП для парентерального введения.

Метод *контент-анализа* был использован для поиска научной литературы в электронных базах данных PubMed и eLibrary по ключевым словам: problems of drug supply in pediatric hospitals, features of dosing of drugs in pharmacotherapy of children, analysis of the assortment structure, assessment of consumer properties, optimization of drug supply in a pediatric hospital, risk factor for pharmacotherapy, assessing the completeness of use of drug packaging, losses when using standardized dosages of drugs during infusion therapy for children, optimal pediatric dosages of medications, solvents and drug diluents, детские дозы, педиатрия, дозирование растворов для инъекций, растворы для парентерального введения, ЛФ для детей, фармацевтические риски парентеральной терапии, инфузионные и инъекционные способы введения, специальные дозировки для детей, полнота использования ЛФ, разработка детских дозировок, оптимизация лекарственного обеспечения, методы

дозирования лекарственных средств у детей.

С помощью метода *контент-анализа* были проанализированы данные прайс-листов ГУП «Таттехмедфарм», данные ГФ 15 (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>) о ЛФ для парентерального введения. В ходе обоснования оптимальных дозировок ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре был применен *контент-анализ* клинических рекомендаций Союза педиатров России, клинических рекомендаций по лечению пневмонии, перечень ЖНВЛП. Метод контент-анализа был использован для анализа информации из инструкций по медицинскому применению ЛП для парентерального введения по разделам: показания к применению, противопоказания, способ применения и дозы, методы введения, побочное действие, форма выпуска и хранение, а также для анализа инструкций растворителей и разбавителей в аспекте разнообразия видов упаковки, наличия уменьшенных объемов для применения в педиатрии. При изучении ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения на фармацевтическом рынке и в педиатрическом стационаре был проведен контент-анализ прайс-листов оптовых поставщиков - дистрибьюторских компаний РТ и Государственного реестра цен на ЖНВЛП.

На втором этапе исследовали мнение врачей и медицинских сестер многопрофильного педиатрического стационара с применением метода анкетирования [191]. *Анкетирование врачей* (приложение Б) педиатрического профиля (анестезиологи, хирурги) и медицинских сестер проводили на платформах <http://surgeryzone.net/forum/viewforum.php?f=25> и <https://www.testograf.ru/>. Генеральная совокупность респондентов составляла 280 специалистов, что обеспечило репрезентативность выборки с достоверностью 95%. В целях обеспечения репрезентативности данных исследования [81, 176] количество респондентов определяли на калькуляторе размера выборки, в который заложена формула (<https://questionstar.ru/statiy/calculator-razmera-viborki>):

$$n = \frac{Nt^2 pq}{\Delta^2 N + t^2 pq} \quad (2.1),$$

где: n – численность выборочной совокупности;

N – численность генеральной совокупности;

t – коэффициент доверия $P = 0,95$, $t = 2$;

p – доля изучаемого признака, $p = 0,5$;

q – значение показателя рассчитывается $q = (1 - p) = (1 - 0,5) = 0,5$, $pq = 0,25$;

Δ – предельная ошибка выборочной доли, $\Delta = 0,06$.

Обработка результатов проводилась с использованием программы MS Excel 2016.

Метод интервьюирования был использован для опроса (18.01.2024 г. с помощью телефонного способа связи) представителей 10 организаций - производителей ЛП «Глюкоза, раствор для инфузий 5%». Респондентами выступили продакт-менеджеры организаций - производителей.

На этапе анализа современного состояния лекарственного обеспечения многопрофильного педиатрического стационара использовали *метод выкопировки* с целью обработки поставок ГУП «Таттехмедфарм» в ДРКБ за 2022 год. Метод выкопировки также был использован при анализе данных научной литературы по проблемам дозирования ЛП для парентерального введения в педиатрии и анализе современного состояния лекарственного обеспечения многопрофильного детского стационара посредством анализа инструкций по медицинскому применению ЛП для парентерального введения. С помощью метода выкопировки были проанализированы данные Государственного реестра цен на ЖНВЛП при расчете материальных потерь для обоснования производства ЛП для парентерального введения для детей цефазолина, меропенема и амоксициллина+ клавулановая кислота. При анализе ассортимента растворителей и разбавителей был проведен контент-анализ прайс-листов оптовых дистрибьюторов.

Группировку, ранжирование и систематизацию ЛП для парентерального введения проводили методом *ABC-анализа* [66, 104], который позволил изучить распределение финансовых затрат на закупку ЛП в ДРКБ. Параметрами для анализа были выбраны финансовые затраты на приобретение ЛП для парентерального введения по АТХ-группам и по видам ЛФ.

Кроме того, систематизировали ассортимент ЛП для парентерального введения по классификационным характеристикам: МНН, ТН, ФТГ, доля отечественных и зарубежных производителей, по видам ЛФ и по группам АТХ классификации.

Метод *группировки* заключался в объединении ЛП для парентерального введения на основе общих характеристик и признаков. Метод позволил структурировать информацию о растворителях и разбавителях, закупаемых в ДРКБ в 2022 году. Кроме того, метод группировки позволил структурировать данные по статистике заболеваемости детского населения в РТ и РФ. Методом группировки был распределен ассортимент ЛП по АТХ-группам и по финансовым затратам - группам А, В и С.

С помощью метода *ранжирования* были упорядочены данные о ЛП в отношении финансовых затрат на их приобретение и количество закупаемых упаковок. Ранжирование лежало в основе выявления ТОП-10 наиболее востребованных ЛП для парентерального введения в многопрофильном педиатрическом стационаре. Методом ранжирования были определены оптимальные объемы ЛП для парентерального введения, позволяющие минимизировать фармацевтические риски при проведении парентеральной терапии.

Метод *систематизации* был использован при анализе статистических данных по заболеваемости детского населения в РТ и РФ, а также анализе современного состояния лекарственного обеспечения (систематизация результатов анкетирования медицинских работников) [90]. Метод позволил собрать информацию о закупках ЛП для парентерального введения для дальнейшего определения коэффициента широты, глубины и полноты ассортимента. Метод систематизации данных был использован при анализе существующих доз ЛП для парентерального введения. Обработка результатов проводилась с использованием программы MS Excel 2016.

Графический анализ был использован для визуализации данных по представлению информации о странах-производителях ЛП для парентерального

введения, а также для наглядного изображения материальных потерь при использовании зарегистрированных дозировок ЛП. Графический анализ был использован при визуализации данных анкетирования респондентов в процентном соотношении, сопоставления данных о видах первичной упаковки ЛП для парентерального введения.

Моделирование ситуации применения ЛП для парентерального введения в дозировках, представленных в ГРЛС, при инфузионной терапии у детей возрастом 1 год - 12 лет, было использовано в экономических расчетах материальных и финансовых потерь ЛП. Метод моделирования был использован при разработке оптимальных дозировок для производства ЛП для парентерального введения для детей и при анализе ассортимента растворителей и разбавителей.

В исследовании проведена *оценка материальных (МП) и финансовых потерь (ФП)* при использовании «взрослых» дозировок ЛП для парентерального введения в детской практике. Материальные потери (%) ЛП для парентерального введения при разовом неполном использовании ЛФ в зарегистрированных дозировках рассчитывали по формуле:

$$МП_{\text{один прием}} = \frac{(D-d)*100}{D} \quad (2.2),$$

где D – дозировка ЛП во флаконе, мг

d – разовая доза ЛП, мг.

Финансовые потери (руб) на один прием от неполного использования первичной упаковки ЛП для парентерального введения в зарегистрированных дозировках рассчитывали по формуле:

$$ФП_{\text{один прием}} = p * (D - d) \quad (2.3),$$

где p – цена за 1 мг ЛП, руб.

D – дозировка ЛП во флаконе, мг

d – разовая доза ЛП, мг.

Финансовые потери (руб) на курс лечения от неполного использования первичной упаковки ЛП для парентерального введения в зарегистрированных дозировках рассчитывали по формуле:

$$\Phi\Pi_{\text{курс}} = \Phi\Pi_{\text{один прием}} * k * n \quad (2.4),$$

где k - кратность приема

n – количество дней приема.

Расчет основных показателей ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре проводили по следующим формулам [31, 62, 195]:

- расчет показателя глубины ассортимента (коэффициент глубины K_g)

$$K_g = G_d / G_b \quad (2.5),$$

где G_d – глубина действительная – фактическое количество наименований, имеющих в наличии в стационаре;

G_b – глубина базовая – количество наименований, представленных в ГРЛС;

- расчет показателя широты ассортимента (коэффициента широты K_{sh})

$$K_{sh} = Sh_d / Sh_b \quad (2.6),$$

где Sh_d – широта действительная – количество групп товаров, имеющих в стационаре;

Sh_b – широта базовая – количество групп, представленных в ГРЛС;

- расчета показателя полноты ассортимента (коэффициент полноты K_p)

$$K_p = P_d / P_b \quad (2.7),$$

где P_d – полнота действительная – количество наименований ЛФ одного ЛП, которые имеются в наличии;

P_b – полнота базовая – количество наименований ЛФ одного ЛП, представленного в ГРЛС.

Обработка результатов проводилась с использованием программы MS Excel 2016.

С целью оценки уровня риска опасных для пациента событий и предложения путей их предупреждения при инъекционной фармакотерапии был проведен *логический анализ* ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» [34]. Для оценки рисков использовали метод «Анализа видов и последствий отказов» FMEA (Failure Modes and Effects Analysis) [33].

Разработанный организационно-методический подход к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения представлен на рисунке 2.1.

Заключение по главе 2

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы была разработана программа исследования, состоящая из 5 взаимосвязанных этапов, включающих анализ официальных статистических данных по заболеваемости детского населения и данных научной литературы по проблемам дозирования ЛП для парентерального введения в педиатрии и лекарственного обеспечения многопрофильного педиатрического стационара, обоснование оптимальных дозировок ЛП для парентерального введения в детской практике - для промышленного производства, анализ ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения на фармацевтическом рынке и в педиатрическом стационаре и разработку рекомендаций по предотвращению фармацевтических рисков дозирования ЛП для парентерального применения в условиях педиатрического стационара.

Взаимосвязь и последовательность выполнения задач исследования, объекты и методы исследования представлены в виде организационно-методического подхода к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения.



Рисунок1 – Организационно-методический подход к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

3.1 Анализ структуры ассортимента лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрическом стационаре

Наличие необходимого ассортимента ЛП в педиатрическом стационаре определяет качество терапии пациентов. Правильно сформированный ассортимент ЛП повышает эффективность лечения, уменьшает время пребывания ребенка в стационаре и позволяет рационально использовать бюджетные средства [46, 97].

В исследовании был проведен анализ ассортимента ЛП для парентерального введения, поставленного в ДРКБ со склада ГУП «Таттехмедфарм» за 2022 год.

Исследование показало преобладание (по количеству упаковок) ЛП отечественного производства (59,9%). Среди зарубежных стран-производителей лидируют Индия (7,57%), Германия (6,64%), Казахстан (6,26%), далее Австрия (2,96%), Республика Беларусь (2,52%) и т.д. (рис. 3.1).

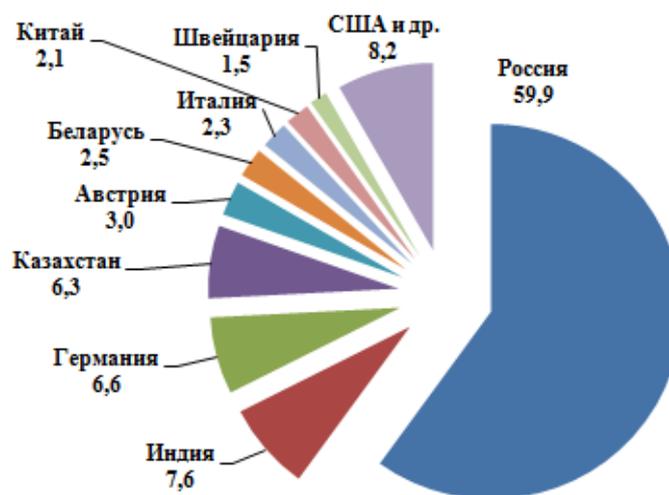


Рисунок 3.1 – Структура ассортимента лекарственных препаратов для парентерального введения в ДРКБ (в упаковках) по странам-производителям

Для организации лечебного процесса в ДРКБ были поставлены различные ЛФ ЛП для парентерального введения: растворы для инъекций (в ампулах, шприц-тюбиках, картриджах) и инфузий, концентраты для приготовления растворов для инфузий, эмульсии, суспензии, порошки и лиофилизаты для приготовления растворов для инъекций и инфузий (рис. 3.2).

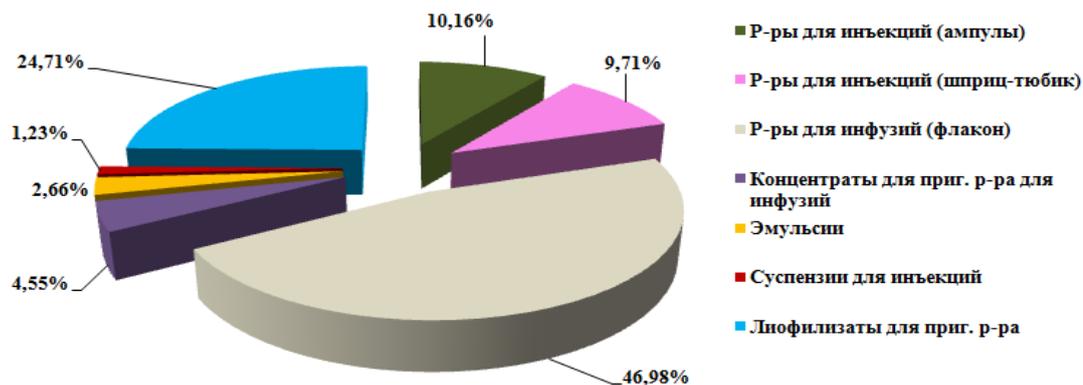


Рисунок 3.2 – Структура ассортимента ЛП для парентерального введения (в упаковках) по видам лекарственных форм

В структуре ассортимента ЛП для парентерального введения в ДРКБ преобладали растворы для инъекций и инфузий (флакон) (46,98%), лиофилизаты и порошки для приготовления раствора (24,71%), растворы для инъекций (ампулы) (10,16%), растворы для инъекций (шприц-тюбик) (9,71%). Концентраты для приготовления раствора для инфузий (4,55%) использовались реже, чем готовые растворы для инфузий. Эмульсии (2,66%) и суспензии (1,23%) детям назначали редко. Таким образом, в педиатрическом стационаре ЛП для парентерального введения в основном назначали в виде растворов для инъекций и инфузий, лиофилизатов для приготовления раствора и преимущественно отечественного производства.

Далее в исследовании изучали структуру ассортимента ЛП для парентерального введения педиатрического стационара согласно Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (международной системы классификации ЛП) по их основному терапевтическому действию. Анатомо-терапевтико-химическая классификация (АТХ) широко используется во

многих странах для изучения обращения ЛП, достоверный источник информации о кодах АТХ - интернет-ресурс, контролируемый ВОЗ [63]. В структуру ассортимента ЛП для парентерального введения в ДРКБ входило 12 АТХ-групп (табл. 3.1). Отсутствовали группы: Р – противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты; S – препараты для лечения заболеваний органов чувств.

Таблица 3.1

**АТХ-группы лекарственных препаратов
для парентерального введения в ассортиментном списке ДРКБ**

Название АТХ-группы	Количество позиций	
	ед.	%
А. Пищеварительный тракт и обмен веществ	141	8,85
В. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	444	27,85
С. Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	56	3,51
Д. Препараты для лечения заболеваний кожи	79	4,96
Г. Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны	6	0,38
Н. Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	29	1,82
Ж. Противомикробные препараты для системного использования	229	14,37
Л. Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	180	11,29
М. Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	56	3,51
Н. Препараты для лечения заболеваний нервной системы	266	16,68
Р. Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	0	0
Р. Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	13	0,82
S. Препараты для лечения заболеваний органов чувств	0	0
V. Прочие лекарственные препараты	95	5,96
ИТОГО	1594	100

В исследуемый период наиболее востребованными в отделениях многопрофильного стационара ДРКБ были АТХ-группы: В - препараты, влияющие на кроветворение и кровь (27,85%), Н - препараты для лечения

заболеваний нервной системы (16,68%), J - противомикробные препараты для системного использования (14,37%), L - противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (11,29%).

Проведение ABC-анализа [66, 104] распределения финансовых затрат на закупку ЛП в многопрофильном педиатрическом стационаре позволяет оценить качество лекарственного обеспечения медицинской организации, оценить рациональное использование денежных средств в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период. Параметрами для анализа были выбраны финансовые затраты на приобретение ЛП для парентерального введения. Первоначально были рассчитаны финансовые затраты на приобретение ЛП для парентерального введения по АТХ-группам (табл. 3.2).

Таблица 3.2

**Финансовые затраты на приобретение лекарственных препаратов
для парентерального введения по АТХ-группам**

Название АТХ-группы	Кол-во позиций, ед.	Финансовые затраты, %
А. Пищеварительный тракт и обмен веществ	141	0,37
В. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	444	6,19
С. Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	56	0,93
Д. Препараты для лечения заболеваний кожи	79	1,35
Г. Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны	6	0,07
Н. Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	29	0,06
Ж. Противомикробные препараты для системного использования	229	5,21
Л. Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	180	11,20
М. Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	56	73,40
Н. Препараты для лечения заболеваний нервной системы	266	0,45
Р. Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	13	0,01
У. Прочие лекарственные препараты	95	0,76
ИТОГО	1594	100

В ходе проведения ABC-анализа была проведено распределение финансовых затрат по группам (табл. 3.3).

Таблица 3.3

ABC – анализ финансовых затрат для закупа лекарственных препаратов для парентерального введения по АТХ-группам

Группа ABC	Количество номенклатурных позиций ЛП в группе	Распределение номенклатурных позиций ЛП по группам, %	Распределение расходов по группам, %	АТХ-группа
А	56	3,50	73,40	М. Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы
В	853	53,50	22,60	Л. Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы В. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь J. Противомикробные препараты для системного использования
С	685	42,99	4,00	А. Пищеварительный тракт и обмен веществ (0,37%), С. Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (0,93%), D. Препараты для лечения заболеваний кожи (1,35%), G. Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны (0,07%), H. Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны) (0,06%), N. Препараты для лечения заболеваний нервной системы (0,45%), R. Препараты для лечения заболеваний респираторной системы (0,01%), V: Прочие лекарственные препараты (0,76%).

Установлено, что 73,40% финансовых затрат (группа А) приходится на 56 номенклатурных позиций ЛП АТХ-группы «М. Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы».

Группа В (22,6% затрат) представлена 853 номенклатурными позициями (53,5%) ЛП АТХ-групп «L. Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (11,20% затрат), «В. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь» (6,19%), «J. Противомикробные препараты для системного использования» (5,21%). К наименее затратной группе С относятся АТХ-группы: «А. Пищеварительный тракт и обмен веществ» (0,37%), «С. Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (0,93%), «D. Препараты для лечения заболеваний кожи» (1,35%), «G. Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны» (0,07%), «H. Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)» (0,06%), «N. Препараты для лечения заболеваний нервной системы» (0,45%), «R. Препараты для лечения заболеваний респираторной системы» (0,01%), «V. Прочие ЛП» (0,76%), составляющие суммарно 4,0% от всех расходов на ЛП. Группа С представлена 685 номенклатурными позициями ЛП (42,99%).

Для лечебного процесса ДРКБ были поставлены различные ЛФ ЛП для парентерального введения (кроме имплантатов): растворы для инъекций (в ампулах, шприц-тюбиках, картриджах) и для инфузий, концентраты для приготовления растворов для инфузий, эмульсии, суспензии, порошки и лиофилизаты для приготовления инъекционных и инфузионных растворов.

Распределение номенклатурных позиций ЛП и финансовых затрат по видам ЛФ для парентерального введения представлено в таблице 3.4. Данные таблицы показывают, что наиболее широко представленными ЛФ в отношении номенклатурных позиций являются растворы для инъекций и для инфузий во флаконах и бутылках (46,98%), лиофилизаты и порошки для приготовления раствора (24,71%), растворы для инъекций в ампулах (10,16%). Растворы для инъекций и для инфузий представляют особый интерес для промышленного производства, ввиду высокого спроса в педиатрических отделениях.

Таблица 3.4.

Распределение номенклатурных позиций лекарственных препаратов для парентерального введения и финансовых затрат для закупки лекарственных препаратов по видам лекарственных форм

№ п/п	Лекарственная форма	Количество номенклатурных позиций		Финансовые затраты
		Ед	%	%
1	Растворы для инъекций (ампулы)	206	10,16	72,98
2	Лиофилизаты и порошки для приготовления раствора	501	24,71	11,22
3	Растворы для инъекций и инфузий (флакон, бутылка)	961	46,98	10,79
4	Эмульсии	54	2,66	0,70
5	Растворы для инъекций (шприц-тюбик, картриджи)	197	9,71	1,43
6	Суспензии для инъекционного введения	25	1,23	1,36
7	Концентраты для приготовления раствора для инфузий	83	4,55	1,52
	ВСЕГО	2027	100	100

Проведен ABC–анализ распределения финансовых затрат для закупа ЛП для парентерального введения в зависимости от вида ЛФ (таблица 3.5).

Таблица 3.5

ABC-анализ финансовых затрат для закупки лекарственных препаратов для парентерального введения по видам лекарственных форм

Группа ABC	Распределение номенклатурных позиций по группам, %	Распределение расходов по группам, %	Лекарственная форма
А	10,16	72,98	раствор для инъекций (ампулы)
В	71,69	22,01	раствор для инъекций и для инфузий (флакон, бутылка), лиофилизаты и порошки для приготовления раствора
С	18,15	5,01	эмульсии, раствор для инъекций (шприц-тюбик, картриджи), суспензии для инъекционного введения, концентраты для приготовления раствора для инфузий

Наибольшие финансовые затраты (72,98% - группа А) приходятся на растворы для инъекций в ампулах (10,16% номенклатурных позиций). Большие финансовые затраты при 10,16% номенклатурных позиций обусловлены наличием следующих наиболее затратных позиций: ЛП для лечения спинально-мышечной атрофии (раствор для интратекального введения Нусинерсен) и для лечения COVID-19 (раствор для инфузионного введения Ковид-глобулин в ампулах).

Группу В (22,01% финансовых затрат) составляют растворы для инъекций и инфузий во флаконах/бутылках и лиофилизаты и порошки для приготовления раствора; данная группа является наиболее многочисленной в отношении номенклатурных позиций (71,69%).

В группу С (5,01% расходов) вошли эмульсии; растворы для инъекций (шприц-тюбики, картриджи); суспензии для инъекционного введения, концентраты для приготовления раствора для инфузий (18,15% позиций).

В исследуемой совокупности ЛП для парентерального введения, представленных в ДРКБ, в количественном соотношении по числу упаковок (процент от закупок) преобладали в основном антибиотики (цефалоспорины, комбинированные антибиотики), растворы электролитов и вода для инъекций (рис. 3.3).



Рисунок 3.3 – Лидеры закупок (%) ассортимента ДРКБ

Согласно данным Инструкций по медицинскому применению, размещенным в ГРЛС, специальных уменьшенных объемов и дозировок ЛП для

парентерального введения для детей среди лидеров закупок не предусмотрено [35, 164], в ассортиментном списке ДРКБ они представлены в зарегистрированных «взрослых» дозировках и объемах.

Разработка ЛФ для детей в уменьшенных дозировках и объемах для данных ЛП для парентерального введения позволит уменьшить затраты педиатрического стационара на закупку ЛП [66].

3.2 Изучение проблем дозирования лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрическом стационаре

Для исследования проблем дозирования ЛП для парентерального введения при фармакотерапии детей проведено анкетирование врачей-хирургов педиатрических стационаров и медицинских сестер. Анкетирование проводилось анонимно, в онлайн-формате на платформе <https://www.testograf.ru/>. Кроме этого, ссылка на Google-форму анкеты была размещена на <http://surgeryzone.net/forum/viewforum.php?f=25> - форумах для детских хирургов (приложение Б, таблица Б.1).

Анкета для врачей [49] включала в себя три блока вопросов: социально-демографический, комплекс вопросов по практике дозирования при назначении ЛФ для парентерального применения детям, а также вопросы, направленные на выявление номенклатуры ЛП для парентерального введения, наиболее востребованных в отделениях хирургического профиля (т.к. в данных отделениях наиболее широко используется парентеральное введение ЛП).

Анкета для медицинских сестер (приложение Б, таблица Б. 3) содержала социально-демографический блок и комплекс вопросов по проблеме дозирования ЛФ для парентерального применения при введении детям.

Медицинским работникам было предложено выбрать один или несколько вариантов ответа.

Врачи-респонденты являлись квалифицированными специалистами: 48% врачей имели квалификационную категорию (16% - высшую, 8% - 1-ю, 24% - 2-ю), 12% врачей имели ученую степень кандидата медицинских наук (рис. 3.4).

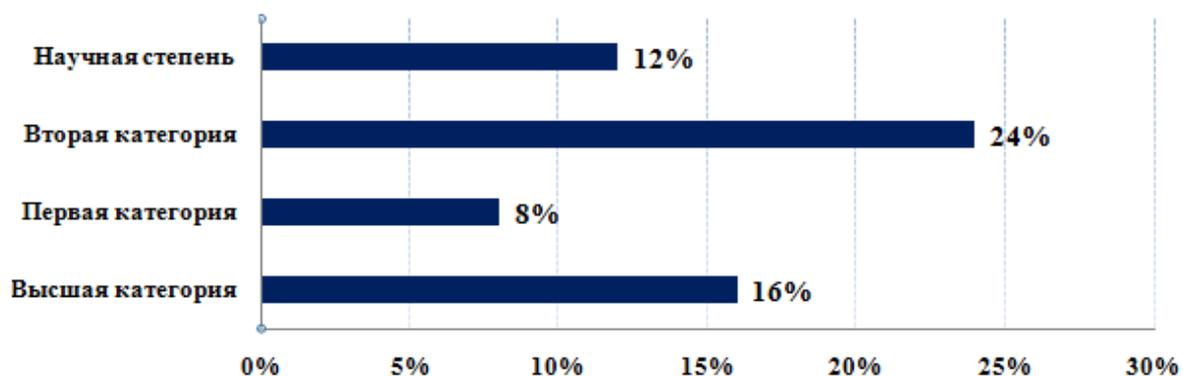


Рис. 3.4. Квалификация врачей-респондентов

При ответе на вопрос: «Какие АТХ-группы ЛП Вы назначаете детям в ЛФ для парентерального введения?» врачи-хирурги указали следующие группы ЛП, преимущественно назначаемые детям парентерально: М01-противовоспалительные (87%), J01 - антибактериальные (84%), и Y48 - обезболивающие (81%) ЛП (рис. 3.5).

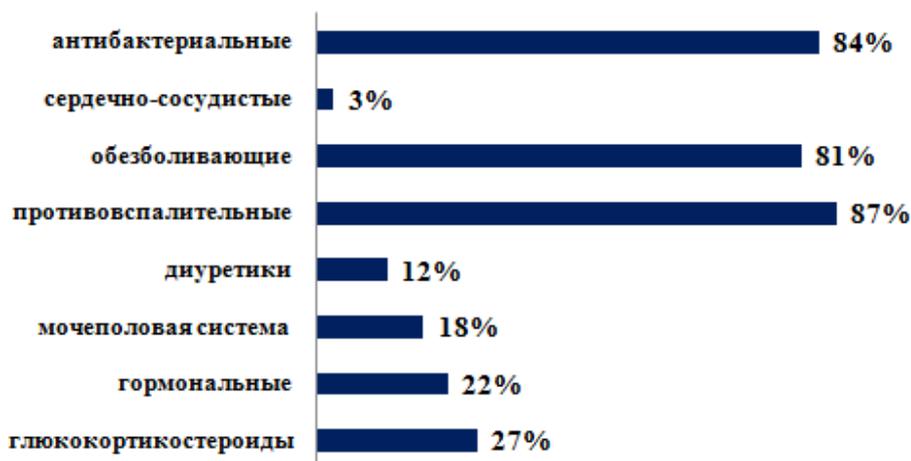


Рис. 3.5. Группы ЛП для парентерального введения по АТХ – классификации

Анализ предпочтительного пути парентерального введения ЛП показал, что новорожденным врачи назначают внутримышечное (87%), внутривенное капельное (50%) и подкожное (25%) введение. Детям до 5 лет врачи назначают вводить ЛП для парентерального применения внутримышечно (100%), внутривенно капельно (88%), внутривенно струйно (13%). Для детей старше 5 лет респонденты указали внутримышечный путь введения ЛП для парентерального введения (96%) и внутривенный (90% – капельный и 44% – струйный).

Таким образом, подкожный путь введения ЛП для парентерального введения детям незначительно используется в практике отделений хирургического профиля.

При назначении ЛП для парентерального введения врачи руководствовались личным опытом (26%), протоколами лечения (29%) и, преимущественно (71%), инструкциями по медицинскому применению ЛП (рис. 3.6).

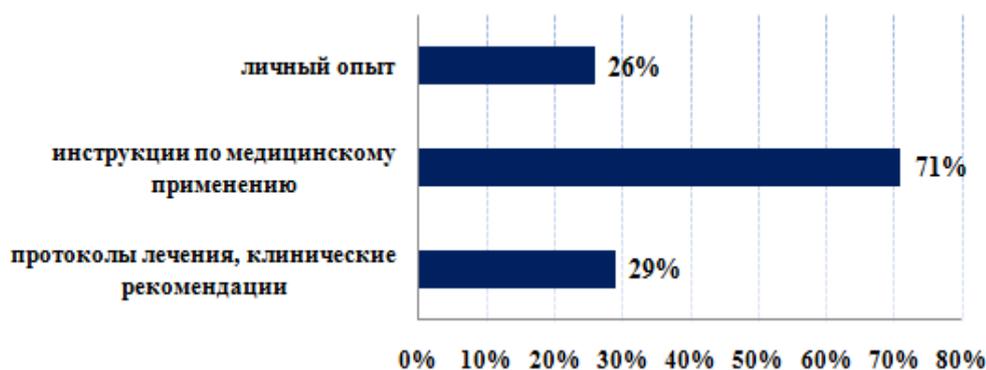


Рис. 3.6. Основание для назначения ЛП для парентерального введения

Врачи указали, что в отделениях стационара ЛП для парентерального введения представлены растворами для инъекций во флаконах (95% респондентов) и в ампулах (89%), а также порошками для приготовления растворов для парентерального введения во флаконах (87%).

Анкета для врачей содержала вопрос об учете ими полноты использования упаковки ЛФ для парентерального введения при назначении ЛП. Установлено, что 82% врачей не принимают во внимание, полностью ли используется упаковка ЛП при введении, 58% респондентов назначают детям ЛП для парентерального введения в $\frac{1}{2}$ объема упаковки ЛФ, 24% назначают другую часть раствора в ампуле или флаконе, и только 18% предусматривают использование ЛФ полностью.

Выявленная практика частичного использования ЛФ для парентерального введения у детей влечет как экономические потери, так и опасность повторного использования вскрытых упаковок стерильных апиrogenных ЛП.

Одним из факторов риска в детской хирургии и анестезиологии является проблема дозирования ЛП для парентерального введения для общей анестезии, в частности точность расчета дозы и введения требуемого объема ЛФ [2].

При анкетировании врачей в онлайн формате <https://www.testograf.ru/> и <http://surgeryzone.net/forum/viewforum.php?f=25> были выделены ответы врачей-анестезиологов педиатрических стационаров (приложение Б, таблица Б.1). Респонденты были представлены 30 специалистами (28 мужчин и 2 женщины) с опытом работы в детской хирургии от 5 до 20 и более лет. Из них трое имели высшую квалификационную категорию, а один специалист – кандидат медицинских наук. Все респонденты (100%) при выборе ЛП для парентерального введения ориентировались на протоколы лечения, клинические рекомендации [166], инструкции по медицинскому применению ЛП и на личный опыт.

Наиболее часто в педиатрии, по мнению респондентов, используют внутривенное (ответили 80% анкетизируемых), ингаляционное (70%) и внутримышечное (50%) введение ЛП для наркоза.

На вопрос о полноте использования у детей объема раствора ЛП для парентерального введения из первичной упаковки 80% респондентов ответили, что не задумывались об этом при подборе ЛП. В ответах специалисты (60%) отметили, что назначали $\frac{1}{2}$ или другую часть раствора ЛП из ампулы или флакона.

По результатам анкетирования врачей-анестезиологов установлено, что растворы ЛП для парентерального введения для наркоза, подлежащие предметно-количественному учету, используются не в полном объеме.

В ходе анкетирования врачи-анестезиологи педиатрических стационаров указали ЛП для наркоза, имеющие сложности при дозировании, состоящие на предметно-количественном учете и с не полностью используемой первичной упаковкой (табл. 3.6).

Респонденты придерживаются мнения о необходимости создания ЛФ для детей в меньших дозировках (70% респондентов) и в меньших объемах растворов в ампуле или флаконе (90%), которые не нужно было бы утилизировать.

**Лекарственные препараты для парентерального введения для наркоза,
имеющие сложности при дозировании детям**

МНН	Лекарственная форма
Фентанил	раствор для в/в и в/м введения 50 мкг/мл в ампулах 1 и 2 мл
Пропофол	эмульсия для в/в введения 10 мг/мл в ампулах 20 мл и флаконах 50 и 100 мл
Кетамин	раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл в ампулах 2 и 5 мл
Рокурония бромид	раствор для в/в введения 10 мг/мл в ампулах и флаконах 5 и 10 мл

В анкетировании медицинских сестер [50] респондентами явились лица женского пола (100%), имеющие стаж работы в стационаре от 1 года (24%) до более 20 лет (7%). Из 102 опрошенных 23% имели стаж до 5 лет, 27% – от 5 до 10 лет, 19% проработало 10-15 лет, 24% – от 15 до 20 лет, 7% человек проработало 20 лет и более (рис. 3.7).

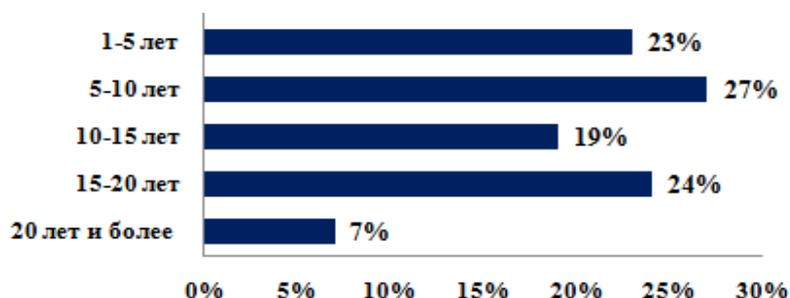


Рисунок 3.7. Стаж работы медицинских сестер

Значительная часть респондентов (54%) имела квалификационную категорию: 20% - высшую, 14% - первую, 20% - вторую.

На вопрос анкеты «При проведении манипуляций с растворами для парентерального введения используете ли Вы раствор в ампуле и/ или флаконе полностью?» только 56% медицинских сестер ответили «всегда», 22% респондентов отметили полное использование упаковки ЛП «часто», и 22% медицинских сестер указали «редко».

Полученные данные подтверждают наличие медицинской, фармацевтической и экономической проблемы неполного использования содержимого упаковки ЛП для парентерального введения – часть ЛФ утилизируется, а, возможно, используется повторно, что влечет за собой как дополнительные потери медицинской организации, так и риск осложнений.

Следует отметить, что 74% проанкетированных медицинских сестер отметили, что им приходилось вводить ЛП «дробно» (т.е. неоднократно использовать вскрытую первичную упаковку ЛФ), и это является недопустимым вследствие нарушения стабильности ЛП [242] и опасности пирогенных реакций.

Для оценки рисков при использовании зарегистрированных концентраций растворов для инъекций и инфузий для парентерального введения детям медицинским сестрам был задан вопрос: «Приходилось ли Вам в своей практике разбавлять готовые растворы для парентерального введения?». Все респонденты (100%) отметили, что не приходилось. Это свидетельствует о том, что концентрации растворов для инъекций и инфузий, используемых в стационаре, удовлетворяют потребностям педиатрии.

Заключение по главе 3

Ассортимент ЛП для парентерального введения в ДРКБ представлен 12-ю АТХ-группами ЛП в виде растворов для инъекций и инфузий (флакон) (46,98%), лиофилизатов и порошков для приготовления раствора (24,71%), растворов для инъекций (ампулы) (10,16%).

Наиболее покупаемыми ЛП для парентерального введения (по количеству упаковок) являются ЛП из групп антибиотиков (цефтриаксон 10,25%), плазмозамещающие и растворители (изотонический раствор натрия хлорида 23,72%, вода для инъекций 6,95%). Лидеры закупок в ассортиментном списке ДРКБ представлены в зарегистрированных «взрослых» дозировках и объемах.

По данным анкетирования врачей, ЛП для парентерального введения применяют у детей в основном внутримышечно, внутривенно капельно и внутривенно струйно.

Чаще в педиатрической практике назначались противовоспалительные (87%), антибактериальные (84%) и обезболивающие (81%) ЛП для парентерального введения.

82% врачей не принимали при назначении во внимание полноту использования упаковки ЛП для парентерального введения, назначали детям ЛП в дозировке $\frac{1}{2}$ объема флакона 58%, назначали другую часть раствора 24% анкетированных и только 18% предусматривали использование ЛФ полностью.

В условиях отделений хирургического профиля детского стационара выявлена проблема дозирования ЛП для парентерального введения для общей анестезии, которая обусловлена отсутствием ЛФ для детей. Определены ЛП для наркоза, вызывающие сложности в индивидуальном использовании первичной упаковки у детей: фентанил (ампулы), пропофол, кетамин, рокурония бромид (ампулы и флаконы).

Врачи-анестезиологи (80%) не задумывались о полноте использования упаковки ЛП и назначали (60%) $\frac{1}{2}$ или другую часть раствора ЛП из ампулы или флакона. Растворы ЛП для парентерального введения для наркоза, подлежащие предметно-количественному учету, использовались не в полном объеме.

Анестезиологи поддерживали мнение, что необходимо создание ЛФ для детей ЛП для парентерального введения в меньших дозировках (70%), в меньших объемах в ампуле или флаконе (90%) во избежание утилизации ЛП.

Медицинским сестрам процедурного кабинета педиатрического стационара (74%) приходилось неоднократно использовать вскрытую первичную упаковку ЛП для парентерального введения.

Полученные данные подтверждают наличие медицинской, фармацевтической и экономической проблемы неполного использования содержимого первичной упаковки ЛП для парентерального введения.

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК ДЛЯ ДЕТЕЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛП ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

В условиях ограниченного бюджетного финансирования задача повышения эффективности расходования бюджетных средств, предусмотренных на лекарственное обеспечение педиатрического стационара, является весьма актуальной. Применяемая в педиатрии практика разведения зарегистрированных «взрослых» ЛП для парентерального введения ввиду отсутствия ЛФ для детей приводит к материальным и финансовым потерям; формируется избыточная потребность в ЛП для парентерального введения в количестве, превышающем курс лечения. Устранение данного несоответствия будет способствовать рациональному использованию ЛП для парентерального введения в педиатрических стационарах [117, 139, 255].

Для анализа возможных потерь при использовании зарегистрированных дозировок ЛП для парентерального введения в условиях педиатрического стационара были отобраны ЛП, востребованные в ДРКБ в наибольшем количестве упаковок и обуславливающие наибольшие финансовые затраты на их приобретение от всего объема ЛП для парентерального введения, закупленных в 2022 году (см. рис. 3.3).

4.1 Обоснование дозировок лекарственного препарата «Амоксициллин+клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» для фармацевтической разработки детских лекарственных форм

В структуре заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет первое место занимают заболевания органов дыхания, в особенности пневмония [11, 26]. Согласно утвержденным в 2022 году клиническим рекомендациям «Внебольничная пневмония у детей», пациентам с данным диагнозом в тяжелой форме проводят антибактериальную терапию сначала в виде раствора для инфузий, а при стабилизации состояния переходят на пероральный путь приема.

ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» широко используется в антибактериальной терапии внебольничной пневмонии (ВП) у детей [14, 25, 89].

Важным фактором в инфузионной антибактериальной терапии является соблюдение дозировки фармацевтической субстанции [7]. Данная проблема наиболее актуальна в практике педиатрических стационаров [54, 95, 196].

На фармацевтическом рынке РФ отсутствуют антибактериальные ЛП для парентерального введения в специальных уменьшенных дозировках для детей. На практике приходится использовать зарегистрированные ЛФ, что обуславливает риск возникновения ошибок при подборе дозы антибиотика, при вскрытии и хранении упаковки ЛП. Кроме этого, неполное использование первичной упаковки ЛП у детей приводит к финансовым потерям медицинской организации [26, 177], а утилизация антибиотиков несет экологические риски.

В исследовании проведена оценка материальных и финансовых потерь при использовании зарегистрированных дозировок антибактериальных ЛП для парентерального введения при лечении внебольничной пневмонии у детей на примере ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения». Указанная ЛФ на фармацевтическом рынке представлена зарегистрированными дозировками: амоксициллин натрия 0,532 или 1,063 г (в пересчете на амоксициллин 0,5 или 1,0 г) и клавуланат калия 0,120 или 0,239 г (в пересчете на клавулановую кислоту 0,1 или 0,2 г). Форма выпуска – флаконы по 10 мл, укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками [35].

Согласно данным литературы [54, 72, 159], антибиотики растворяют в воде для инъекций во избежание инактивации.

Детям до трех месяцев ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» назначают в дозе 30 мг/кг 2 раза в сутки, а от трех месяцев до 12 лет назначают в той же дозе, но уже 3 раза в сутки. Эксперты PPO и ATS/IDSA считают, что продолжительность антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии должна проводиться не менее 5-7 дней [14, 196].

Для проведения расчетов материальных потерь (МП) фармацевтической субстанции и финансовых потерь (ФП) вследствие неполного использования ЛП в первичной упаковке был разработан алгоритм (рис. 4.1).



Рисунок 4.1 – Алгоритм расчета потерь при использовании зарегистрированных дозировок ЛП для парентерального введения при фармакотерапии детей

Для автоматизации вычислений использовали разработанный в исследовании «Калькулятор расчета потерь инъекционного лекарственного препарата в единице лекарственной формы (ампуле, флаконе)» (приложение А, свидетельство о регистрации RU 2022615396 от 31.03.2022) [3, 158].

В исследовании [124] были смоделированы ситуации применения ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» в дозировках, представленных в ГРЛС, при инфузионной терапии внебольничной пневмонии в тяжелой форме у детей возрастом один год. Согласно разработанным ВОЗ таблицам норм роста и веса детей, в возрасте один год масса тела ребенка составляет в среднем 10 кг [110, 272].

Предусматривалось проведение терапии ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» в дозе 90 мг/кг/сут в течение 4-х дней.

Суточная доза для ребенка массой тела 10 кг в данной ситуации составляла $90 \times 10 = 900$ мг, разовая доза в три приема - $900 : 3 = 300$ мг, курсовая доза на 4 дня – $900 \times 4 = 3600$ мг.

В моделируемой ситуации рассчитывали материальные потери на один прием ЛП ($МП_{\text{один прием}}$) при разовом неполном использовании упаковки ЛФ по формуле 2.2 (см. глава 2).

На рисунке 4.2 показано, что при разовой терапевтической дозе 300 мг материальные потери ЛП (при использовании дозировки 1200 мг) составляли: $1200 - 300 = 900$ мг (75% от каждого флакона). При использовании дозировки ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислот» 600 мг: $600 - 300 = 300$ мг (50% с каждого флакона).

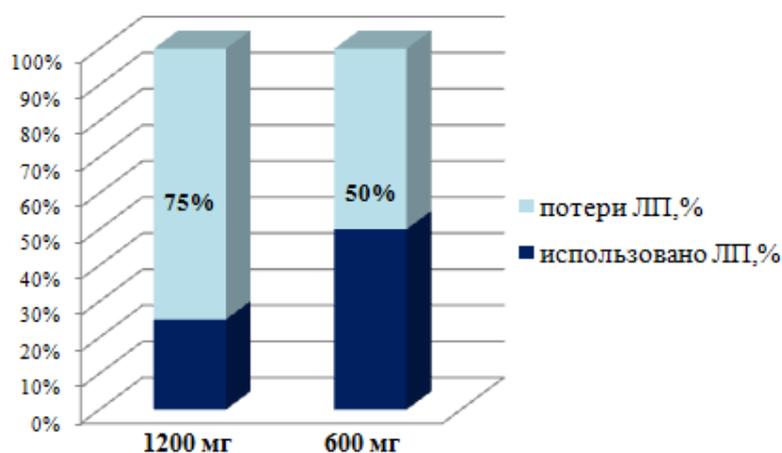


Рисунок 4.2 – Материальные потери на один флакон лекарственного препарата амоксициллин+клавулановая кислота в зарегистрированных дозировках при лечении ребенка возрастом один год

На курс лечения 4 дня для ребенка возрастом один год необходимо было 12 флаконов ЛП. Исходя из этого, материальные потери на курс лечения составили: $900 \times 12 = 10800$ мг при использовании дозировки ЛП 1200 мг, а при использовании дозировки 600 мг: $300 \times 12 = 3600$ мг.

Это соответствует материальным потерям ЛП в количестве 9 флаконов по 1200 мг и 6 флаконов по 600 мг (из 12 флаконов ЛП).

Финансовые потери на один прием от неполного использования ЛФ в зарегистрированных дозировках рассчитывали по формуле 2.3, на курс лечения - формуле 2.4 (см. глава 2). Финансовые потери (табл. 4.1) рассчитывали по актуальным отпускным ценам на ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» в дозировках 1200 и 600 мг - 79,70 руб/фл и 39,85 руб/фл соответственно.

При данных условиях стоимость 1 мг ЛП составляла 0,07 руб/мг.

Стоимость потерь с одного флакона составляла:

$900 \times 0,07 = 63,00$ руб. и $300 \times 0,07 = 21,00$ руб.

Таблица 4.1

**Материальные и финансовые потери лекарственного препарата
амоксициллин+клавулановая кислота в зарегистрированных дозировках
при инфузионной терапии ребенка возрастом от 3-х месяцев до 12 лет**

Возраст	Вес, кг	Разовая доза, мг	МП один прием, Мг		ФП один прием, руб.		ФП курс, руб.	
			1200 мг	600 Мг	1200 Мг	600 мг	1200 мг	600 мг
3 месяца	6	180	1020	420	71,40	29,40	571,20	235,20
6 месяцев	8	240	960	360	67,20	25,20	806,40	302,40
1 год	10	300	900	300	63,00	21,00	756,00	252,00
2 года	12	360	840	240	58,80	16,80	705,60	201,60
3 года	14	420	780	180	54,60	12,60	655,20	151,20
4 года	16	480	720	120	50,40	8,40	604,80	100,80
5 лет	18	540	660	60	46,20	4,20	554,40	50,40
6 лет	20	600	600	0	42,00	0	504,00	0
7 лет	22	660	540	0	37,80	0	453,60	0
8 лет	25	750	450	0	31,50	0	378,00	0
9 лет	28	840	360	0	25,20	0	302,40	0
10 лет	31	930	270	0	18,90	0	226,80	0
11 лет	35	1050	150	0	10,50	0	126,00	0
12 лет	39	1170	30	0	2,10	0	25,20	0

Финансовые потери на курс лечения ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» 1200 мг составляли 756,00 руб. (79,05%) на одного ребенка возрастом один год, а при терапии дозировкой 600 мг – 252,00 руб. (52,70%).

В исследовании аналогичным образом были рассчитаны материальные (МП) и финансовые (ФП) потери ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» в зарегистрированных дозировках при инфузионной терапии детей возрастом от 3-х месяцев до 12-ти лет (табл. 4.1).

Результаты анализа показали, что финансовые потери при использовании у детей зарегистрированных дозировок значительны. При лечении внебольничной пневмонии у детей возрастом от 5 до 12 лет возможно назначение ЛФ в дозировке 600 мг «Амоксициллина+клавулановой кислоты». А для детей в возрасте до 5 лет уже необходимо производство ЛФ для детей в уменьшенных дозировках. Расчеты показывают, что применение в педиатрическом стационаре ЛФ для детей «Амоксициллин+клавулановая кислота» в дозировке 180 или 240 мг сократит материальные потери ЛП (табл. 4.2).

Таблица 4.2

**Материальные потери лекарственного препарата
амоксициллин+клавулановая кислота в дозировке 180 и 240 мг при
инфузионной терапии ребенка в возрасте от 3-х месяцев до 4-х лет**

Возраст	Вес, кг	Разовая доза, Мг	К-во флаконов, шт		ЛП, Мг		МП один прием, мг
			180 мг	240 мг	180 мг	240 мг	
3 месяца	6	180	1	-	180	-	0
6 месяцев	8	240	-	1	-	240	0
1 год	10	300	2	-	360	-	60
2 года	12	360	2	-	360	-	0
3 года	14	420	1	1	180	240	0
4 года	16	480	-	2	-	480	0

При лечении детей ЛФ Амоксициллин+клавулановая кислота в уменьшенных дозировках 180 или 240 мг материальные потери ЛП будут отсутствовать. Исключение - лечение ребенка возрастом один год, в данной ситуации потери составили бы 60 мг ЛП на флакон. Следует отметить, что при

использовании дозировки ЛП 600 мг в аналогичной ситуации наблюдались бы потери в 5 раз больше (300 мг на флакон).

При лечении внебольничной пневмонии у детей возрастом 5-11 лет рационально использовать ЛФ ЛП «Амоксициллин+клавулановая кислота» дозировкой 600 мг.

Для лечения внебольничной пневмонии у детей возрастом до 5 лет целесообразен промышленный выпуск ЛФ «Амоксициллин+клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» в дозировках 180 мг (150+30 мг) и 240 мг (200+40 мг).

4.2 Обоснование оптимальной дозировки лекарственной формы для детей «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для инъекций»

В исследовании согласно разработанному алгоритму (рис. 4.1) была дана оценка полноты использования первичной упаковки при фармакотерапии в педиатрическом стационаре в группе цефалоспоринов. Цефазолин широко используется в клинической педиатрической практике, поскольку является эффективным в отношении широкого спектра микроорганизмов [7, 186].

В практике педиатрических стационаров цефазолин применяется внутривенно (струйно и капельно). Дозирование цефалоспоринов проводится с учетом возраста, массы тела и тяжести заболевания ребенка. Использование в практике педиатрических стационаров зарегистрированных дозировок цефазолина приводит к потерям ЛП вследствие неполного использования упаковки [48].

Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения производится в зарегистрированных дозировках 250, 500 и 1000 мг. Форма выпуска - флаконы из стекла по 10 мл, укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками.

По данным ГРЛС [35] в России зарегистрировано 25 производителей данного ЛП, из них российских производителей 17 (68%), производителей

Республики Беларусь 2 (8%), Индии - 4 (16%), Испании и Швейцарии – по одному (8%) (табл. 4.3).

Таблица 4.3

**Производители лекарственного препарата
«Цефазолин, порошок для приготовления раствора
для внутривенного и внутримышечного введения»**

№	Дозировка цефазолина, мг	Количество производителей
1	250	2
2	500	13
3	1000	25

Из данных таблицы 4.3 видно, что дозировка ЛП «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» 250 мг выпускается только двумя производителями лекарственных средств. Наиболее распространенная на фармацевтическом рынке дозировка данного ЛП – 1000 мг.

В инструкциях по медицинскому применению указано, что ЛП «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» рекомендуется детям в возрасте 1 месяц и старше в дозе 25-50 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 3-4 введения со средней продолжительностью лечения 7-10 дней [35, 145, 262].

В исследовании была смоделирована ситуация применения ЛП «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» у ребенка в возрасте один год массой тела 10 кг в дозе 50 мг/кг/сут в течение 10 дней [110, 138]. В анализируемой ситуации суточная доза составляла 500 мг/сут, разовая доза - 167 мг три раза в день. Материальные потери на один прием ЛП ($M_{\text{одн прием}}$) при разовом неполном использовании упаковки ЛФ рассчитывали по формуле 2.2 (см. глава 2).

При использовании ЛФ, содержащей 250 мг ЛП, материальные потери составили 33% от массы порошка во флаконе. При использовании ЛФ,

содержащей 500 мг ЛП, - 67%, а в случае дозировки ЛП 1000 мг - 83% от массы порошка во флаконе (рис. 4.3).

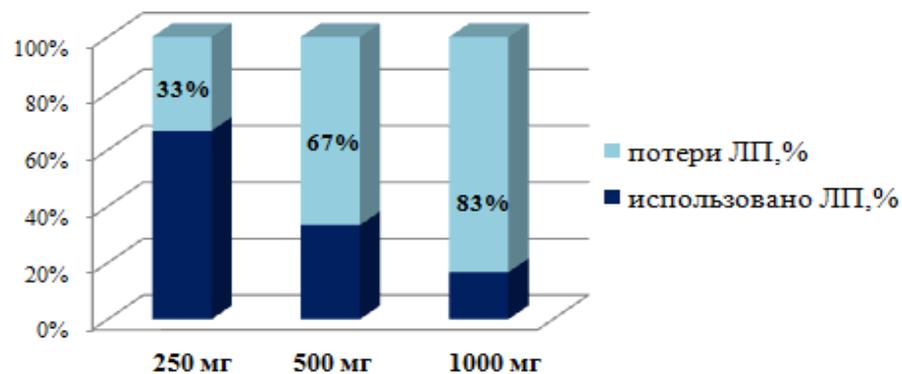


Рисунок 4.3 – Материальные потери на один флакон цефазолина в зарегистрированных дозировках при лечении ребенка возрастом один год

Финансовые потери на один прием от неполного использования ЛФ цефазолина в зарегистрированных дозировках рассчитывали по формуле 2.3, на курс лечения - формуле 2.4 (см. главу 2).

По данным Государственного реестра цен на ЖНВЛП [36] минимальная зарегистрированная цена производителя (АО «Синтез», Россия) ЛП «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» дозировкой 1000 мг составляет 13,42 руб. Соответственно, для дальнейших расчетов в исследовании условно принимали цену 1 мг цефазолина равной 0,01342 руб.

В моделируемой ситуации финансовые потери на один прием от неполного использования ЛФ цефазолина 1000 мг составили 11,18 руб., а на курс лечения – 335,50 руб. на одного ребенка (табл. 4.4).

В исследовании [48] дополнительно были рассчитаны материальные и финансовые потери от неполного использования единицы первичной упаковки ЛФ цефазолина в зарегистрированных дозировках на один курс инфузионной терапии детей в возрасте от 2-х месяцев до 12-ти лет.

Материальные и финансовые потери цефазолина в зарегистрированных дозировках при инфузионной терапии ребенка возрастом от 2-х месяцев до 12 лет

Возраст	Вес, кг	Разовая доза, мг	МП один прием, Мг			ФП один прием, руб.			ФП курс, руб.		
			250 мг	500 мг	1000 мг	250 мг	500 мг	1000 мг	250 мг	500 мг	1000 мг
2 мес	5	83	167	417	917	2,24	5,59	12,30	67,10	167,75	369,05
3 мес	6	100	150	400	900	2,01	5,37	12,08	60,39	161,04	362,34
6 мес	8	133	117	367	867	1,57	4,92	11,63	46,97	147,62	348,92
1 год	10	167	83	333	833	1,12	4,47	11,18	33,55	134,20	335,50
2 года	12	200	50	300	800	0,67	4,03	10,74	20,13	120,78	322,08
3 года	14	233	17	267	767	0,22	3,58	10,29	6,71	107,36	308,66
4 года	16	267		233	733		3,13	9,84		93,94	295,24
5 лет	18	300		200	700		2,68	9,39		80,52	281,82
6 лет	20	333		167	667		2,24	8,95		67,10	268,40
7 лет	22	367		133	633		1,79	8,50		53,68	254,98
8 лет	25	417		83	583		1,12	7,83		33,55	234,85
9 лет	28	467		33	533		0,45	7,16		13,42	214,72
10 лет	31	517			483			6,49			194,59
11 лет	35	583			417			5,59			167,75
12 лет	39	650			350			4,70			140,91

Из данных, представленных в таблице 4.4, следует, что при использовании ЛФ с минимальной дозировкой цефазолина 250 мг в лечении детей материальные потери составили максимально 167 мг с одного приема, в дозировке 500 мг – максимально 417 мг, а в дозировке 1000 мг – максимально 917 мг с приема. Финансовые потери на курс терапии составили соответственно 67,10 руб., 167,75 руб. и 369,05 руб.

Во избежание потерь при неполном использовании ЛФ цефазолина при инфузионной терапии детей предлагается производство ЛФ для детей «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и

внутримышечного введения 100 мг». Расчеты потерь цефазолина в предлагаемой дозировке 100 мг (табл. 4.5) показали, что наблюдались значительно меньшие материальные потери ЛП, чем при использовании ЛФ с зарегистрированными дозировками.

Таблица 4.5

Материальные и финансовые потери цефазолина в дозировке для детей 100 мг при инфузионной терапии ребенка возрастом от 2-х месяцев до 2-х лет

Возраст	Вес, кг	Разовая доза, мг	К-во флаконов, шт	МП один прием, мг	ФП один прием, руб.	ФП курс, руб.
			100 мг			
2 месяца	5	83	1	17	0,22	6,71
3 месяца	6	100	1	0	0	0
6 месяцев	8	133	2	67	0,89	26,84
1 год	10	167	2	33	0,45	13,42
2 года	12	200	2	0	0	0

Максимальные материальные потери с одного приема составили 67 мг, а это в 13 раз меньше, чем при использовании дозы 1000 мг, в 5 раз меньше, чем при использовании дозы 500 мг и в 2 раза меньше, чем при использовании дозы 250 мг. Соответственно, значительно сократятся и финансовые потери на терапию.

В смоделированной выше ситуации инфузионной терапии ребенка в возрасте один год при использовании ЛФ цефазолина в дозировках 250 мг, 500 мг и 1000 мг материальные потери ЛП составили 83 мг, 333 мг и 833 мг на один прием соответственно (табл. 4.4). На курс лечения 10 дней при использовании ЛФ цефазолина в зарегистрированных дозировках материальные потери ЛП составили соответственно 2490 мг, 9990 мг и 24990 мг на одного ребенка.

При назначении предлагаемой дозировки 100 мг цефазолина в рассматриваемой модели терапии одного ребенка возрастом один год материальные потери ЛП составили бы 33 мг на один прием (табл. 4.5) или $33 \text{ мг} \times 30 \text{ приемов} = 990 \text{ мг}$ на курс лечения.

Из данных таблицы 4.6 следует, что при применении ЛФ цефазолина в дозировке для детей 100 мг вместо 250 мг экономятся $83 - 33 = 50$ мг на один прием.

Таблица 4.6

Экономия ЛФ цефазолина при применении предлагаемой дозировки для детей 100 мг в рассматриваемой модели терапии 1 ребенка возрастом один год

Унифицированная дозировка	МП один прием, мг	Экономия на один прием, мг	Экономия на курс, мг	Экономия на курс, фл
250	83	50	1500	6
500	333	300	9000	18
1000	833	800	24000	24

На курс лечения экономия составит $50 \times 30 = 1500$ мг ЛФ цефазолина (6 флаконов по 250 мг).

При применении ЛФ цефазолина в дозировке для детей 100 мг вместо 500 и 1000 мг экономия составит соответственно 9000 мг (18 флаконов по 500 мг) или 24000 мг (24 флакона по 1000 мг).

В результате исследования производителям лекарственных средств предложен промышленный выпуск ЛФ «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для инъекций» в дозировке 100 мг.

Предложение направлено в промышленное биотехнологическое предприятие ПАО «Биосинтез» (г. Пенза) и включено в план развития на 2024 год.

4.3 Обоснование оптимальной дозировки для детей ЛП «Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения»

В исследовании на основе анализа потерь при применении зарегистрированных дозировок в практике педиатрического стационара была дана оценка полноты использования первичной упаковки меропенема - синтетического

антибиотика из группы карбапенемов. Наличие широких показаний к применению меропенема и высокая активность его против микроорганизмов подтверждают клиническую потребность в нем многопрофильного стационара [101, 183].

В практике педиатрических стационаров меропенем применяется в виде инфузионного раствора для внутривенного введения в дозе с учетом возраста ребенка, массы тела и тяжести заболевания. Использование в практике педиатрических стационаров зарегистрированных дозировок меропенема приводит к потерям ЛП. Препарат назначают детям с 3-х месяцев в дозе 10-20 мг/кг 3 раза/сут (30-60 мг/кг/сут) продолжительностью лечения 7 дней [35, 182].

По данным ГРЛС, в России зарегистрировано 35 производителей меропенема. Из них (рис. 4.4) российских производителей представлено 25 (71%), производителей Республики Беларусь - 2 (6%), Республика Казахстан - 2 (6%), Индии - 4 (11%), Китай - 1 (3%), США - 1 (3%).

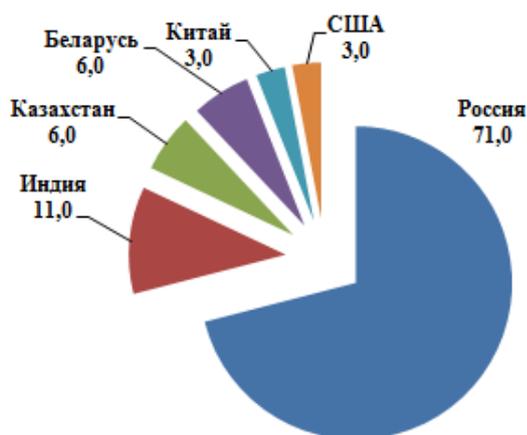


Рисунок 4.4 – Соотношение (в %) стран-производителей меропенема

За рубежом и в России меропенем производится в зарегистрированных дозировках 500 мг (28 производителей) и 1000 мг (31 производитель) в виде порошка для приготовления раствора для внутривенного введения, помещенного во флакон емкостью 10 мл (для 500 мг) или 20 мл (для 1000 мг). Флакон укупорен резиновой пробкой и обжат алюминиевым колпачком. Около 88% производителей меропенема выпускают ЛП в дозировке 1000 мг.

В исследовании (табл. 4.7) установлено, что в ситуации: лечение одного ребенка возрастом один год (вес 10 кг) меропенемом дозой 10 мг/кг (разовая доза - 100 мг) три раза в день (суточная доза 300 мг) в течение 7 дней [192] с использованием ЛФ в дозировках 500 или 1000 мг материальные потери составили соответственно 400 мг (80% от массы ЛП) и 900 мг (90%) с флакона.

Таблица 4.7

Материальные и финансовые потери меропенема в зарегистрированных дозировках при назначении ребенку в дозе 10 мг/кг

Возраст	Вес, кг	Разовая доза, мг	МП один прием, мг		ФП один прием, руб.		ФП курс, руб.	
			500 мг	1000 мг	500 мг	1000 мг	500 мг	1000 мг
3 месяца	6	60	440	940	259,60	554,60	5451,60	11646,60
6 месяцев	8	80	420	920	247,80	542,80	5203,80	11398,80
1 год	10	100	400	900	236,00	531,00	4956,00	11151,00
2 года	12	120	380	880	224,20	519,20	4708,20	10903,20
3 года	14	140	360	860	212,40	507,40	4460,40	10655,40
4 года	16	160	340	840	200,60	495,60	4212,60	10407,60
5 лет	18	180	320	820	188,80	483,80	3964,80	10159,80
6 лет	20	200	300	800	177,00	472,00	3717,00	9912,00
7 лет	22	220	280	780	165,20	460,20	3469,20	9664,20
8 лет	25	250	250	750	147,50	442,50	3097,50	9292,50
9 лет	28	280	220	720	129,80	424,80	2725,80	8920,80
10 лет	31	310	190	690	112,10	407,10	2354,10	8549,10
11 лет	35	350	150	650	88,50	383,50	1858,50	8053,50
12 лет	39	390	110	610	110,00	134,20	2310,00	2818,20

Финансовые потери на один прием от неполного использования ЛФ в зарегистрированных дозировках рассчитывали по формуле 2.3, на курс лечения - формуле 2.4 (см. глава 2). По данным Государственного реестра цен на ЖНВЛП [36] минимальная зарегистрированная цена меропенема за 1 мг 0,59 руб.

В данной ситуации финансовые потери на курс лечения меропенемом в дозировке 500 мг (на 7 дней необходимо 21 флакон ЛП) составили 400 мг x 21 фл. x 0,59 руб. = 4 956 руб., при применении меропенема в дозировке 1000 мг финансовые потери составили 11 151 руб. Экономия финансовых средств на

лечение 100 пациентов 1-го года жизни ЛП меропенем в дозировке 100 мг составляет 495 600 рублей по сравнению с лечением ЛП меропенем в дозировке 500 мг.

При использовании ЛФ с минимальной дозировкой меропенема 500 мг в лечении детей материальные потери составили *максимально* 440 мг (для ребенка возрастом 3 месяца) с одного приема ($440 \times 21 = 9\,240$ мг на курс), в дозировке 1000 мг – *максимально* 940 мг с приема ($19\,740$ мг на курс). Финансовые потери на курс терапии *максимально* составили соответственно $9\,420 \text{ мг} \times 0,59 \text{ руб.} = 5\,451,60$ и $11\,646,60$ руб. (табл. 4.7).

В исследовании установлено, что применение в педиатрическом стационаре ЛФ меропенема для детей в дозировках 100 и 200 мг сократит материальные потери ЛП (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Материальные потери меропенема в детской дозировке 100 мг при назначении ребенку в дозе 10 мг/кг

Возраст	Вес, Кг	Разовая доза ЛП, мг	К-во флаконов, шт		ЛП, мг		МП на один прием ЛП, мг
			100 мг	200 мг	100 мг	200 мг	
3 месяца	6	60	1	-	100	-	40
6 месяцев	8	80	1	-	100	-	20
1 год	10	100	1	-	100	-	0
2 года	12	120	-	1	-	200	80
3 года	14	140	-	1	-	200	60
4 года	16	160	-	1	-	200	40
5 лет	18	180	-	1	-	200	20
6 лет	20	200	-	1	-	200	0

Расчеты показали, что при назначении ребенку меропенема в дозе 10 мг/кг в ЛФ для детей дозировкой 100 или 200 мг материальные потери составили *максимально* 80 мг на один прием (для ребенка двух лет). Следует отметить, что

при использовании дозировки 500 мг в аналогичной ситуации наблюдались бы потери в 5 раз больше (380 мг на прием).

В исследовании дополнительно были рассчитаны потери от неполного использования зарегистрированной упаковки меропенема при назначении ребенку дозы 20 мг/кг (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Материальные и финансовые потери меропенема в зарегистрированных дозировках при назначении ребенку в дозе 20 мг/кг

Возраст	Вес, кг	Разовая доза, мг	МП один прием, мг		ФП один прием, руб.		ФП курс, руб.	
			500 мг	1000 мг	500 мг	1000 мг	500 Мг	1000 мг
3 месяца	6	120	380	880	224,20	519,20	4708,20	10903,20
6 месяцев	8	160	340	840	200,60	495,60	4212,60	10407,60
1 год	10	200	300	800	177,00	472,00	3717,00	9912,00
2 года	12	240	260	760	153,40	448,40	3221,40	9416,40
3 года	14	280	220	720	129,80	424,80	2725,80	8920,80
4 года	16	320	180	680	106,20	401,20	2230,20	8425,20
5 лет	18	360	140	640	82,60	377,60	1734,60	7929,60
6 лет	20	400	100	600	59,00	354,00	1239,00	7434,00
7 лет	22	440	60	560	35,40	330,40	743,40	6938,40
8 лет	25	500		500		295,00		6195,00
9 лет	28	560		440		259,60		5451,60
10 лет	31	620		380		224,20		4708,20
11 лет	35	700		300		177,00		3717,00
12 лет	39	780		220		48,40		1016,40

При лечении детей возрастом от 7 до 12 лет также рационально назначение меропенема в ЛФ с дозировкой 500 мг. Однако для детей в возрасте до 7 лет уже необходимо производство ЛФ для детей в уменьшенных дозировках (табл. 4.10).

По результатам исследования предлагается производство ЛП «Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» в дозировках для детей 100 и 200 мг.

**Материальные потери меропенема в дозировке для детей 100 мг
при назначении ребенку в дозе 20 мг/кг**

Возраст	Вес, кг	Разовая доза, мг	К-во флаконов, шт		ЛП, мг		МП на один прием ЛП, мг
			100 мг	200 мг	100 мг	200 мг	
3 месяца	6	120	-	1	-	200	80
6 месяцев	8	160	-	1	-	200	40
1 год	10	200	-	1	-	200	0
2 года	12	240	1	1	100	200	60
3 года	14	280	1	1	100	200	20
4 года	16	320	-	2	-	400	80
5 лет	18	360	-	2	-	400	40
6 лет	20	400	-	2	-	400	0

4.4 Оценка полноты использования в детской анестезиологии упаковки лекарственного препарата для парентерального введения для неингаляционного наркоза

Анкетирование врачей-анестезиологов позволило выделить ЛП для парентерального введения для неингаляционного наркоза, имеющие сложности при дозировании в педиатрической практике. Организм ребенка имеет анатомические особенности сердечно-сосудистой и эндокринной систем, отличается строением органов дыхания, печени и почек. Кроме того, детский организм отличается от взрослого физиологическими процессами (обменными, психоневрологическими). Существует значительная разница в действии ЛП на организм ребенка по показателям чувствительности, скорости элиминации, токсичности. Сложности возникают и с выбором доз, так как у детей большая поверхность тела и более высокий уровень обменных процессов. Дозы ЛП для наркоза в детской анестезиологии практике подбирают в зависимости от массы тела и возраста ребенка [19, 108].

На фармацевтическом рынке отсутствуют ЛФ ЛП для неингаляционного наркоза для детей в уменьшенных объемах и концентрациях. Создание ЛФ для детей позволило бы минимизировать материальные и экономические потери ЛП [88].

В исследовании были рассчитаны дозы ЛП для парентерального введения с целью неингаляционной анестезии (фентанил, пропофол, кетамин, рокурония бромид) для детей до 7 лет (средняя масса тела ребенка определена в соответствии с данными ВОЗ [110]) и потери ЛП в первичной упаковке. Учитывали, что объемы раствора ЛП для парентерального введения от 0,22 мл возможно вводить с помощью инсулинового шприца [32].

Установлено, что при введении раствора фентанила в дозе 1 мкг/кг потери ЛП составляли от 75 до 89%, а в дозе 4 мкг/кг – от 12 до 56% от ампулы 2 мл (табл. 4.11). Для уменьшения потерь целесообразно производство ЛФ для детей - раствора фентанила для парентерального введения в уменьшенной концентрации 10 мкг/мл в инсулиновых флаконах объемом 1 мл [1,4].

Таблица 4.11

Потери фентанила при введении детям

Возраст ребенка, лет	Средняя масса ребенка, кг	Фентанил, раствор для в/в и в/м введения 50 мкг/мл в ампулах 2 мл					
		1 мкг/кг			4 мкг/кг		
		Расчетная доза, мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %	Расчетная доза, мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %
1	11	11	11	89	44	44	56
2	12	12	12	88	48	48	52
3	15	15	15	85	60	60	40
4	16	16	16	84	64	64	34
5	19	19	19	81	76	76	24
6	22	22	22	78	88	88	12
7	25	25	25	75	100	100	0

При введении раствора пропофола в дозе 2 мг/кг потери ЛП составляли от 75 до 89%, а в дозе 3 мг/кг – от 62,5 до 83,5% (табл. 4.12).

Потери пропофола при введении детям

Возраст ребенка, лет	Средняя масса ребенка, кг	Пропофол, эмульсия для в/в введения 10 мг/мл в ампулах 20 мл					
		2 мг/кг			3 мг/кг		
		Расчетная доза, Мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %	Расчетная доза, мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %
1	11	22	11	89	33	16,5	83,5
2	12	24	12	88	36	18,0	82,0
3	15	30	15	85	45	22,5	77,5
4	16	32	16	84	48	24,0	76,0
5	19	38	19	81	57	28,5	71,5
6	22	44	22	78	66	33,0	67,0
7	25	50	25	75	75	37,5	62,5

При введении раствора кетамина в дозе 0,5 мг/кг потери ЛП составляли от 87,5 до 94,5%, а в дозе 1 мг/кг – от 75 до 89% (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Потери кетамина при введении детям

Возраст ребенка, лет	Средняя масса ребенка, кг	Кетамин, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл в ампулах 2 мл					
		0,5 мг/кг			1 мг/кг		
		Расчетная доза, Мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %	Расчетная доза, мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %
1	11	5,5	5,5	94,5	11	11	89
2	12	6,0	6,0	94,0	12	12	88
3	15	7,5	7,5	92,5	15	15	85
4	16	8,0	8,0	92,0	16	16	84
5	19	9,5	9,5	90,5	19	19	81
6	22	11,0	11,0	89,0	22	22	78
7	25	12,5	12,5	87,5	25	25	75

При введении раствора рокурония бромид в дозе 0,3 мг/кг потери ЛП составляли от 92,5 до 96,7%, а в дозе 0,6 мг/кг – от 85 до 93,4% от содержимого первичной упаковки (табл. 4.14).

Потери рокурония бромида при введении детям

Возраст ребенка, лет	Средняя масса ребенка, кг	Рокурония бромид, раствор для в/в введения 10 мг/мл во флаконах 5 мл					
		0,3 мг/кг			0,6 мг/кг		
		Расчетная доза, мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %	Расчетная доза, мкг	Расход от ампулы, %	Потери от ампулы, %
1	11	3,3	3,3	96,7	6,6	6,6	93,4
2	12	3,6	3,6	96,4	7,2	7,2	92,8
3	15	4,5	4,5	95,5	9,0	9,0	91,0
4	16	4,8	4,8	95,2	9,6	9,6	90,4
5	19	5,7	5,7	94,3	11,4	11,4	88,6
6	22	6,6	6,6	93,4	13,2	13,2	86,8
7	25	7,5	7,5	92,5	15,0	15,0	85,0

Растворы ЛП для парентерального введения для наркоза выпускаются в ампулах и во флаконах, исключением являются фентанил и кетамин, которые производятся только в ампулах [35]. Исследования показали, что первичная упаковка «ампулы» ЛП для парентерального введения с целью неингаляционной анестезии не удовлетворяет потребностям врачей-анестезиологов при проведении общей анестезии детям [115].

По результатам проведенных исследований в Национальную фармацевтическую Палату направлены рекомендации для организаций-производителей лекарственных средств в отношении производства фентанила и кетамина для парентерального введения для детей в инсулиновых флаконах объемом 1 мл (приложение А).

В педиатрическом стационаре раствор ЛП для неингаляционного наркоза для парентерального введения из ампулы используется неоднократно и не в полном объеме, а излишки ЛП списываются и утилизируются комиссионно, что обуславливает дополнительные трудозатраты медицинского персонала. Промышленный выпуск ЛП для парентерального введения с целью неингаляционной анестезии во флаконах имеет преимущества по сравнению с ампулами. Во время операции нередко возникает необходимость

дополнительного введения ЛП для неингаляционного наркоза. Использование ЛП в ампулах нецелесообразно, т.к. вскрытая ампула используется неоднократно в течение операции, и это несет риски нарушения микробиологической чистоты ЛП. В связи с указанным целесообразно использование растворов ЛП для неингаляционной анестезии во флаконах (за исключением эмульсии пропофола) с применением фильтр-канюли аспирационной, обеспечивающей как стерильность раствора после вскрытия флакона, так и возможность неоднократного набора ЛП в шприц и полноту использования упаковки ЛП, подлежащего предметно-количественному учету.

При формировании заявки на ЛП для неингаляционной анестезии отделениями хирургического профиля в педиатрическом стационаре следует указывать в качестве первичной упаковки «флакон», соответствующая рекомендация направлена в ДРКБ.

Заключение по главе 4

Разработан алгоритм проведения расчетов материальных потерь фармацевтической субстанции и финансовых потерь вследствие неполного использования ЛП для парентерального введения в первичной упаковке, позволяющий обосновать дозировки для детей ЛП в ЛФ для парентерального введения. Для автоматизации вычислений разработан «Калькулятор расчета материальных потерь при применении зарегистрированных дозировок ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре» (приложение А).

Проведены расчеты и установлены значительные финансовые потери при лечении внебольничной пневмонии у детей до 5 лет ЛП «Амоксициллин + клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» 1200 и 600 мг, вследствие неполного использования упаковки ЛП. Финансовые потери на курс лечения ЛП Амоксициллин + клавулановая кислота 1200 мг составили порядка 756,00 руб. (79,05%) на 1 ребенка возрастом один год, а при терапии дозировкой 600 мг – 252,00 руб. (52,70% от стоимости ЛП на курс лечения).

Обоснована дозировка фармацевтических субстанций в ЛФ для детей «Амоксициллин+клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения»: 180 мг (150+30 мг) и 240 мг (200+40 мг).

Предложен промышленный выпуск ЛФ цефазолина «Порошок для приготовления раствора для инъекций» в дозировке 100 мг для детей. На примере фармакотерапии внебольничной пневмонии у ребенка возрастом один год показано, что материальные потери на один прием сокращаются в 13 раз в сравнении с использованием ЛП в дозировке 1000 мг, в 5 раз - при использовании дозировки 500 мг и в 2 раза - при использовании дозировки 250 мг.

Предложение о промышленном выпуске ЛФ для детей «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для инъекций» в дозировке 100 мг направлено на промышленное биотехнологическое предприятие ПАО «Биосинтез» (г. Пенза).

На основании расчета материальных и финансовых потерь обоснована целесообразность производства ЛП «Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» в дозировках для детей 100 и 200 мг – для лечения детей в возрасте до 7 лет. При применении ЛФ меропенема в дозировке для детей 100 мг на курс лечения одного ребенка в возрасте три месяца экономия составит соответственно 6 300 мг (13 флаконов по 500 мг) или 16 800 мг (17 флаконов по 1000 мг).

Выявлены проблемы дозирования ЛП для парентерального введения для неингаляционного наркоза, обусловленные необходимостью дробного введения ЛП и хранения вскрытой первичной упаковки (ампулы/флакона), а также частичным использованием ЛП. По результатам проведенных исследований рекомендовано производство ЛФ для детей фентанила для парентерального введения в уменьшенной концентрации 10 мкг/мл в инсулиновых флаконах объемом 1 мл.

По результатам исследования в медицинскую организацию ДРКБ направлена рекомендация о закупе растворов для инъекций кетамина и рокурония бромида с указанием вида первичной упаковки – «флакон».

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА РАСТВОРИТЕЛЕЙ И РАЗБАВИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Растворители и разбавители (код V07AB) широко используются в педиатрических стационарах, например, для разведения лиофилизированных порошков или при внутривенном струйном и капельном введении ЛП для парентерального введения [66].

В педиатрических стационарах при отсутствии ЛФ для детей используют ЛП парентерального применения в зарегистрированных дозировках. В данной ситуации так же широко применяются растворители и разбавители [203, 212].

При назначении в педиатрическом стационаре уменьшенных объемов растворов ЛП для парентерального введения возникают проблемы повторного использования вскрытых упаковок растворителей и разбавителей, хранение которых часто не регламентировано. Это создает риски при фармакотерапии детей. Существующая практика переупаковки во флаконы меньшего объема в условиях аптеки не решает проблему, так как риск обсеменения микроорганизмами остается, а повторная термическая стерилизация недопустима.

На основе изучения данных научной литературы [204, 231, 237] выявлена необходимость производства растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в первичных упаковках уменьшенных объемов для педиатрических стационаров.

С целью проведения анализа ассортимента растворителей на российском фармацевтическом рынке и в педиатрическом стационаре были изучены: данные ГРЛС, прайс-листы на ЛП, которые поставляют ЗАО НПК «Катрен», АО ЦВ «ПРОТЕК», ФК «Пульс», журналы отгрузки ЛП со склада ГУП «Таттехмедфарм» в ДРКБ (252 шт).

Растворители были рассмотрены в аспекте разнообразия видов упаковки, наличия уменьшенных объемов для применения в педиатрии.

5.1 Ассортимент растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения на фармацевтическом рынке

В исследовании был проведен анализ Инструкций по медицинскому применению ЛП для парентерального введения из списка ТОП-10 (табл. 3.3): порошков для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения цефтриаксон, цефуроксим, цефепим, цефоперазон+сульбактам, цефазолин; порошков для приготовления раствора для внутривенного введения меропенем, амоксициллин+клавулановая кислота. Для инфузионного введения указанных лиофилизированных порошков рекомендовано растворить их в воде для инъекций, 0,9%-ном растворе натрия хлорида или 5%-ном растворе декстрозы (глюкозы) для инфузий.

Согласно информации в инструкциях по медицинскому применению, большинство вышеуказанных ЛП для парентерального введения совместимо с раствором Рингера (калия хлорид+кальция хлорид+натрия хлорид), раствором Рингера лактата (калия хлорид+кальция хлорид+натрия хлорид+натрия лактат), растворами маннитола, 6-10% растворами гидроксиэтилкрахмала, 10% раствором декстрозы и с ее смесями: 5% раствор декстрозы + 0,02% раствор натрия гидрокарбоната; 5% раствор декстрозы + 0,9% раствор натрия хлорида; 5% раствор декстрозы + 0,225% раствор натрия хлорида; 5% раствор декстрозы + 0,15% раствор калия хлорида; 5% раствор декстрозы + 6% раствор декстрана [6]. Однако имеются исключения, например, цефтриаксон необходимо растворять в растворах для инфузий, не содержащих ионы кальция. Разведение в растворителях, содержащих кальций, таких как растворы Рингера и Рингера лактата (Хартмана) приводит к образованию преципитатов (осадков).

Раствор для инфузий цефоперазон+сульбактам с использованием раствора Рингера лактата готовят в два этапа: сначала используют воду для инъекций, а затем полученный раствор разводят раствором Рингера лактата. Для первоначального разведения раствор Рингера лактата не пригоден.

Раствор для инфузий амоксициллин+клавулановая кислота также готовится в два этапа, полученный раствор ЛП для парентерального введения нельзя

смешивать с растворами декстрозы, декстрана или натрия гидрокарбоната.

В инструкциях по применению указано, что при разведении ЛП для парентерального введения применяются стандартные правила асептики, а флаконы должны быть одноразового использования.

В исследовании ассортимента были рассмотрены следующие растворители и разбавители, представленные на отечественном фармацевтическом рынке: вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида, растворы Рингера и Рингера лактата и 5% раствор декстрозы. Установлено, что в ГРЛС зарегистрировано 131 ТН рассматриваемых в исследовании растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения (вода для инъекций – 33 ТН, 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий – 49 ТН, растворы Рингера и Рингера лактата – 18 ТН, 5% раствор глюкозы – 31 ТН) (рис. 5.1).

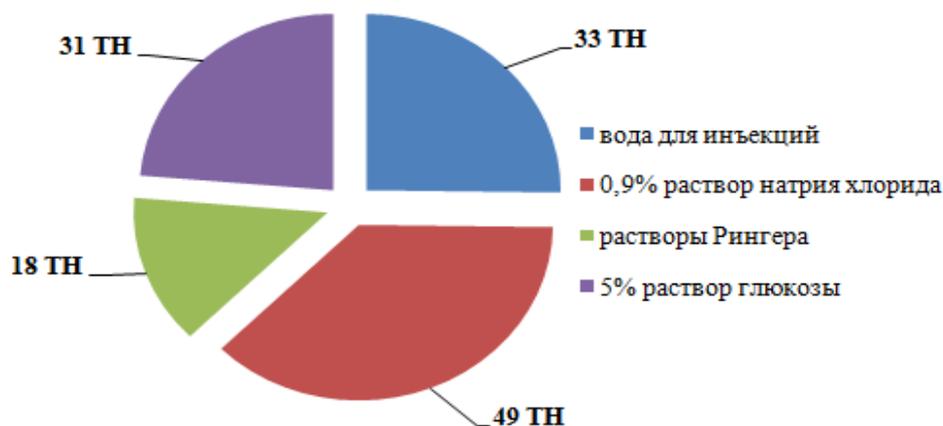


Рисунок 5.1 – Соотношение количества растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения по торговым наименованиям

Большинство растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения производится в России (рис. 5.2) и входит в состав Перечня ЖНВЛП [113]. Проведенный в исследовании анализ ГРЛС показал, что изучаемые растворители и разбавители ЛП для парентерального введения чаще производятся в ампулах, флаконах или бутылках и контейнерах или пакетах.

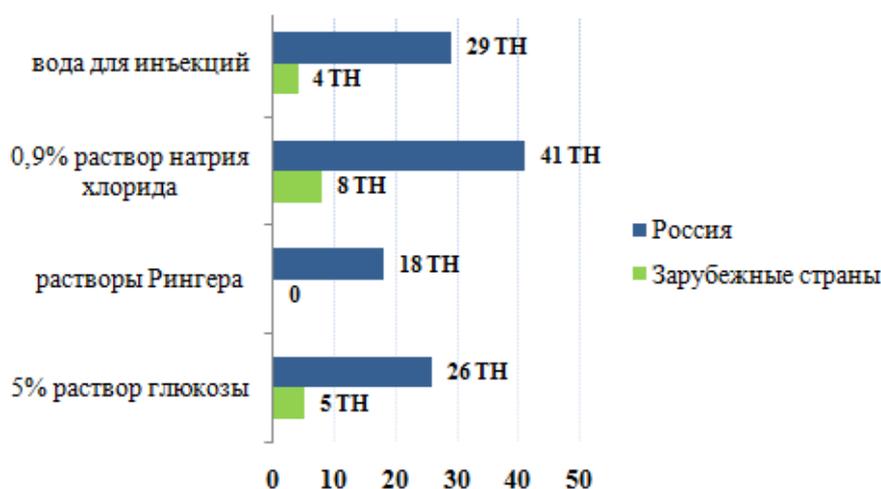


Рис. 5.2 – Распределение растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения (ТН) по странам производителям

Распределение производителей растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения по видам упаковки представлено на рисунке 5.3.

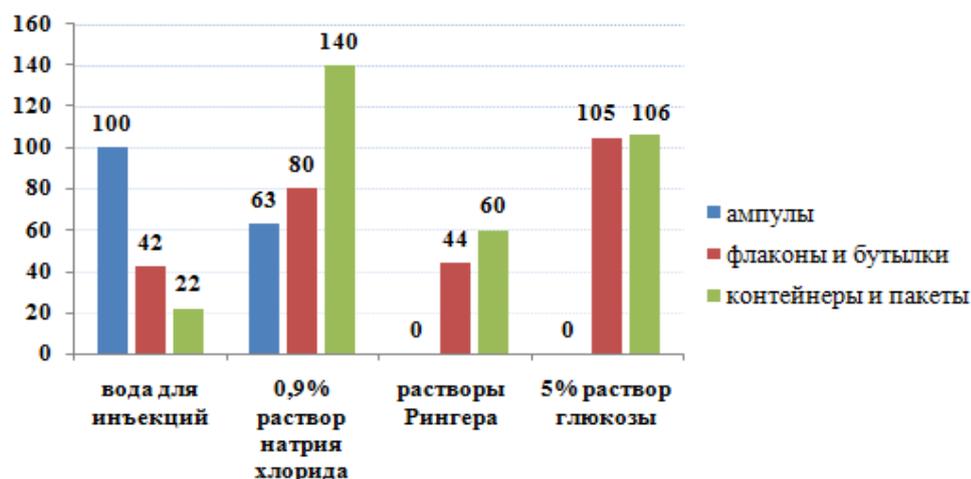


Рисунок 5.3 – Распределение количества производителей (ед) растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения по видам упаковки

Установлено, что большинство производителей выпускают воду для инъекций в ампулах (61%). Другие растворители и разбавители: 0,9% раствор натрия хлорида (49%), растворы Рингера (58%) и 5% раствор глюкозы (50%) производятся в контейнерах и пакетах. Следует отметить, что почти половина производителей выпускают 5% раствор глюкозы во флаконах и бутылках.

5.2 Ассортимент растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрическом стационаре

В исследовании был определен ассортимент растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения на основании анализа данных ГУП «Таттехмедфарм» [112] по лекарственному закупу многопрофильного стационара и требований-накладных отделений ДРКБ.

Анализ проводился с целью изучения реальной клинической практики использования растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения на примере крупнейшего детского стационара [41].

Установлено, что в отделениях ДРКБ для растворения ЛП для парентерального введения используются преимущественно 0,9% раствор натрия хлорида (45%) и вода для инъекций (40%). Применяется также 5% раствор глюкозы (11%) и растворы Рингера (4%).

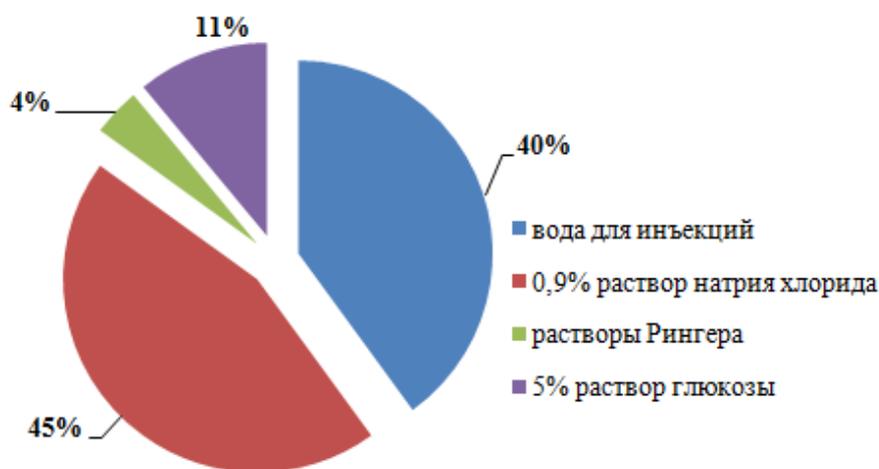


Рисунок 5.4 – Доли (%) растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в общей структуре ассортимента

Вода для инъекций выпускается в стеклянных или полимерных ампулах (буфусах) объемом от 0,7-20 мл; в стеклянных бутылках, закупоренных резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками или в полимерных флаконах объемом от 25-1000 мл; в контейнерах полимерных с одним или двумя портами объемом от 50-1000 мл.

Раствор натрия хлорида для инфузий 0,9% производится в стеклянных или полимерных ампулах объемом от 1-10 мл; в стеклянных бутылках или в полимерных флаконах объемом от 50-1000 мл; в контейнерах полимерных с одним или двумя портами и устройством для вливания или пакетах объемом от 50-2000 мл.

Раствор Рингера выпускается в стеклянных бутылках или в полимерных флаконах объемом от 100-1000 мл; в контейнерах полимерных для инфузионных растворов с двумя портами объемом от 50-1000 мл. Раствор Рингера лактата (Биеффе) упаковывается в пластиковые контейнеры «клиафлекс».

Раствор глюкозы для инфузий 5% производится в стеклянных бутылках или в полимерных флаконах объемом от 50-1000 мл; в контейнерах полимерных с двумя портами объемом от 50-5000 мл (приложение В, таблица В. 4).

В педиатрическом стационаре объемы растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения 50 мл и менее считаются оптимальными, что учитывалось в исследовании при проведении сравнительного анализа.

Проведен сравнительный анализ ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения, зарегистрированных в ГРЛС и поставленных в ДРКБ (таблица В. 1, приложение В).

Из данных, представленных в таблице, следует, что в ампулах объемом от 0,7-20 мл вода для инъекций в ГРЛС была представлена 100 производителями, но отделения ДРКБ для работы получали только объемы 2 и 5 мл. Педиатрический стационар не имел в ассортименте растворителей ЛП для парентерального введения воду для инъекций в бутылках или флаконах объемом от 2-50 мл от 15 производителей малых объемов; закупался только объем 500 мл. Вода для инъекций в полимерных контейнерах с одним или двумя портами объемом 50 мл выпускалась только одним производителем и в отделения ДРКБ не поступала.

Возможно, это объясняется небольшим количеством производителей лекарственных средств, выпускающих воду для инъекций в малых объемах. В ГРЛС всего 1–4 производителей лекарственных средств зарегистрировали воду для инъекций во флаконах объемом 10, 20, 25 и 50 мл. Невысокая стоимость

отечественных растворителей и разбавителей часто оборачивается их физической недоступностью, так как производителям лекарственных средств невыгодно производить дешевую продукцию [36].

Раствор натрия хлорида 0,9% - ый для инфузий - наиболее востребованный в педиатрическом стационаре разбавитель ЛП для парентерального введения [239].

Из таблицы В. 2 (приложение В) видно, что раствор натрия хлорида представлен в ГРЛС объемом по 10 мл в ампулах (16 производителей), по 50 мл в бутылках или флаконах (4 производителя), контейнерах или пакетах (5 производителей). Кроме ампул, объемы менее 50 мл в ГРЛС не зарегистрированы.

Изотонический раствор натрия хлорида, по данным FDA, зарегистрирован в США в первичных упаковках объемом 20, 25 и 30 мл [181], а в Великобритании [4] – объемом 20 мл.

Отделения ДРКБ для работы получали раствор натрия хлорида в ампулах по 10 мл, в бутылках или флаконах поступали объемы 100; 200; 250; 400; 500 мл, в контейнерах или пакетах - 100; 200; 500 и 1000 мл. Упаковки раствора объемом 50 мл в отделения ДРКБ не поступали. Отсутствие раствора натрия хлорида объемом 50 мл в педиатрическом стационаре, по-видимому, обусловлено отсутствием заявок на проведение закупки.

В исследовании (таблица В. 3 приложение В) установлено, что растворы Рингера представлены в ДРКБ в первичной упаковке бутылки, флаконы или контейнеры объемом 250 мл, хотя в ГРЛС имеются данные о регистрации раствора Рингера в полимерных контейнерах с двумя портами объемом 50 мл (2 производителя).

Из таблицы В. 4 (приложение В) видно, что 5% раствор глюкозы для инфузий представлен в ГРЛС объемом по 50 мл в бутылках или флаконах (4 производителя), контейнерах или пакетах (4 производителя). Необходимо отметить, что, по данным FDA, в США зарегистрированы формы выпуска раствора глюкозы 5% во флаконах по 25 мл [181].

В ассортиментном списке ДРКБ данный растворитель представлен объемами 200; 250 и 500 мл в бутылках или флаконах и по 100 мл в контейнерах или пакетах (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Уменьшенные для детей объемы растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения

Уменьшенные для детей объемы растворителей, мл			
№ п/п	за рубежом	в ГРЛС России	в ассортиментном списке ДРКБ
1	раствор натрия хлорида 0,9%		
	20, 25, 30	50	100
2	раствор глюкозы 5%		
	25	50	100
3	раствор Рингера		
	20	50	250

Таким образом, следует отметить достаточно широкий ассортимент объемов растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в ГРЛС, однако не производятся объемы для педиатрии менее 50 мл во флаконах. Большая часть растворителей выпускается в объеме 50 мл, но таких производителей недостаточно (1-4). В ассортиментном списке ДРКБ растворители объемом 50 мл отсутствуют. Данный факт обуславливает материальные потери при неполном использовании упаковки в детской практике или фармацевтические риски повторного использования вскрытой упаковки [164].

5.3 Определение показателей ассортимента растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения на фармацевтическом рынке

Неотъемлемой частью и важнейшим фактором обеспечения успешности фармакотерапии в педиатрическом стационаре является исследование ассортимента ЛП. Для оценки лекарственного ассортимента в медицинской организации используются разнообразные показатели [15, 83, 114]. Они отражают состав и соотношение товарных групп в товарном ассортименте стационара.

Одним из факторов оценки ассортимента ЛП является показатель глубины ассортимента (количество объемов одного вида растворителя ЛП для парентерального введения). Глубина ассортимента предоставляет стационарам выбор объемов растворителей с учетом особых предпочтений потребителей. Глубина ассортимента делится на действительную глубину, базовую и коэффициент глубины. Действительная глубина (Гд) ассортимента – это фактическое количество наименований ЛП, имеющих в наличии в стационаре. Базовая глубина (Гб) - это количество ТН ЛП, зарегистрированных в ГРЛС. Коэффициент глубины представляет собой отношение действительной глубины к базовой. Коэффициент позволяет определить, насколько ассортимент ЛП стационара соответствует ассортименту ГРЛС и насколько он глубок [83].

Коэффициент глубины ассортимента изучаемых растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в отношении объемов первичной упаковки $K_g = 18/176 = 0,102$ (формула 2.5, глава 2). Проведенные исследования показали, что в ДРКБ наблюдается неполный ассортимент растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения.

Таблица 5.2

**Количество вариантов предложений растворителей и разбавителей ЛП
в прайс-листах оптовых дистрибьюторов и в ДРКБ**

ТН	ГРЛС	Оптовые дистрибьюторы				К _г ассортимента на региональном фарм рынке	ДРКБ	К _г ассортимента в ДРКБ
		Кагрен	Протек	Пульс	Таттех медфарм			
Вода для инъекций	41	4	1	1	5	0,268	3	0,073
Раствор натрия хлорида 0,9%	59	7	1	4	10	0,373	9	0,153
Растворы Рингера и Рингера лактата	25	4	0	1	0	0,200	2	0,080
Раствор глюкозы 5%	51	4	0	0	5	0,176	4	0,078

С целью выяснения причин сложившейся ситуации был проведен анализ предложений на региональном фармацевтическом рынке Республики Татарстан по данным прайс-листов крупнейших оптовых дистрибьюторов (табл. 5.2).

Установлено, что на региональном фармацевтическом рынке имеется примерно вдвое больше предложений ТН растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения, чем в ДРКБ. Это создает возможность расширения ассортимента растворителей ЛП парентерального введения в педиатрическом стационаре.

По сравнению с ассортиментом растворителей и разбавителей ЛП, зарегистрированных в ГРЛС, региональный рынок насыщен на 1/3–1/5, что иллюстрируют макро-, мезо- и микроконтуры ассортимента, сформированные по результатам исследования (рис. 5.5).

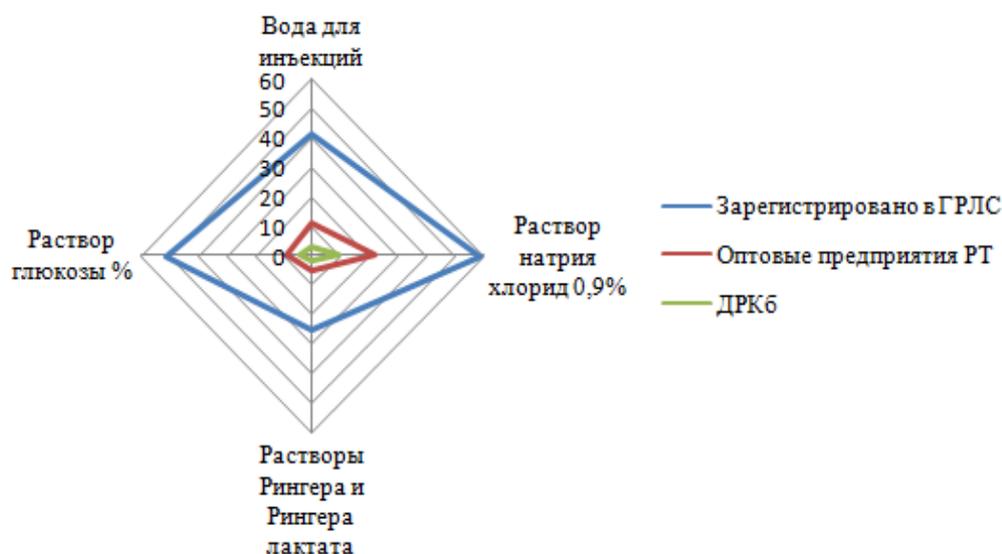


Рисунок 5.5 – Макро-, мезо- и микроконтуры рынка растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального введения

Таким образом, производители лекарственных средств выпускают не полный спектр объемов растворителей ЛП для парентерального введения, необходимых для педиатрических стационаров.

Медицинским организациям педиатрического профиля рекомендовано подавать заявку на закупку растворителей и разбавителей в объемах, позволяющих минимизировать материальные потери при использовании ЛП для

парентерального введения. Растворы натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в объеме 50 мл зарегистрированы 6 заводами-производителями, раствор Рингера одним производителем. Вода для инъекций представлена 5 производителями в объемах: 5, 10, 20, 25 и 50 мл (табл. 5.3).

Таблица 5.3

**Производители уменьшенных объемов растворителей,
зарегистрированных в ГРЛС**

Наименование	Завод-производитель	Объем, мл
Раствор натрия хлорида 0,9%	ООО ХФК МИР	50
	ООО Завод Медсинтез	50
	ООО ИСТ-ФАРМ	50
	ООО Фармсинтез-Тюмень	50
	ООО СтатусФарм	50
	ООО Гематек	50
Раствор глюкозы 5%	ООО ИСТ-ФАРМ	50
	ООО Завод Медсинтез	50
	ООО Фармсинтез-Тюмень	50
	ООО Мосфарм	50
	ООО ХФК МИР	50
	ООО ХФК Медполимер	50
Раствор Рингера	ООО Завод Медсинтез	50
Вода для инъекций	ОАО Фармстандарт-УфаВИТА	5, 8, 10
	Октафарма Фармацевтика Продуктионгес мБХ	10, 20
	АО ГЕНЕРИУМ	5, 10
	ООО ПРОМОМЕД РУС	10
	АО НПО Микроген	25, 50

Широта ассортимента характеризует количество видов и наименований товаров. Коэффициент широты ассортимента растворителей ЛП для парентерального введения рассчитывали, вычисляя отношение действительной широты (Шд) – это количество групп товаров, имеющих в ДРКБ к базовой широте (Шб) - количество групп, представленных в ГРЛС. Коэффициент широты ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в ДРКБ $K_{ш} = 4/4 = 1$ (в стационаре присутствуют все четыре ТН) (формула 2.6, глава 2).

Полнота ассортимента - это соответствие видов и количества ЛП в наличии с ассортиментом, который был предусмотрен для организации эффективной фармакотерапии в педиатрическом стационаре. Коэффициент полноты ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в ДРКБ $K_p = 3/3 = 1$ (в стационаре присутствуют все виды первичной упаковки данной группы растворителей) (формула 2.7, глава 2).

5.4 Изучение причин отсутствия на фармацевтическом рынке зарегистрированных малых объемов растворителей и разбавителей

В результате исследования (приложение В «Сравнительный анализ ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения, представленных в ГРЛС и педиатрическом стационаре») установлено, что в ГРЛС зарегистрированы необходимые для педиатрии растворители и разбавители в малых (50 мл и менее) объемах, однако данные объемы отсутствуют в прайс-листах оптовых поставщиков и не поставляются в ДРКБ.

Для выявления причин отсутствия на фармацевтическом рынке указанных объемов растворителей было проведено стандартизованное интервьюирование сотрудников организаций – производителей лекарственных средств ЛП посредством телефонных переговоров. Проводили коммуникацию с 10 отечественными организациями - производителями ЛП «Декстроза, раствор для инфузий 5%» - растворителя и разбавителя ЛП для парентерального введения.

Список респондентов отечественных производителей для интервьюирования был составлен на основе данных закупок ДРКБ в 2022 году.

В роли респондентов выступили продакт-менеджеры организаций – производителей ЛП (табл. 5.4).

Респондентам были заданы вопросы: Выпускаете ли вы раствор глюкозы 5% для инфузий объемом 50 мл и менее? Могли бы Вы выпускать уменьшенные объемы растворителей при наличии заявок от медицинских организаций?

**Результаты интервьюирования сотрудников организаций-производителей
лекарственного препарата «Глюкоза, раствор 5% для инфузий»**

№	Название	Город	Вопрос: Выпускаете ли вы раствор глюкозы 5% для инфузий объемом 50 мл и менее?	Вопрос: Могли бы Вы выпускать уменьшенные объемы растворителей при наличии заявок от медицинских организаций?
1	ООО ИСТ-ФАРМ	Уссурийск	выпускают, но данные объемы доступны только для реализации через аптечную сеть	готовы включить в план развития
2	ООО РосваФарм	Москва	не предоставляют данные	могли бы выпускать уменьшенные объемы
3	АО ПФК Обновление	Новосибирск	готовы проанализировать потребность	могли бы выпускать уменьшенные объемы
4	АО Фармасинтез	Тюмень	не предоставляют данные	не готовы выпускать уменьшенные объемы
5	ООО Завод Медсинтез	Новоуральск	выпускают, но данные объемы доступны только для реализации через аптечную сеть	готовы включить в план развития
6	ООО ХФК Медполимер	Санкт-петербург	выпускают объемы менее 50 мл	выпускают объемы менее 50 мл
7	ООО Дальхимфарм	Хабаровск	выпускают объемы менее 50 мл	выпускают объемы менее 50 мл
8	ООО ХФК МИР	Ставрополь	не предоставляют данные	могли бы выпускать уменьшенные объемы
9	ПАО Биосинтез	Пенза	выпускают, но данные объемы доступны только для реализации через аптечную сеть	готовы включить в план развития
10	ООО Солофарм	Санкт-Петербург	выпускают объемы менее 50 мл	выпускают объемы менее 50 мл

На вопрос: «Выпускаете ли вы раствор глюкозы 5% для инфузий объемом 50 мл и менее?» 30% респондентов ответили, что не могут предоставить данную информацию, 30% выпускают объемы менее 50 мл, 30% - выпускают маленькие объемы растворителей, но они доступны для заказа только в аптечном ритейле, 10% организаций-производителей ЛП готовы проанализировать потребность детских стационаров в уменьшенных объемах растворителей и разбавителей и в будущем обеспечить дистрибуцию.

Второй вопрос был направлен на возможность производства растворов для инфузий объемом менее 50 мл: «Могли бы Вы выпускать уменьшенные объемы растворителей при наличии заявок от медицинских организаций?». 60% респондентов ответили положительно, 30% - готовы включить данные разработки в план развития на следующий год, 10% в настоящее время не готовы к производству уменьшенных объемов растворов для инфузий (рис. 5.6).

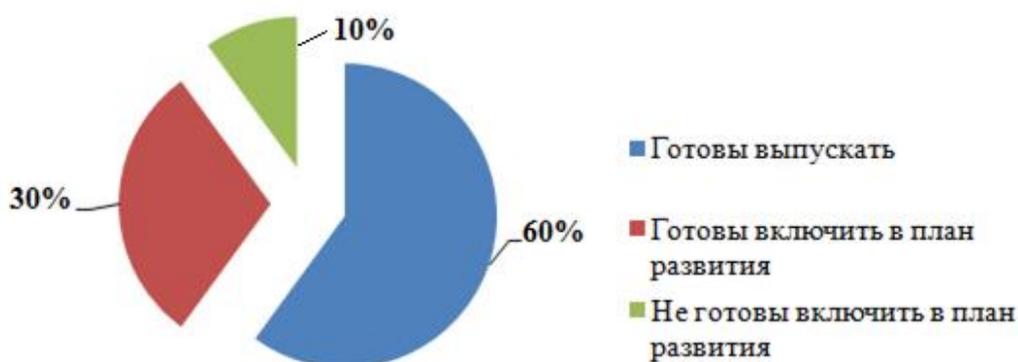


Рисунок 5.6 – Готовность производителей лекарственных средств к выпуску уменьшенных объемов растворов для инфузий

Проведенные исследования свидетельствуют о возможности выпуска растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в уменьшенных объемах для детей отечественными производителями лекарственных средств.

Составлено информационное письмо о необходимости производства растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения во флаконах объемом менее 50 мл и направлено в Национальную Фармацевтическую Палату для информирования организаций-производителей готовых лекарственных

средств. Предложение по промышленному выпуску ЛП «Глюкоза, 5% раствор для внутривенного введения» в объемах 20 и 30 мл во флаконах направлено на предприятие ПАО «Биосинтез» и включено в план перспективного развития (приложение А акт внедрения от 01.12.23 г.).

Для обеспечения выбора оптимальной ЛФ педиатрическим стационаром при составлении заявок на закупку ЛП разработаны «База данных ЛП для парентерального применения многопрофильного стационара», свидетельство о регистрации RU 2022620691 от 31.03.2022 г (приложение А) [156] и «База данных номенклатуры растворов для инъекций промышленного производства для применения в детском возрасте», свидетельство о регистрации RU 2022621725 от 14.07.2022 г. (приложение А) [157], которые используются в Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко при планировании бюджета на закупку ЛП (приложение А акт внедрения от 17.01.24 г.). Составлено и направлено в ДРКБ для составления заявок на закупку ЛП информационное письмо о наличии в ГРЛС растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения во флаконах объемом менее 50 мл, зарегистрированных в ГРЛС («Рекомендации по составлению заявки для закупки ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре» внедрены в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (приложение А акт внедрения от 04.04.2024).

Заключение по главе 5

Основной ассортимент растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения представлен ЛП: вода для инъекций, раствор натрия хлорида 0,9%-й, раствор глюкозы 5%-й, растворы Рингера и Рингера лактата. Высокая значимость данных ЛП для здравоохранения подтверждается включением их в Перечень ЖНВЛП. Все указанные ЛП выпускаются преимущественно отечественными производителями лекарственных средств.

В России не зарегистрированы и не производятся уменьшенные объемы для детей 10, 20, 30 мл растворов натрия хлорида 0,9%, глюкозы 5%, Рингера во

флаконах для внутривенного капельного введения. Полученные данные представляют интерес для производителей лекарственных средств и обуславливают перспективы расширения ассортимента данных растворителей.

Коэффициент глубины ассортимента изучаемых растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в отношении объемов первичной упаковки в педиатрическом стационаре составил 0,102. Это свидетельствует о необходимости учета медицинскими организациями возможностей фармацевтического рынка при составлении заявок на поставку ЛП.

В результате интервьюирования сотрудников организаций-производителей ЛП для парентерального введения установлено, что 60% производителей лекарственных средств могли бы выпускать уменьшенные объемы растворителей при наличии заявок от медицинских организаций, 30% - готовы включить данные разработки в план развития на следующий год.

По результатам исследования в Национальную Фармацевтическую Палату направлены предложения по производству растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения во флаконах объемом менее 50 мл для педиатрических стационаров.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РИСКОВ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Медицинские сестры принимают непосредственное участие в инъекционной фармакотерапии. В научной литературе представлены результаты изучения рисков выполнения сестринских манипуляций при инъекционной фармакотерапии в эпидемиологическом аспекте [126], в отношении соблюдения требований асептики [98, 194], с позиций корректности проведения процедуры (например, идентификации личности пациента) [221], соответствия назначению врача наименования ЛП, дозы, времени приема, скорости и пути введения [9, 77] и безопасности техники проведения инъекций (правильный выбор объема шприца и размера иглы, места инъекции, соблюдение методики выполнения манипуляции) [43, 86].

Источником риска нежелательных реакций организма пациента являются также последствия применения ЛП, которые могут быть обусловлены не только его фармакологическим действием [138] или генетически детерминированными особенностями метаболизма [174], но фармацевтическими факторами, такими как приготовление раствора для инъекций во флаконах перед введением, режим хранения раствора ЛП, маркировка упаковки и т.д. Дополнительным фактором риска при инъекционной фармакотерапии в педиатрии является необходимость в ряде случаев индивидуального дозирования объемов ЛП для парентерального введения [49].

Для обеспечения качества сестринских манипуляций в медицинских организациях разрабатываются стандартные операционные процедуры (СОП) [168], основой которых являются ГОСТы [34], клинические рекомендации [166], санитарно-эпидемиологические правила [121] и т.д., поэтому важно, чтобы в основополагающих нормативных документах были учтены риски возникновения опасных событий.

6.1 Идентификация фармацевтических рисков при парентеральном введении лекарственного препарата

Для выявления факторов, повышающих риск возникновения ошибок сестринского персонала при приготовлении, хранении и маркировке ЛП для парентерального введения, нами проведен анализ ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» (ТПМУИВ) [34], являющегося основополагающим регламентирующим документом по выполнению сестринских манипуляций [170].

В результате проведения логического анализа ГОСТ Р 52623.4-2015 в отношении сестринских манипуляций при парентеральном введении ЛП (подкожном, внутрикожном, внутримышечном и внутривенном) идентифицированы фармацевтические факторы, которые могут способствовать повышению рисков для пациентов и выявлены возможные причины развития опасных событий (табл. 6.1).

Введение холодного раствора ЛП. В настоящее время вопросы по надлежащему хранению ЛП регламентируются ОФС.1.1.0010 Хранение лекарственных средств (ГФ 15 <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia>). Для ЛП, требующих хранения в холодном месте (в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, не допуская замораживания) или в прохладном месте (при температуре от 8 до 15 °С), имеются фармацевтические холодильники (камеры, шкафы) с контролируемым температурным режимом [154].

Однако в ГОСТ Р 52623.4-2015, являющемся основой для разработки СОП в медицинских организациях, не указано требование необходимости подогрева раствора для парентерального введения, хранившегося в холодильнике (необходимость нагревания ампулы в воде отмечена лишь в требованиях к подкожному введению масляных растворов), а при описании условий выполнения ТПМУИВ в разделе «Материальные ресурсы» не указаны устройства для подогревания инъекционных растворов [34].

Фармацевтические риски инъекционного введения лекарственных препаратов

Манипуляция по ГОСТ Р 52623.4-2015	Источник риска	Причины опасных событий
Взять упаковку и проверить пригодность ЛП (прочитать наименование, дозу, срок годности на упаковке, определить по внешнему виду). Сверить назначения врача	Введение холодного раствора ЛП	Не указано требование подогрева раствора ЛП для парентерального введения при хранении в холодильнике и/или при наличии указания об использовании раствора для инфузий температуры 36–38 °С в инструкции ЛП. В разделе «Материальные ресурсы» не указаны устройства для подогревания инъекционных растворов
Набрать ЛП в шприц	Отклонение от требуемого объема ЛП – нарушение дозирования	Погрешности визуального определения объема.
Набор ЛП из флакона, закрытого алюминиевой крышкой. Прочитать на флаконе название ЛП, дозировку, срок годности. Отогнуть ... часть крышки флакона, прикрывающую резиновую пробку. Протереть резиновую пробку ... антисептическим раствором. Ввести иглу под углом 90° во флакон, перевернуть его вверх дном, слегка оттягивая поршень, набрать в шприц нужное количество ЛП	Неполное растворение порошка. Использование неподходящего растворителя. Взаимодействие ЛП в инфузионной смеси. Длительное хранение неиспользованного раствора ЛП во флаконе. Перепутывание ЛП	Не указан порядок разведения порошков во флаконах. Не указан порядок приготовления инфузионных смесей. Не указан порядок работы с неиспользованным раствором ЛП во флаконе
При вскрытии флакона необходимым условием является надпись на флаконе, сделанная медицинским работником с отметкой даты вскрытия и времени	Нерегламентированное хранение и повторное использование ЛП и инфузионных смесей.	Отсутствие на первичной упаковке (этикетке) ЛП места для отметок
Положить собранный шприц и стерильные шарики в стерильный лоток	Длительное хранение шприцев.	Нет указаний о немедленном использовании шприца с раствором ЛП

Следует также учесть, что использование растворов для инфузий температуры 36–38 °С при внутривенном капельном введении указано в инструкциях по медицинскому применению таких часто назначаемых ЛП, как 0,9% раствор натрия хлорида, «Ацесоль», «Дисоль», «Трисоль» [35] и т.д.

Охлажденные растворы для инъекций болезненны при введении и увеличивают вероятность местных осложнений. В литературе описано усиление местноанестезирующего действия подогретых до температуры тела местных анестетиков [228, 264]. При внутривенном капельном введении использование растворов для инфузий, термостатированных до температуры тела, способствует профилактике гипотермии и связанных с ней осложнений у пациента [28, 78].

Для подогревания растворов должны использоваться специальные устройства. Распространенная практика нагревания ампул или флаконов в горячей воде недопустима, так как не обеспечивает контроль температуры раствора и приводит к повреждению маркировки/этикетки на первичной упаковке ЛП. Следует отметить, что стандартом оснащения станции скорой медицинской помощи, отделения скорой медицинской помощи регламентировано использование контейнера термоизоляционного с автоматическим поддержанием температуры растворов для инфузий, и это требование необходимо отразить также в ГОСТе как необходимый компонент материального оснащения ТПМУИВ.

Набор ЛП в шприц.

Минимальный объем дозирования ЛП зависит от правильности выбора дозирующего устройства. В таких случаях в регистрационном досье ЛП описывают размер шприца и его градуировку, которые обеспечивают правильное введение [111]. Объемы инъекций зависят от возраста ребенка. Как правило, объемы внутримышечных инъекций не должны превышать 1 мл, для новорожденных детей необходимы меньшие объемы.

Набор ЛП в шприц является одним из основных источников риска в инъекционной фармакотерапии в педиатрии, так как индивидуальное дозирование

ЛП в зависимости от возраста и массы тела ребенка обуславливает неполное использование флакона/ампулы ЛП [49].

Отклонение от прописанного врачом объема ЛП – это нарушение дозирования ЛП. Поэтому важно отразить в ГОСТе порядок визуального определения объема ЛП в шприце: вертикальное положение шприца, уровень жидкости – на уровне глаз; для бесцветных жидкостей уровень устанавливают по нижнему мениску, для окрашенных – по верхнему. Кроме того, причиной нарушения дозирования может быть неверное определение медицинским персоналом цены деления шприца.

Jessurun J.G. и соавт. [254] установили методом замаскированного наблюдения, что 59,8% (367 из 614 смесей) растворов ЛП для парентерального введения были приготовлены сестринским персоналом с ошибкой. Наиболее распространенными ошибками были неправильная техника приготовления (n=257) и неправильный объем инфузионной жидкости (n=107). Около 59 ошибок медсестер (11,1%) были потенциально опасными. Поскольку эти ошибки не могут быть обнаружены существующими методами контроля, основным фактором их предупреждения является обучение персонала [49].

Смешение ЛП во флаконе. Описание манипуляции «Набор ЛП из флакона» в ГОСТ Р 52623.4-2015 отражает только набор жидкой ЛФ. Однако многие ЛП (например, антибиотики) выпускаются в виде лиофилизированных порошков, поэтому необходимо сначала вскрыть ампулу с растворителем, набрать в шприц растворитель, проколоть резиновую пробку флакона, добавить растворитель, убедиться в растворении порошка и только после этого набрать в шприц нужное количество ЛП. Неполное растворение порошка и неподходящий растворитель являются источниками потенциальных рисков. Перед набором в шприц растворителя медицинскому работнику следует прочитать инструкцию по медицинскому применению ЛП, чтобы убедиться в правильном использовании растворителя.

Источником риска является использование растворителя во флаконах (воды для инъекций, раствора натрия хлорида 0,9% и т.д.) для нескольких инъекций, что является обычной практикой в процедурных кабинетах.

Согласно санитарным правилам и нормам СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», на этикетках многодозовых флаконов должны быть указаны дата и время вскрытия, а содержимое таких флаконов необходимо использовать не более 6 часов с момента вскрытия, если иное не предусмотрено инструкцией к ЛП. Однако, хранение растворов ЛП во флаконах, например, в течение смены может привести к микробному обсеменению ЛП, снижению активности антимикробных средств и к местным осложнениям инъекционной фармакотерапии [184].

Является проблемой приготовление медицинским персоналом смесей ЛП для инфузий – не только в аспекте возможных несовместимостей ЛП (фармацевтических и фармакологических) [254], но и в отношении невозможности контроля как смешанных объемов, так и введенной дозы. Существующие методы контроля не позволяют обнаружить ошибку медицинского персонала в случае перепутывания ЛП или дозы.

Маркировка вскрытых флаконов. ГОСТ Р 52623.4-2015 обязывает медицинского работника отмечать на флаконе с ЛП дату и время вскрытия, однако не указывает, как реализовать это требование, поскольку на первичной упаковке ЛП не предусмотрена возможность нанесения дополнительной информации. В методических материалах Всемирной организации здравоохранения по безопасности инъекций [76] рекомендуется прикреплять на флаконы «наклейку» с указанием даты и времени первого прокола флакона, фамилии и имени (ФИО) и подписи медицинского работника. Для инфузионных смесей дополнительно рекомендуется указывать вид и объем растворителя, окончательную концентрацию, дату и время окончания срока годности.

Представляется целесообразным регламентировать в ГОСТ и внедрить в практику медицинских организаций оформление в процедурных кабинетах флаконов смесей ЛП для инфузий наклеивающимися этикетками с указанием:

ФИО пациента, наименования и количества ЛП, добавленных во флакон, времени приготовления раствора для инфузий, ФИО и подписи медицинского работника.

Такая мера позволит предотвратить пирогенные реакции [121], проконтролировать дозировку ЛП и своевременное его введение, а также послужит обеспечением права пациента на получение информации о фармакотерапии его заболевания.

Хранение шприца/капельницы с ЛП до введения пациенту. ГОСТ Р 52623.4-2015 не акцентирует внимание на необходимости немедленного использования собранного шприца или капельницы («положить собранный шприц и стерильные шарики в стерильный лоток», «доставить в палату ... штатив с капельницей»).

В случае заполнения шприцев или флаконов для капельниц на несколько пациентов возникают риски нарушения стабильности и микробной чистоты ЛП при хранении, а также возрастает опасность перепутывания ЛП [259], поэтому необходимо дополнить ГОСТ указанием немедленного использования устройства для инъекционного введения ЛП.

6.2 Оценка фармацевтических рисков при парентеральном введении лекарственных препаратов

Для теоретической оценки риска были сформулированы критерии вероятности возникновения (табл. 6.2) и обнаружения опасных событий (табл. 6.3) [55], а также возможной степени тяжести последствий для пациента (табл. 6.4).

Таблица 6.2

Шкалирование вероятности возникновения опасных событий

Значение P ₁ , балл	Вероятность	Описание
1	Событие маловероятно	Опасность не наблюдалась, но может возникнуть
2	Умеренная	Опасность присутствует периодически
3	Высокая	Опасность присутствует постоянно

Таблица 6.3

Шкалирование вероятности обнаружения опасных событий

Значение P ₂ , балл	Вероятность	Описание
1	Высокая	Существуют надежные методы контроля
2	Значительная	Существующий контроль, как правило, обнаруживает риск
3	Низкая	Опасность не предусмотрена действующими методами контроля

Таблица 6.4

Шкалирование степени тяжести последствий опасных событий для пациента

Значение S, балл	Последствия воздействия опасности
1	Болезненность инъекции, локальные постинъекционные осложнения, гипотермия
2	Неэффективность фармакотерапии, нарушение дозы, пирогенные реакции
3	Серьезные нежелательные реакции

В исследовании использовали метод «Анализа видов и последствий отказов» (Failure Modes and Effects Analysis) [55, 77]. Для оценки уровня риска опасного события использованы эмпирически выбранные критерии: низкий – 1–6 баллов, средний – 7–12 баллов, высокий – 13–27 баллов. Результаты оценки уровня и ранжирования рисков представлены в таблице 6.5.

Высокий уровень рисков опасных событий инъекционной фармакотерапии детей имеют манипуляции: смешивание ЛП в флаконе и хранение раствора ЛП в шприце/капельнице до введения пациенту. Увеличивает риск невозможность контроля манипуляции действующими методами.

Безусловно, ни один из выявленных рисков опасных событий нельзя считать допустимым, и мероприятия по их предупреждению должны найти отражение в нормативных документах.

**Ранжирование фармацевтических рисков
опасных событий инъекционной фармакотерапии у детей**

Наименование риска	P_1 , балл	P_2 , балл	S , балл	R , балл	Ранг риска	Уровень риска
Смешивание ЛП во флаконе	3	3	3	27	1	В
Хранение раствора ЛП в шприце или капельнице до введения пациенту	2	3	3	18	2	В
Набор ЛП в шприц	3	2	2	12	3	С
Введение холодного раствора ЛП	2	3	1	6	4	Н

Примечание. В – высокий, С – средний, Н – низкий.

6.3 Разработка предупреждающих мероприятий по профилактике фармацевтических рисков

Приказ Минздрава России № 785н от 31.07.2020 «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [152] среди мероприятий по организации безопасного применения ЛП указывает необходимость контроля письменных назначений ЛП, однако не уделяет внимание аспектам сестринской деятельности при выполнении врачебных назначений в обеспечении качества фармакотерапии, в том числе контролю за выполнением ТПМУИВ.

Для профилактики фармацевтических рисков был разработан и направлен в Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) комплекс предложений по внесению изменений в ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» [34].

Предложено в п. 5 «Материальные ресурсы» в разделы: Технология подкожного введения лекарственных средств, Технология внутримышечного введения лекарственных средств, Технология внутривенного введения

лекарственных средств в перечень оснащения добавить - «устройства для подогревания инъекционных растворов (устройство для подогрева жидкостей и лекарственных растворов, используемых при инфузионной терапии)».

Пункт 6 «Характеристика методики выполнения простой медицинской услуги» в разделы: Алгоритм выполнения подкожного введения ЛП, Алгоритм выполнения внутримышечного введения ЛП, Алгоритм выполнения внутривенного введения ЛП дополнить манипуляцией - «прочитать инструкцию по медицинскому применению».

Пункт 7 «Дополнительные сведения об особенностях выполнения методики» дополнить манипуляцией - «при вскрытии флакона необходимым условием является надпись на флаконе, сделанная медицинским работником с отметкой даты и времени вскрытия и ФИО пациента».

Инструкцию «Положить собранный шприц и стерильные шарики в стерильный лоток» дополнить указанием: «немедленно» (немедленно положить собранный шприц и стерильные шарики в стерильный лоток).

Большую роль в предупреждении опасных событий играет вовлечение сестринского персонала в процесс анализа ошибок фармакотерапии. Медицинские сестры неохотно сообщают об ошибках, особенно в случае их неочевидности и должны получать поддержку при выявлении опасных событий [244, 259]. Представляется целесообразным привлечение фармацевтических специалистов к внутрипроизводственному обучению медицинских сестер вопросам надлежащего дозирования растворов для инъекций детям, фармацевтического взаимодействия ЛП в инфузионных смесях, хранения ЛП и предотвращения их пирогенности и т.п.

Для обучения сестринского персонала в системе непрерывного медицинского образования была разработана дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Обеспечение фармацевтического порядка при инъекционной фармакотерапии» (S0015441-2024).

Программа повышения квалификации направлена на совершенствование профессиональных компетенций специалистов среднего звена по специальности

34.02.01 Сестринское дело и основывалась на реализации профессиональных компетенций ФГОС среднего профессионального образования [153]: ПК 1.3. Обеспечивать внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности; ПК 4.2. Выполнять медицинские манипуляции при оказании медицинской помощи пациенту.

Программа состоит из 2-х модулей. Учебный модуль 1 «Обращение лекарственных средств в стационаре» направлен на совершенствование знаний о приемке растворов для парентерального введения в аптеке и практических навыков по обеспечению надлежащего хранения ЛП для парентерального введения в отделениях стационара.

При освоении учебного модуля 2 «Профилактика фармацевтических рисков в отделении» медицинские сестры совершенствуют умения по визуальному определению объема ЛП при наборе в шприц, приготовлению и маркировке растворов для парентерального введения и практические навыки по обеспечению температурного режима при инъекционном введении ЛП.

Понимание сестринским персоналом источников фармацевтических рисков, причин и последствий опасных событий при инъекционном введении ЛП, отражение данных рисков в нормативных документах различного уровня, систематический контроль в отношении предотвращения опасных событий, в том числе методом наблюдения, будет способствовать уменьшению вероятности ошибок инъекционной фармакотерапии.

Заключение по главе 6

В результате анализа ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» установлены фармацевтические риски, причины и источники опасных событий, способствующие ошибкам медицинских сестер при парентеральном введении ЛП детям: не указан порядок смешения ЛП во флаконе и контроль за выбором растворителя при растворении лиофилизированных порошков, не указан порядок приготовления смесей для инфузий, не описана процедура маркировки вскрытых

флаконов, не отмечена недопустимость хранения шприцев/капельниц с ЛП до введения пациенту, не отмечена необходимость подогрева раствора для инъекций ЛП при хранении в холодильнике или при наличии указания в инструкции по медицинскому применению об использовании раствора для инфузий температуры 36–38 °С. При описании материальных ресурсов не указаны устройства для подогревания растворов для инъекций, не описан порядок визуального определения объема раствора в шприце при индивидуальном дозировании ЛП детям.

Оценка рисков методом FMEA выявила, что наибольшую опасность представляют манипуляции смешения ЛП во флаконе и хранения шприца/капельницы до введения пациенту.

Для повышения безопасности инъекционной фармакотерапии необходимо совершенствование действующего ГОСТа в отношении установленных причин опасных событий: разработка инструкции по визуальному определению объема раствора в шприце, разработка инструкции по приготовлению, хранению и маркировке инфузионных смесей в медицинских организациях, указание устройств для подогревания растворов для инъекций в качестве необходимого материального ресурса для инъекционной фармакотерапии. Разработана дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Обеспечение фармацевтического порядка при инъекционной фармакотерапии» для системы непрерывного медицинского образования специалистов среднего звена по специальности «Сестринское дело» (S0015441-2-24).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. В результате анализа отечественной и зарубежной научной литературы, данных Государственного реестра лекарственных средств России выявлена проблема фармакотерапии в педиатрии, обусловленная отсутствием на фармацевтическом рынке дозировок для детей ЛП для парентерального введения.

2. Разработан организационно-методический подход к оптимизации лекарственного обеспечения педиатрического стационара ЛП для парентерального введения, включающий поэтапное проведение комплекса исследований по изучению современного состояния фармацевтического рынка ЛП для парентерального введения в дозировках для детей, проблем дозирования ЛП для парентерального введения в реальной клинической практике педиатрического стационара, разработку алгоритма обоснования для производства специальных дозировок для детей ЛП для парентерального введения и его использование для формирования ассортиментного перечня ЛП для промышленного производства, выявление фармацевтических факторов риска при инъекционном введении ЛП сестринским персоналом и разработку мер по их профилактике.

3. На основании анкетирования медицинских работников раскрыты медицинские, фармацевтические и экономические аспекты проблемы неполного использования содержимого упаковки ЛП для парентерального введения в педиатрическом стационаре. Около 82% врачей не принимали при назначении во внимание полноту использования упаковки ЛП для парентерального введения, 58% назначали детям ЛП в дозировке $\frac{1}{2}$ объема флакона, 24% назначали другую часть ЛП. Выявлены проблемы дозирования ЛП для парентерального введения для неингаляционного наркоза, обусловленные необходимостью дробного введения ЛП при проведении общей анестезии и повторного использования первичной упаковки (ампулы/флакона) во время операции, а также частичным использованием ЛП.

4. Анализ ассортимента ЛП для парентерального введения в ДРКБ показал, что 12 АТХ-групп ЛП представлены растворами для инъекций и инфузий (46,98%), лиофилизатами и порошками для приготовления раствора (24,71%), растворами для инъекций в ампулах (10,16%). Наиболеекупаемыми (по числу упаковок) были ЛП цефтриаксон - 10,3% (из групп антибиотиков), изотонический раствор натрия хлорида - 23,7%, вода для инъекций - 7% (плазмозамещающие и растворители). Лидеры закупок в ассортиментном списке ДРКБ представлены в зарегистрированных «взрослых» дозировках и объемах.

5. Разработан алгоритм проведения расчетов материальных потерь фармацевтической субстанции и финансовых потерь вследствие неполного использования ЛП для парентерального введения в первичной упаковке, на основании которого обоснованы дозировки для производства ЛП для парентерального введения для детей: «Амоксициллин + клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» 180 мг (150+30) и 240 мг (200+40), «Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения» 100 и 200 мг, «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для инъекций» в дозировке 100 мг. Предложено производство ЛФ для детей «Фентанил, раствор для инъекций» в уменьшенной концентрации 10 мкг/мл во флаконах объемом 1 мл.

6. Установлено, что в педиатрическом стационаре не в полной мере используется ассортимент растворителей и разбавителей ЛП для парентерального введения в отношении объемов первичной упаковки (коэффициент глубины ассортимента 0,102). В Государственном реестре лекарственных средств России не зарегистрированы уменьшенные объемы (10–30 мл) растворов натрия хлорида 0,9%, глюкозы 5%, Рингера во флаконах для внутривенного капельного введения, что обуславливает перспективы расширения ассортимента форм выпуска данных растворителей; отечественные производители лекарственных средств готовы обеспечить их производство при наличии заявок от медицинских организаций.

7. В результате анализа ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» установлены

фармацевтические риски, причины и источники опасных событий, способствующие ошибкам медицинских сестер при парентеральном введении ЛП детям: не указан порядок смешения ЛП во флаконе и контроль за выбором растворителя при растворении лиофилизированных порошков, не указан порядок приготовления инфузионных смесей, не описана процедура маркировки вскрытых флаконов, не отмечена недопустимость хранения шприцев/капельниц с ЛП до введения пациенту, не отмечена необходимость подогрева раствора для инъекций при хранении в холодильнике или при наличии указания в инструкции по медицинскому применению об использовании раствора для инфузий температуры 36–38 °С. Предложены изменения в действующий ГОСТ по устранению причин опасных событий.

Практические рекомендации. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы производителями лекарственных средств - при планировании фармацевтической разработки и формировании ассортимента ЛП для парентерального введения; органами управления здравоохранением и фармацевтической деятельностью, медицинскими и аптечными организациями – при формировании заявок на лекарственное обеспечение педиатрических стационаров; медицинскими организациями, аптеками как структурными подразделениями медицинских организаций – при организации работы по обращению ЛП в стационаре и контроле медицинских манипуляций по парентеральному введению ЛП; в учебном процессе образовательных организаций медицинского и фармацевтического профиля.

Перспективы дальнейшей разработки темы: фармацевтическая разработка ЛП для парентерального введения для детей в уменьшенных дозировках.

Список сокращений

АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВП – внебольничная пневмония

ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» - Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

ГРЛС - Государственный реестр лекарственных средств

ГУП «Таттехмедфарм» – Государственное унитарное предприятие «Медицинская техника и фармация Татарстана»

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ЛП – лекарственный препарат

ЛФ – лекарственная форма

МЗ – Министерство здравоохранения

МНН – международное непатентованное наименование

РТ – Республика Татарстан

РФ – Российская Федерация

ТН – торговое наименование

ФТГ – фармакотерапевтическая группа

Список литературы

1. Абдуллина, Ю.А. Оптимизация состава инъекционного раствора фентанила для педиатрии / Ю.А. Абдуллина // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № S. – С. 9.
2. Абдуллина, Ю.А. Изучение проблем дозирования инъекционных лекарственных препаратов для общей анестезии при хирургических вмешательствах у детей / Ю.А. Абдуллина, С.Н. Егорова // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 5–14.
3. Абдуллина, Ю.А. Калькулятор расчета потерь инъекционного лекарственного препарата – основа оптимизации лекарственного обеспечения медицинской организации / Ю.А. Абдуллина, М.В. Лебедев // Kazan Digital Week-2022 : материалы международного форума. – Научный центр безопасности жизнедеятельности. – 2022. – С. 392–397.
4. Абдуллина, Ю. А. Разработка номенклатуры детских дозировок наркотических лекарственных средств для парентерального введения / Ю. А. Абдуллина // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № S. – С. 9-10.
5. Аккорси, Р. Улучшенный режим дозирования в детской ПЭТ / Р. Аккорси, Дж. С. Карп, С. Сурти // Джей Нукл Мед. – 2010. – № 51 (2). – С. 293–300.
6. Анализ ассортимента растворителей и разбавителей инъекционных растворов для педиатрической практики / Ю.А. Абдуллина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 14–22.
7. Анализ российского рынка антибактериальных препаратов для педиатрии / И.А. Наркевич [и др.] // Ремедиум. – 2019. – № 10. – С. 52–57.
8. Асланянц, С.К. Анализ структуры номенклатуры детских лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации / С.К. Асланянц, В.Л. Аджиенко, В.В. Кулик // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1 (57) – С. 22–24.
9. Бакрадзе, М.Д. Госпитализация и амбулаторное лечение детей: преимущества и риски / М.Д. Бакрадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 4. – С. 26–31.

10. Баранов, А.А. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А.А. Баранова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
11. Баранов, А.А. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – № 19 (2). – С. 96–106.
12. Баранов, А.А. Фармакотерапия в педиатрии / А.А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 1. – С. 6–10.
13. Безопасность применения лекарственных средств у детей – данные международного мониторинга за 50 лет / Б.К. Романов [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – № 7 (2). – С. 57–64.
14. Белобородова, Н.В. Ступенчатая терапия: перспективный антибактериальный режим в педиатрии / Н.В. Белобородова, В.А. Прошин, Л.А. Куликова // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 1–3.
15. Белоусов, Е.А. Формирование рационального ассортимента лекарственных препаратов, обладающих адаптогенной активностью / Е.А. Белоусов, О.В. Белоусова, Д.С. Марцева // Актуальные проблемы медицины. – 2016. – № 19 (240). – С. 125–130.
16. Бессараб, Н.С. Право на лекарственную помощь и лекарственное обеспечение / Н.С. Бессараб // Известия Тульского государственного университета. Экономические и юридические науки. – 2019. – № 2. – С. 90–94.
17. Биличенко, Т.Н. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 22–26.
18. Бобровская, М.А. Младенческая смертность в России / М.А. Бобровская // Экономика и социум. – 2019. – № 5 (60). – С. 410–417.
19. Богданова, Е.А. Медико-социальные аспекты здоровья детей / Е.А. Богданова // Вестник ИКИАТ. – 2008. – № 1 (16). – С. 111–115.
20. Британский национальный формуляр для детей (British National Formulary

for Children) / BMJ Group, Pharmaceutical Press, RCPCH Publications. – Лондон, 2018. – 1140 с.

21. Булыгина, О.В. Методические основы экспериментальных исследований функционирования инфузионных насосов в медицине / О.В. Булыгина // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2015. – Т. 2, № 9 (74). – С. 36–41.

22. Бурлакова, А.А. Детский травматизм / А.А. Бурлакова, Н.В. Ваньков // Инновационные научные исследования в современном мире : материалы VI международной научно-практической конференции. – Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера. – 2021. – С. 261–267.

23. Валиуллина, С.А. Детская республиканская клиническая больница – 40-летний путь в истории детского здравоохранения Татарстана / С.А. Валиуллина, Л.А. Доронина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 3. – С. 468–475.

24. Ванюшина, И.Н. Математическое моделирование дозирования лекарственных средств в педиатрической практике / И.Н. Ванюшина // Международный школьный научный вестник. – 2017. – № 1 – С. 56–63.

25. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство / Геппе Н.А. [и др.] – Москва : МедКом-Про, 2020. – 80 с.

26. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии / А.Б. Малахов [и др.] // Практическая пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 18–26.

27. Возрастные особенности как основа формирования запасов медицинского имущества, используемых для оказания медицинской помощи детям, пострадавшим в условиях чрезвычайных ситуаций / Г.Я. Ибрагимова [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5 (6). – С. 179–182.

28. Ворончихин, С.Г. Установка для подогрева растворов в трансфузионно-инфузионной терапии / С.Г. Ворончихин, М.А. Туев // Медицинская техника. – 2022. – № 2. – С. 7–10.

29. Всемирная организация здравоохранения. Примерный перечень основных

лекарственных средств для детей. 8-й перечень, 2021 г. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. – 2022. – 57 с. – Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo> (дата обращения 19.04.2023).

30. Гаджикеримов, Г.Э. Основные тенденции заболеваемости детей от рождения до 14 лет в Российской Федерации / Г.Э. Гаджикеримов, К.М. Аль-Зрер // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 396.

31. Галанцева, А.С. Анализ ассортимента противовирусных препаратов в аптечной организации г. Якутска / А.С. Галанцева, И.Ш. Малогулова, И.В. Амелина // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Медицинские науки. – 2018. – № 2 (11). – С. 50–54.

32. ГОСТ ISO 8537–2011. Шприцы инъекционные однократного применения стерильные с иглой или без иглы для инсулина. Технические требования и методы испытаний : межгосударственный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1360-ст : введен впервые : дата введения 2013-01-01 / разработан ВНИИНМАШ. – Москва : Стандартинформ, 2013. – 6 с. – Текст : непосредственный.

33. ГОСТ Р 27.303–2021. Надежность в технике. Анализ видов и последствий отказов : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 сентября 2021 г. № 987-ст : введен впервые : дата введения 2022-01-01 / разработан ЗАО «НИЦ КД. – Москва : Стандартинформ, 2021. – 66 с. – Текст : непосредственный.

34. ГОСТ Р 52623.4–2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 марта 2015 г. №200-ст : введен

впервые : дата введения 2016-03-01 : дата актуализации 01.01.2021 / разработан Межрегиональной общественной организацией «Общество фармакоэкономических исследований». – Москва : Стандартинформ, 2015. – 16 с. – Текст : непосредственный.

35. Государственный Реестр лекарственных средств. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_119873/ (дата обращения 15.03.2024).

36. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcen/visual> (дата обращения 15.03.2023).

37. Григорьев, К.И. К вопросу об эффективности и безопасности назначения фармакологических средств в педиатрической практике / К.И. Григорьев, ЛА. Харитоновна // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 1 (197). – С. 5–13.

38. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины : пер. с английского / под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова. – 3-е изд. – ГЭОТАР Медиа, 2008. – 130 с.

39. Гуцыкова, С.В. Метод экспертных оценок. Теория и практика / С.В. Гуцыкова. – Москва : Институт психологии РАН, 2011. – 170 с.

40. Девляшова, О.Ф. Научное обоснование медико-организационных мероприятий по совершенствованию экспертизы качества медицинской помощи в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.02.03 / Девляшова Олеся Федоровна ; науч. рук. В.И. Сабанов ; ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России. – Волгоград, 2019. – 24 с.

41. Детская республиканская клиническая больница // ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ» : сайт. – URL: <https://www.drkbmzrt.ru/> (дата публикации 15.03.2024). – Режим доступа: свободный.

42. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. / Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12 (4). – С. 329–341.
43. Доронина, В.Н. Осложнения при инъекционном введении лекарственных средств / В.Н. Доронина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – № 5 (6). – С. 964–966.
44. Доскин, В.А. Анализ современных проблем клинической фармакологии и фармакотерапии в педиатрии / В.А. Доскин, А.М. Запруднов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 3. – С. 5–11.
45. Достовалова, Л.В. Роль современного перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в лекарственном обеспечении населения и системы здравоохранения / Л.В. Достовалова, Н.П. Фирсенко, Е.И. Чикаренко // Университетская медицина Урала. – 2018. – Т. 4, № 1 (12). – С. 33–35.
46. Дремова, Н.Б. Методические подходы к исследованию потребительских свойств лекарственных средств / Н.Б. Дремова, Т.А. Олейникова, А.Ю. Орешко // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 3. – С. 102–106.
47. Егорова, С.Н. Проблема специальных детских дозировок лекарственных средств / С.Н. Егорова, Ю.А. Абдуллина, А.Р. Хаятов // Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Казанский государственный медицинский университет. – 2022. – С. 517–519.
48. Егорова, С.Н. дозировки цефазолина в детской лекарственной форме «Порошок для приготовления раствора для инъекций» / С.Н. Егорова, Ю.А. Абдуллина, С.А. Сидуллина // Медицинский альманах. – 2023. – Т. 73, № 3. – С. 63–70.
49. Егорова, С.Н. Полнота использования упаковки лекарственных препаратов для парентерального применения в детском стационаре: результаты анкетирования медицинских работников отделений хирургического профиля / С.Н. Егорова, Ю.А. Абдуллина // Современная организация лекарственного

обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 14–21.

50. Егорова, С.Н. Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры / С.Н. Егорова, Ю.А. Абдуллина // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 63–72.

51. Жакипбеков, К.С. Анализ управления лекарственным обеспечением стационарных пациентов в медико-профилактическом учреждении / К.С. Жакипбеков, А.Д. Толепбергенова, С.И. Оспанова // Фармация Казахстана. – 2021. – № 3. – С. 39–44.

52. Завидова, С.С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения / С.С. Завидова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Тополянская // Педиатрическая фармакология. – 2010. – № 1. – С. 5–9.

53. Загородникова, К.А. Механизмы повреждающего действия лекарств на плод и значение фармакогенетики для безопасности лекарств у беременных / К.А. Загородникова, А.Т. Бурбелло, М.В. Покладова // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 12 (162). – С. 3–10.

54. Зайцев, А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия / А.А. Зайцев // Терапия. – 2018. – № 1 (19). – С. 63–71.

55. Захарова, Е.Н. Формирование механизмов управления рисками в медицинском учреждении / Е.Н. Захарова, И.П. Ковалева // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2017. – № 1. – С. 108–115.

56. Здоровье подростков // Всемирная организация здравоохранения : сайт. – URL: https://www.who.int/ru/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1 (дата обращения 15.03.2023).

57. Здравоохранение в России 2021 : статистический сборник / под ред. П.А. Смелова. – Москва, 2021. – 171 с.

58. Зиндобрая, Л.В. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, как инструмент регулирования лекарственного обеспечения населения в системе здравоохранения / Л.В. Зиндобрая, Н.П. Фирсенко, Е.И. Чикаренко // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 1 (16). – С. 77–80.

59. Зырянов, С.К. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – № 2 – С. 37–41.
60. Зырянов, С.К. Использование не рекомендованных лекарств в педиатрии / С.К. Зырянов // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 84 (5). – С. 19–22.
61. Зырянов, С.К. Фармакокинетика лекарственных средств у детей разных возрастных групп / С.К. Зырянов, А.В. Соколов, Ю.Б. Белоусов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – № 2. – С. 70–76.
62. Изучение ассортимента противовирусных лекарственных препаратов с углубленным товароведческим анализом препарата Нормомед / И.Ф. Самощенко [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Медицинские науки. – 2021. – № 1 (22). – С. 41–50.
63. Индекс АТС/DDD 2024 г. // Норвежский институт общественного здравоохранения : сайт. – URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (дата публикации: 15.03.2023). – Режим доступа: свободный.
64. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation), Сеть человеческого развития (Human Development Network), Всемирный банк (The World Bank). Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направление политики – региональное издание для Европы и Центральной Азии. – Seattle, WA: IHME, 2013. – 66 с.
65. Информация и статистика // Министерство здравоохранения Республики Татарстан : сайт. – URL: <https://minzdrav.tatarstan.ru/informatsiya-i-statistika.htm> (дата публикации: 15.03.2024). – Режим доступа: свободный.
66. Исследование ассортимента лекарственных препаратов для парентерального введения, применяемых в детской медицинской организации / Ю.А. Абдуллина [и др.] // Ремедиум. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 298–302.
67. Карабекова, Б.А. Рациональное использование лекарственных средств в педиатрии / Б.А. Карабекова // Вестник науки и образования. – 2019. – № 8-3 (62) – С. 1–4.

68. Каримова, А.А. Возможности оптимизации затрат на лекарственное обеспечение пациентов за счет централизованного разведения противоопухолевых лекарственных препаратов / А.А. Каримова, А.О. Чусовитина, В.В. Петкау // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, № 7. – С. 26–32.
69. Карнаухов, А.А. Право на лекарственную помощь и лекарственное обеспечение / А.А. Карнаухов, С.В. Старцева // Modern Science. – 2019. – № 12 (3). – С. 240–243.
70. Климентьева, Н. Н. Изучение необходимости детских дозировок инфузионных растворов / Н. Н. Климентьева, Ю. А. Абдуллина // Производственная практика в медицинском ВУЗе. Расширение горизонтов :Сборник тезисов Десятой межрегиональной учебно-практической студенческой конференции, Казань, 28 апреля 2021 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2021. - С.163-164.
71. Клинико-статистический анализ уровня заболеваемости эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ среди детей и подростков в Республике Татарстан / А.В. Шулаев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 82–93.
72. Клинический справочник по лекарственной терапии новорожденных детей Neofax : пер. с английского / под ред. Т. Янга, Б. Мангума. – Москва : Веретя, 2006. – 791 с.
73. Ковальская, Г.Н. Анализ экономических потерь ЛПУ при проведении инъекционной терапии / Г.Н. Ковальская, Т.Л. Мороз, О.А. Рыжова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 168–170.
74. Ковальская, Г.Н. Взаимодействие лекарственных средств для инъекционного и инфузионного применения / Г.Н. Ковальская, Д.Я. Жукова, Е.Н. Михалевич // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 6 (114). – С. 12–21.
75. Колбин, А.С. Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы / А.С. Колбин, К.С. Радаева // Вопросы современной педиатрии. – 2023. –

№ 22 (4). – С. 289–297.

76. Комплект методических материалов по безопасности инъекций и сопутствующим процедурам // Всемирная организация здравоохранения : сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789241599252> (дата обращения 24.11.2023).

77. Кондратова, Н.В. Применение FMEA анализа для управления рисками лекарственной терапии в многопрофильном стационаре / Н.В. Кондратова // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 5 (14). – С. 41–42.

78. Коррекция энергоструктурного дефицита терморегуляцией теплыми инфузионными растворами при критических ситуациях / Е.В. Сидь // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 7. – С. 173–174.

79. Костылева, М.Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.03.06 / Костылева Мария Николаевна ; науч. рук. Ю.Б. Белоусов ; РУДН. – Москва, 2013. – 30 с.

80. Костюк, И.А. Обзор рынка лекарственных средств, которые используются для лечения бронхиальной астмы у детей / И.А. Костюк // Социальная фармация в здравоохранении. – 2017. – № 1. – С. 73–78.

81. Кошевой, О.С. Определение объема выборочной совокупности при проведении региональных социологических исследований / О.С. Кошевой // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки. – 2011. – № 2 (18). – С. 98–104.

82. Крикова, А.В. Анализ номенклатуры гипотензивных лекарственных препаратов, применяемых у детей и подростков / А.В. Крикова, О.С. Михайлова, Л.В. Козлова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 164–173.

83. Кугач, В.В. Анализ ассортимента лекарственных средств отечественных производителей / В.В. Кугач // Вестник фармации. – 2008. – № 3 (41). – С. 1–3.

84. Кузнецова, Е.Ю. Анализ лекарственного ресурса для лечения острых кишечных инфекций у детей / Е.Ю. Кузнецова, А.И. Овод // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 176–183.
85. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукес. – ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 880 с.
86. Куприна, С.Н. Роль медицинской сестры в профилактике постинъекционных осложнений / С.Н. Куприна, И.Н. Кононова, О.А. Прокудина // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт : сборник трудов конференции. – Белгород, 2018. – С. 319–323.
87. Кутехова, Г.В. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике / Г.В. Кутехова, В.К. Лепяхин, Б.К. Романов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 3. – С. 23–27.
88. Лазарев, В.В. Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия в педиатрии / В.В. Лазарев, В.А. Гребенников. – Москва : МЕДпресс-информ, 2020. – 400 с.
89. Лазарева, Н.Б. β -Лактамные антибиотики: современная позиция в пульмонологической практике / Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва, М.С. Борисов // Практическая пульмонология. – 2018. – № 2. – С. 76–82.
90. Лебедев, М.В. Промежуточный анализ организационной модели оказания медицинской помощи по профилю Челюстно-лицевая хирургия с применением системного подхода в Пензенском регионе / М.В. Лебедев, И.Ю. Захарова, Т.А. Алисултанов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2023. – № 25 (6). – С. 103–108.
91. Левадняя, М.О. Повышение доступности первичной медико-санитарной помощи для населения / М.О. Левадняя // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 1. – С. 26–34.
92. Лекарственное обеспечение детского многопрофильного стационара: соответствие закупок лекарственных препаратов перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов / А.Р. Хаятов [и др.] // Медицинский

альманах. – 2018. – № 6 (57). – С. 162–165.

93. Лисаневич, М.С. Анализ рынка инфузионных насосов / М.С. Лисаневич, А.И. Сабилов, Р.Р. Арсланов // Аллея науки. – 2021. – Т. 1, № 1 (52). – С. 88–90.

94. Литвиненко, М.М. Лекарственное обеспечение стратегически значимыми лекарственными средствами в России: проблемы и перспективы / М.М. Литвиненко, М.А. Литвиненко // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2013. – № 2. – С. 15–24.

95. Лукьянова, Е.М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных / Е.М. Лукьянова // Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т. 1, № 4. – С. 33–41.

96. Лэк, Дж. А. Расчет дозировки лекарств и площади поверхности тела детей / Дж. А. Лэк, М.Э. Стюарт-Тейлор // British Journal of Anaesthesia. – 1997. – № 78. – С. 601–605.

97. Малаев, М.Г. Результаты исследования ассортимента лекарственных средств, приобретаемых для оказания медицинской помощи в медицинских организациях стационарного типа / М.Г. Малаев // Фармакоэкономика. – 2014. – № 2. – С. 44–50.

98. Матвейчик, Т.В. Сестринские ошибки как угроза безопасности пациентов / Т.В. Матвейчик // Медицинская сестра. – 2014. – № 8. – С. 45–50.

99. Махмуд, И. Дозирование у детей: критический обзор подходов к фармакокинетическому аллометрическому масштабированию и моделированию при разработке педиатрических лекарств и клинических условиях / И. Махмуд // Клиническая фармакокинетика. – 2014. – № 53. – С. 327–346.

100. Махмуд, И. Простой метод прогнозирования терапевтических белков (моноклональных и поликлональных антител и белков, не являющихся антителами) для выбора первой дозы в педиатрии: применение правила Солсбери / И. Махмуд // Антитела. – 2022. – № 11 (4). – С. 66–72.

101. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов / А.В. Кузьмина [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 4. – С. 48–53.

102. Мешковский, А.П. Проблемы медицинского обеспечения населения / А.П. Мешковский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. – № 3 (21). – С. 21–33.
103. Микаэлян, М.Ф. Анализ современного состояния лекарственного обеспечения детей обезболивающими препаратами / М.Ф. Микаэлян, И.Н. Айро, Ю.М. Кищенко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 112–116.
104. Морковина, С.С. ABC-анализ как инструмент оперативного планирования основной деятельности организаций / С.С. Морковина, С.В. Фурсова // Экономический анализ: теория и практика. – 2012. – № 38 (293) – С. 2–9.
105. Мороз, Т.Л. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов / Т.Л. Мороз, О.А. Рыжова // Ремедиум. – 2015. – № 1-2. – С. 43–46.
106. Мусина, А.З. Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии / А.З. Мусина, Н.А. Сейтмаганбетова, Л.М. Жамалиева // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 29–46.
107. Намазова-Баранова, Л.С. Открытые вопросы клинических исследований с участием детей в качестве субъектов исследования: обзор литературы / Л.С. Намазова-Баранова, Н.М.Я. Садеки, А.А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2022. – № 1. – С. 61–71.
108. Нейжмак, З.Ф. Анатомо-физиологические особенности органов и систем организма детей в схемах и таблицах / З.Ф. Нейжмак. – Кемерово : КемГМУ, 2022. – 164 с.
109. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы / А.Р. Титова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 3. – С. 304–308.
110. Нормы роста детей ВОЗ: длина тела/рост к возрасту, масса тела к возрасту, масса тела к росту, масса тела к росту и индекс массы тела к возрасту: методы и разработки // Всемирная организация здравоохранения : сайт. – URL:

<https://www.who.int/publications/i/item/924154693X> (дата обращения: 15.03.2023).

111. О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 30 от 21 декабря 2021 г. // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_404523/eb6e97c2140d968b8d1581a5effa671f74d9747d/ (дата обращения 13.10.2022).

112. Об обеспечении медицинских организаций Республики Татарстан лекарственными средствами, медицинскими изделиями, специализированными продуктами лечебного питания, средствами для дезинфекции, иммунобиологическими препаратами : распоряжение Кабинета Министров Республики Татарстан от 31 декабря 2013 г. № 2847-р // Техэксперт. – URL: <https://tatarstan.gov.ru/doc/65088> (дата обращения: 15.03.2023).

113. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи : распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023). – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 15.03.2023).

114. Об утверждении Требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств. Решение Евразийской экономической комиссии № 76 от 3 ноября 2016 г. (ред. от 23.09.2022) // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207463/ (дата обращения: 15.03.2023).

115. Оптимизация использования инъекционных растворов лекарственных средств для общей анестезии у детей / Ю.А. Абдуллина // Белые цветы : материалы 96-й Международной студенческой научно-практической конференции, 28-й Международной научно-практической конференции молодых

- ученых, 25-й Международной медико-исторической конференции студентов. – Казанский государственный медицинский университет. – 2022. – С. 905.
116. Опыт «Off-label» назначений в педиатрическом стационаре / А.Н. Грацианская [и др.] // Лечебное дело. – 2014. – № 2. – С.4–7.
117. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт Петербурга) / И.А. Наркевич [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С.31–43.
118. Оригинальный метод приема таблетированной лекарственной формы детьми раннего и младшего возраста при лечении сосудистых мальформаций / Ю.А. Васильев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 5. – С. 61–63.
119. Основные принципы концепции развития паллиативной помощи детям и подросткам / И.В. Винярская [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 46–50.
120. Основные тенденции заболевания среди детского населения / А.А. Антонова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 1-3 (103). – С. 6–9.
121. Основы инфекционного контроля : практическое руководство : пер. с английского / Американский международный союз здравоохранения. – 2-е изд. – Москва : Альпина Паблишер, 2003. – 478 с.
122. Особенности лекарственной терапии в педиатрии: роль медицинской сестры в организации эффективной медицинской помощи детям / К.И. Григорьев [и др.] // Медицинская сестра. – 2022. – № 1. – С. 3–14.
123. Особенности образа жизни родителей детей, страдающих болезнями органов дыхания / Н.В. Полунина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 50–53.
124. Оценка материальных потерь при использовании лекарственного препарата «Амоксициллин+клавулановая кислота» в инфузионной терапии внебольничной пневмонии у детей / Ю.А. Абдуллина [и др.] // Современная организация

лекарственного обеспечения. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 24–30.

125. Оценка состояния проблемы нерегламентированных назначений в педиатрии: результаты опроса педиатров и родителей / Э.А. Мардганиева [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 4. – С. 63–68.

126. Оценка условий возникновения непреднамеренных уколов среди медицинских сестер и перспективы использования безопасных устройств / Е.В. Глушкова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – № 21 (2). – С. 83–90.

127. Патент RU 138718 U1 Российская Федерация. Приспособление для введения таблетированных лекарственных средств детям раннего возраста / Васильев Ю.А., Удина И.Г., Васильев Ю.Ю., Плотникова Е.Ю., Головин А.В., Литвиненко А.Н., Напах С.Е., Васильева М.И., Победоносцева Е.Ю. ; патентообладатели: Васильев Юрий Анатольевич (RU), Удина Ирина Геннадьевна (RU), Васильев Юрий Юрьевич (RU), Плотникова Екатерина Юрьевна (RU). – 2013139805/15 ; заявл. 2013.08.27 ; опубл. 2014.03.20, бюл. № 8. – URL: https://patents.s3.yandex.net/RU138718U1_20140320.pdf (дата обращения 17.08.2022).

128. Педиатрическая практика: обеспеченность лекарственными препаратами / Г.Т. Глембоцкая [и др.] // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 33–38.

129. Педиатрический и неонатальный формуляр лекарственных средств (детский многопрофильный стационар) : методические рекомендации для организаторов здравоохранения и врачей / под ред. А.К. Хаджидиса. – Санкт-Петербург: СПбГЭУ, 2015. – Выпуск VI. – 283 с. – URL: <http://www.clinicpharm.ru/upload/iblock/4e3/4e37ae117fa97352cb1be4a6865c40d2.pdf> (дата обращения 10.04.2023).

130. Первый опыт работы кабинета централизованного разведения химиотерапевтических препаратов ГАУЗ «РКОД Минздрава РБ» / А.А. Измайлов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2023. – Т. 14, № 1 (53). – С. 86–91.

131. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2023 год : распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=266556> (дата обращения 10.06.2023).
132. Перспективы применения лекарственных форм нифедипина в медицине и фармации (обзор) / В.В. Грих [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 15–19.
133. Повышение качества медицинской помощи детям на основе развития отечественного фармацевтического рынка детских лекарственных средств / А.И. Овод [и др.] // Ремедиум. – 2018. – № 3. – С. 45–52.
134. Постников, С.С. Педиатрические аспекты клинической фармакологии / С.С. Постников // Лечебное дело. – 2012. – № 3. – С. 4–13.
135. Применение лекарственных средств off label в педиатрической практике. Опыт многопрофильного педиатрического стационара / А.Н. Грацианская [и др.] // Заместитель главного врача. – 2012. – № 8. – С. 46–52.
136. Принципы медикаментозной терапии новорожденных детей / Г. Яцык [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 8 (6). – С. 50–56.
137. Проблемы индивидуального дозирования лекарственных препаратов / Ю.А. Абдуллина [и др.] // MedChem-Russia 2021 : материалы V Российской конференции по медицинской химии с международным участием. – Волгоградский государственный медицинский университет. – 2021. – С. 196.
138. Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы / О.А. Михайлова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – № 17 (4). – С. 350–355.
139. Пятигорская, Н.В. Особенности выбора лекарственной формы для детей / Н.В. Пятигорская, Н.И. Ханова // Фармация. – 2009. – № 2. – С. 24–27.
140. Рахимова, Ч.К. Заболеваемость и смертность жителей Кыргызстана от болезней, связанных с окружающей средой / Ч.К. Рахимова, Г.В. Белов // Медицина Кыргызстана. – 2017. – № 2. – С. 13–17.

141. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и российский национальный педиатрический формуляр / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2006. – № 2. – С. 6–8.
142. Ращукина, Е.А. Лекарственное обеспечение детей в возрасте до года / Е.А. Ращукина // Новая аптека. – 2007. – № 12. – С. 24–26.
143. Региональная модель организации оказания профилактической медицинской помощи детскому населению (на примере республики Татарстан)/ Р.Ф. Шавалиев [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 536–541.
144. Реестр зарегистрированных медицинских изделий. – URL: <https://nevacert.ru/reestry/med-reestr> (дата обращения: 15.03.2023).
145. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций / Ю.С. Александрович [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 68–84.
146. Роль аптеки медицинской организации в лекарственном обеспечении пациентов / Н.Д. Бреднева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 2 (98). – С. 102–108.
147. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : федеральный закон № 61-ФЗ (последняя редакция) : [принят Государственной Думой 24 марта 2010 года : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года] // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 12.03.2020).
148. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : федеральный закон № 323-ФЗ (последняя редакция) : [принят Государственной Думой 1 ноября 2011 года : одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 года] // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 12.03.2022).

149. Российская Федерация. Министерство здравоохранения и социального развития. Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи : приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 366 н // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL:

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130620/2ff7a8c72de3994f30496a0ccb1ddafdaddf518/ (дата обращения: 15.03.2023).

150. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» // Министерство здравоохранения : сайт. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/programms/health/info> (дата обращения: 26.02.2024).

151. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.2013 № 66 // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL:

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/33ba2d013728eb648d9b0aa6d0783af613f2a4e0/ (дата обращения: 10.03.2023).

152. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 785н // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_363867/ (дата обращения: 10.03.2023).

153. Российская Федерация. Министерство просвещения. Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 34.02.01 Сестринское дело : приказ Министерства просвещения Российской Федерации от 04 июля 2022 г. № 527 // КонсультантПлюс : сайт : некоммерческая интернет-версия. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_423452/2ff7a8c72de3994f30496

a0ccbb1ddafdaddf518/ (дата обращения: 10.03.2023).

154. Рыжова, О.А. Оценка условий госпитального хранения и применения лекарственных препаратов / О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 24 (1). – С. 25–28.

155. Сагиндыкова, Б.А. Исследование состояния лекарственного обеспечения и номенклатуры лекарственных препаратов для детей на фармацевтическом рынке республики Казахстан / Б.А. Сагиндыкова, С.М. Иманалиева // Фармация Казахстана. – 2023. – № 1. – С. 257–262.

156. Свидетельство о регистрации RU 2022620691 Российская Федерация. База данных лекарственных препаратов для парентерального применения многопрофильного стационара / Егорова С.Н., Абдуллина Ю.А. ; № 2022620478 ; заявл. 16.03.22 ; опубл. 31.03.22, бюл. № 4. – 7 с. – Текст: непосредственный.

157. Свидетельство о регистрации RU 2022621725 Российская Федерация. База данных номенклатуры растворов для инъекций промышленного производства для применения в детском возрасте / Егорова С.Н., Абдуллина Ю.А. ; № 2022621607 ; заявл. 30.06.22 ; опубл. 14.07.22, бюл. № 7– 8 с. – Текст : непосредственный.

158. Свидетельство о регистрации RU 2022615396 Российская Федерация. Калькулятор расчета потерь инъекционного лекарственного препарата в единице лекарственной формы (ампуле, флаконе) : № 2022613921 ; заявл. 18.03.22 ; опубл. 31.03.22, бюл. № 4 / Егорова С.Н., Абдуллина Ю.А. – 7 с. – Текст : непосредственный.

159. Сидуллин, А.Ю. Фармацевтическая несовместимость при комбинации различных лекарств в инфузионной терапии / А.Ю. Сидуллин, В.Н. Ослопов, С.А. Сидуллина // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74). – С. 43–46.

160. Симованьян, Э.Н. Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ, у детей раннего возраста / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 65–70.

161. Синева, Т.Д. Актуальные проблемы педиатрии: особенности применения лекарственных препаратов в педиатрической практике / Т.Д. Синева // Здоровье –

основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения : сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 317–318.

162. Синева, Т.Д. Особенности педиатрической фармации / Т.Д. Синева // Фармация. – 2013. – № 3. – С. 9–11.

163. Синева, Т.Д. Особенности фармакотерапии в современной педиатрической практике: взаимосвязь педиатрии и фармации / Т.Д. Синева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – № 2. – С. 706–707.

164. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации / С.Н. Егорова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 220–228.

165. Солдатов, В.С. Проблемы сегмента детских лекарственных средств в аптечных организациях / В.С. Солдатов // Фармация. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 46–50.

166. Союз педиатров России. Клинические рекомендации // Союз педиатров России : сайт. – URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/> (дата публикации: 15.03.2023). – Режим доступа: свободный.

167. Стандартизация работы с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами / Д.В. Литвинов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – № 2. – С. 80–82.

168. Стандартные операционные процедуры как компонент системы обеспечения качества и безопасности сестринской деятельности / О.А. Бернатович [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2020. – № 3. – С. 31–36.

169. Стекольников, Л.В. Болезни органов дыхания как причина смертности среди трудоспособного возраста / Л.В. Стекольников // Вестник ЧГУ. – 2012. – № 3. – С. 507–512.

170. Стороженко, О.С. Внимание: медсестринская ошибка! / О.С. Стороженко, А.И. Петрова // Медицинская сестра. – 2010. – № 1. – С. 1–2.

171. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ

- русской базы данных спонтанных сообщений / А.Р. Титова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 75–84.
172. Структура заболеваемости среди детей и подростков в республике Казахстан / Г.Т. Муханова [и др.] // Журнал развития здравоохранения. – 2022. – № 45. – С. 36–45.
173. Структура экзогенных отравлений у детей с учетом возрастных особенностей / Е.С. Карпушкина [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 4–9.
174. Сычев, Д.А. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций / Д.А. Сычев, М.С. Черняева, О.Д. Остроумова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – № 10 (1). – С. 48–54.
175. Тарабукина, С.М. Элементы организационно- функциональной системы лекарственного обеспечения в педиатрической практике / С.М. Тарабукина, Я.И. Абрамова // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – № 4 (22). – С. 84–88.
176. Тараканова, В.В. Формирование выборочной совокупности / В.В. Тараканова, Б.И. Наумкин // Эксперимент и инновации в школе. – 2009. – № 3. – С. 46–47.
177. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения / В.К. Таточенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – № 66 (1). – С. 19–21.
178. Тельнова, Е.А. Анализ и оценка проблем лекарственного обеспечения Российской Федерации в современных условиях / Е.А. Тельнова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № 3. – С. 415–420.
179. Тельнова, Е.А. Об особенностях и проблемах с лекарственными средствами для детей / Е.А. Тельнова, А.В. Плесовских, А.А. Загоруйченко // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2020. – № 3. – С. 28–35.

180. Тополянская, С.В. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей / С.В. Тополянская // Педиатрическая фармакология. – 2010. – № 5 (7). – С. 6–10.
181. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) // US Food and Drug Administration : сайт. – URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> (дата публикации: 12.03.2023). – Режим доступа: свободный.
182. Ушкалова, Е.А. Выбор антибиотиков группы карбапенемов для формулярных списков лекарственных средств / Е.А. Ушкалова // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2001. – № 1. – С. 46–48.
183. Ушкалова, Е.А. Сравнение возможностей точного дозирования антибиотиков в педиатрической практике: Амоксиклав vs Флемоклав Солютаб / Е.А. Ушкалова, И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, № 5. – С. 11–16.
184. Абдуллина, Ю. А. Фармацевтические риски парентеральной терапии у детей / Ю. А. Абдуллина // X международный молодёжный научный медицинский форум "Белые цветы", посвященный 150-летию С.С. Зимницкого : Сборник тезисов, Казань, 12–14 апреля 2023 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 1170-1171.
185. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика // Федеральная служба государственной статистики : сайт. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/10705> (дата публикации: 01.03.2023). – Режим доступа: свободный.
186. Хайрутдинова, А.Г. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов в педиатрии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, И.Р. Валиуллина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 26–31.
187. Характеристика заболеваемости населения болезнями дыхательной системы / Н.М. Попова [и др.] // Центральный научный вестник. – 2018. – Т. 3, № 2 (43). – С. 11–13.
188. Хардинова, С.А. Современные аспекты топической терапии atopического

дерматита у детей / С.А. Хардикова, В.С. Дмитрук // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 56–63.

189. Хаятов, А.Р. Анализ ассортимента лекарственных препаратов промышленного производства в детском многопрофильном стационаре / А.Р. Хаятов, С.Н. Егорова, О.З. Акберов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 545–551.

190. Хаятов, А.Р. Разработка подходов к оптимизации лекарственного обеспечения детского многопрофильного стационара (на примере Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан) : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук : 14.04.03 / Айрат Рустемович Хаятов ; науч. рук. С.Н. Егорова ; ПГФА. – Пермь, 2020. – 24 с.

191. Хелимская, И.В. Значение анкетирования в современных медицинских исследованиях / И.В. Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 134–137.

192. Черний, В.И. Актуальные аспекты инфузионной терапии / В.И. Черний // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 3 (66). – С. 43–53.

193. Чернобровкина, А.Е. Особенности и преимущества организации кабинета централизованного разведения цитостатиков в многопрофильном стационаре / А.Е. Чернобровкина // Medline.ru. – 2018. – Т. 19. – С. 1245–1253.

194. Чикина, О.Г. Как управлять эпидемиологическими рисками сестринских манипуляций / О.Г. Чикина, Е.Б. Султанова, Ю.С. Румак // Главная медицинская сестра. – 2016. – № 5 (6). – С. 14–29.

195. Шаколо, Т.В. Сравнительная характеристика ассортимента лекарственных средств, медицинских изделий и БАД к пище на основе производных хитозана, зарегистрированных в Республике Беларусь, Российской Федерации, Украине и Республике Казахстан / Т.В. Шаколо, О.В. Курлюк, А.И. Калинова // Вестник фармации. – 2021. – № 2 (92). – С. 39–47.

196. Широкова, И.В. Антибиотикотерапия – взгляд специалистов / И.В. Широкова, И.О. Сидорова // Ремедиум. – 2015. – № 13. – С. 142–147.

197. Ших, Е.В. Клиническая фармакология для педиатров / Е.В. Ших. – ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1008 с.
198. Шклянка, Г.А. Актуальные проблемы лекарственного обеспечения больных орфанными заболеваниями / Г.А. Шклянка // Медицинское право: теория и практика. – 2020. – Т. 6, № 2 (12). – С. 150–155.
199. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения / О.В. Цыганкова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – № 15 (1). – С. 130–134.
200. Якимова, Ю.Н. Современные проблемы функционирования формулярной системы в педиатрической практике / Ю.Н. Якимова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – № 12 (3). – С. 1357–1361.
201. A review of paediatric injectable drug delivery to inform the study of product acceptability – An introduction / F. Ruiz [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2023. – № 188 (1). – P. 265–270.
202. A review on taste masked multiparticulate dosage forms for paediatric / K. Al-Japairai [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2023. – № 616 (1). – P. 1–12.
203. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice / R.H. Richey [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2017. – № 518 (1-2). – P. 155–166.
204. Accuracy of intravenous and enteral preparations involving small volumes for paediatric use: a review / L.P. Ainscough [et al.] // European Journal of Hospital Pharmacy. – 2018. – № 25 (2). – P. 66–71.
205. Adolescent dosing and labeling since the food and drug administration amendments act of 2007 / J.D. Momper [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2013. – № 167 (10). – P. 926–932.
206. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital / J.R. Bellis [et al.] // BMC Medicine. – 2013. – № 11 (1). – P. 238.
207. Age-dependent changes of renal excretion of theophylline in asthmatic children /

- K. Ueno [et al.] // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2016. – № 28 (2). – P. 281–282.
208. An update on the use of allometric and other scaling methods to scale drug clearance in children: towards decision tables / A. Rongen [et al.] // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2022. – № 18 (2). – P. 99–113.
209. Anderson, G.D. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach / G.D. Anderson, A.M. Lynn // *Pharmacotherapy*. – 2009. – № 29 (6). – P. 680–690.
210. Bacterial contamination of anaesthetic and vasopressor drugs in the operating theatres: ameliyathanelerde anestetik ve vazopressör ilaçların bakteriyel kontaminasyonu / R. Rueangchira-Urai [et al.] // *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. – 2017. – № 45 (1). – P. 47–52.
211. Brion, F. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals / F. Brion, A.J. Nunn, A. Rieutord // *Acta Paediatrica*. – 2003. – № 92 (4). – P. 486–490.
212. Bulmer, J. Technical response to the Neonatal and Paediatric Pharmacist Group's proposal to standardise intravenous infusion concentrations for children in the UK / J. Bulmer, M. Drinnan, J. Smith // *Archives of Disease in Childhood*. – 2023. – № 108 (4). – P. 314–315.
213. Children's views on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials / T. Mukattash [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2012. – № 68 (2). – P. 141–148.
214. Cook, A.M. Errors with extemporaneous compounding of buffered hypertonic saline / A.M. Cook, T.S. Cook, A. Rosen-Lamer // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2020. – № 77 (19). – P. 1543–1545.
215. Cost variation and savings opportunities in the oncology care model / J. Baumgardner [et al.] // *American Journal of Managed Care*. – 2018. – № 24 (12). – P. 618–623.
216. Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia / S. Laer [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. –

№ 46 (7). – P. 1322–1330.

217. Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates / C.M. Sherwin [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2009. – № 61 (4). – P. 465–471.

218. Drug dosing in obese children: challenges and evidence-based strategies / Y. Xiong [et al.] // *Pediatric Clinics of North America*. – 2017. – № 64 (6). – P. 1417–1438.

219. Drug formulations that require less than 0,1 ml of stock solution to prepare doses for infants and children / N. Uppal [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2011. – № 183 (4). – P. 246–248.

220. Elias, G.P. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage / G.P. Elias, C. Antoniali, R.C. Mariano // *Journal of Applied Oral Science*. – 2005. – № 13 (2). – P. 114–119.

221. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience / J.I. Westbrook [et al.] // *BMJ Quality & Safety*. – 2011. – № 20 (12). – P. 1027–1034.

222. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children / A.J. Nunn [et al.] // *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. – 2012. – № 20 (1). – P. 3–7.

223. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs / J. Dunne [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – № 128 (5). – P. 1242–1249.

224. Glass, B.D. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products / B.D. Glass, A. Haywood // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2006. – № 9 (3). – P. 398–426.

225. Global reference list of 100 core health indicators (plus health-related SDGs) / World Health Organization. – Geneva, 2018. – 160 p.

226. Global trends in incidence and death of neonatal disorders and its specific causes in 204 countries/territories during 1990–2019 / Z. Ou [et al.] // *BMC Public Health*. – 2022. – № 22 (1). – P. 359–360.

227. Good practice in prescribing and managing medicines and devices // The General Medical Council : official website. – URL: <https://www.gmc-uk.org/professional-standards/professional-standards-for-doctors/good-practice-in-prescribing-and-managing-medicines-and-devices> (дата обращения: 13.04.2022).
228. Gümüş, H. Evaluation of effect of warm local anesthetics on pain perception during dental injections in children: a split-mouth randomized clinical trial / H. Gümüş, M. Aydinbelge // *Clinical Oral Investigations*. – 2020. – № 24 (7). – P. 2315–2319.
229. Health indices for the evaluation and monitoring of health in children and adolescents in prevention and health promotion: a scoping review / A. Selmani [et al.] // *BMC Public Health*. – 2021. – № 21 (1). – P. 25–39.
230. Holford, N. Dosing in children / N. Holford // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – № 87 (3). – P. 367–370.
231. Is it safe to re-access sodium bicarbonate bottles for use in minor surgery? / L. Bjornson [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2018. – № 53 (11). – P. 2290–2293.
232. Joseph, P.D. Clinical trials in children / P.D. Joseph, J.C. Craig, P.H. Caldwell // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – № 79 (3). – P. 357–369.
233. Kennedy, M. Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence / M. Kennedy // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – № 84 (6). – P. 662–673.
234. Latasch, L. Pain and opioids in preterm and newborns / L. Latasch, E. Freye // *Der Anaesthesist*. – 2002. – № 51 (4). – C. 272–284.
235. Madlon-Kay, D.J. Liquid medication dosing errors / D.J. Madlon-Kay, F.S. Mosch // *Journal of Family Practice*. – 2000. – № 49 (8). – P. 741–744.
236. Mandelli, M. Clinical pharmacokinetics of diazepam / M. Mandelli, G. Tognoni, S. Garattini // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1978. – № 3 (1). – P. 72–91.
237. Mattner, F. Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study / F. Mattner, P. Gastmeier // *American Journal of Infection Control*. – 2004. – № 32 (1). – P. 12–16.
238. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to

adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance / S.A. Arslanian [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – № 87 (4). – P. 1555–1559.

239. Morris, S. Stability study of omeprazole diluted in sodium chloride for intravenous infusion and discussion of current practice in intensive care units for children in the UK / S. Morris // *Archives of Disease in Childhood*. – 2016. – № 101 (9). – P. 10–11.

240. Motamedifar, M. The prevalence of multidose vial contamination by aerobic bacteria in a major teaching hospital, Shiraz, Iran, 2006 / M. Motamedifar, M. Askarian // *American Journal of Infection Control*. – 2009. – № 37 (9). – P. 773–777.

241. Mu, Y. Medication adherence and pharmaceutical design strategies for pediatric patients: an overview / Y. Mu, L. Zhao, L. Shen // *Drug Discovery Today*. – 2023. – № 28 (11). – P. 54–66.

242. Musko, M. Stability of extemporaneous pediatric oral liquids compounded from tablets and drug substance: case of propranolol and theophylline / M. Musko, M. Sznitowska // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2013. – № 70 (1). – P. 137–145.

243. Nifedipine versus fenoterol in the management of preterm labor: A randomized, multicenter clinical study / E. Valdes [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2012. – № 74 (2). – P. 109–115.

244. Nurses' identification and reporting of medication errors / H.F. Dirik [et al.] // *Journal of Clinical Nursing*. – 2019. – № 28 (5-6). – P. 931–938.

245. Off-label drug use in hospitalized children / S.S. Shah [et al.] // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. – 2007. – № 161 (3). – P. 282–290.

246. Pacifici, G.M. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review / G.M. Pacifici // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – № 65 (4). – P. 419–427.

247. Paediatric specific dosage forms: patient and formulation considerations / D. Khan [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2022. – № 616 (1). – P. 121–125.

248. Pawar, S. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of

- excipients / S. Pawar, A. Kumar // *Pediatric Drugs*. – 2002. – № 4 (6). – P. 371–379.
249. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the scientific medical societies in Germany / R. Sümpelmann [et al.] // *Pediatric Anesthesia*. – 2017. – № 27 (1). – P. 10–18.
250. Pharmacokinetics of HD-MTX in infants, children, and adolescents with non-B acute lymphoblastic leukemia / M.G. Donelli [et al.] // *Medical and Pediatric Oncology*. – 1995. – № 24 (3). – P. 154–159.
251. Poppe, L.B. Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy / L.B. Poppe, S.W. Savage, S.F. Eckel // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. – 2016. – № 22 (1). – P. 3–9.
252. Postoperative decrease in plasma sodium concentration after infusion of hypotonic intravenous solutions in neonatal surgery / G.E. Nkilly [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2014. – № 112 (3). – P. 540–545.
253. Potential risks of pharmacy compounding / J. Gudeman [et al.] // *Drugs in R&D*. – 2013. – № 13 (1). – P. 1–8.
254. Prevalence and determinants of intravenous admixture preparation errors: a prospective observational study in a university hospital / J.G. Jessurun [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacy*. – 2022. – № 44 (1). – P. 44–52.
255. Rantanen, J. The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences / J. Rantanen, J. Khinast // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – № 104 (11). – P. 3612–3638.
256. Rashed, A.N. Evaluation of the current practice of delivering intravenous opioids infusions in a uk paediatric hospital / A.N. Rashed, S. Tomlin // *Archives of Disease in Childhood*. – 2016. – № 101 (9). – P. 2–7.
257. Recommendations for transfusion therapy in neonatology / G. Girelli [et al.] // *Blood Transfusion*. – 2015. – № 13 (3). – P. 484–497.
258. Riley, J.B. Physicians liability for off-label prescriptions / J.B. Riley, P.A. Basilius // *Hematology & Oncology news*. – 2007. – № 21 (7). – P. 43–47.
259. Rutledge, D.N. Barriers to medication error reporting among hospital nurses / D.N. Rutledge, T. Retrosi, G. Ostrowski // *Journal of Clinical Nursing*. – 2018. – № 27 (9-10). – P. 1941–1949.

260. Santoveña, A. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide / A. Santoveña, Z. Hernández-Paiz, J.B. Fariña // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2012. – № 423 (2). – P. 360–364.
261. Sosnowska, K. Stability of extemporaneous enalapril maleate suspensions for pediatric use prepared from commercially available tablets / K. Sosnowska, K. Winnicka, A. Czajkowska-Konik // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2009. – № 66 (3). – P. 321–326.
262. Srivastava, S. Repurposing cefazolin-avibactam for the treatment of drug resistant mycobacterium tuberculosis / S. Srivastava, T. Gumbo, T. Thomas // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – № 12 (1). – P. 1–10.
263. Stability of an alternative extemporaneous captopril fast-dispersing tablet formulation versus an extemporaneous oral liquid formulation / R.M. Pabari [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2012. – № 34 (11). – P. 2221–2229.
264. Systematic review and meta-analysis of the effect of warming local anesthetics on injection pain / M.E. Hogan [et al.] // *Annals of Emergency Medicine*. – 2011. – № 58 (1). – P. 86–98.
265. Taste acceptance of captopril and furosemide extemporaneous oral pediatric formulations among hospitalized children / M.D.S.G. Medeiros [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems*. – 2016. – № 3 (2). – P. 156–161.
266. Tegenge, M.A. Age- and bodyweight-dependent allometric exponent model for scaling clearance and maintenance dose of theophylline from neonates to adults / M.A. Tegenge, I. Mahmood // *Therapeutic drug monitoring*. – 2018. – № 40 (5). – P. 635–641.
267. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use / C.M. Wittich [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2012. – № 87 (10). – P. 982–990.
268. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients / A. Neubert [et al.] // *Drug Safety*. – 2004. – № 27 (13). – P. 1059–1067.
269. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial / J.B.

Holcomb [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2015. – № 313 (5). – P. 471–482.

270. Unlicensed Medicine // The free dictionary : official website. – URL: <http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/Unlicensed+Medicine> (дата обращения: 20.02.2023).

271. Weight-based dosing in medication use: what should we know? / Q. Zhou [et al.] // Patient Preference and Adherence. – 2016. – № 10. – P. 549–560.

272. WHO growth standards for infants and young children / C. Garza [et al.] // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicin. – 2009. – № 16 (1). – P. 47–53.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты внедрения

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022615396

**Калькулятор расчета потерь инъекционного
лекарственного препарата в единице лекарственной
форме (ампуле, флаконе)**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Егорова Светлана Николаевна (RU), Абдуллина Юлия
Ахатовна (RU)*

Заявка № 2022613921

Дата поступления 18 марта 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ 31 марта 2022 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Zubov

Министерство здравоохранения
Пензенской области

Государственное бюджетное
учреждение здравоохранения
«Пензенская областная клиническая
больница им. Н.Н. Бурденко»
(ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н. Бурденко)

ул. Львовского, д. 28, г. Пенза, 440026
Телефон (8412) 54-86-00, 54-85-34
E-mail: pokb58@mail.ru
ОКПО 01938530, ОГРН 1025801446527
ИНН/КПП 5837008741/583701001

14.07.2024 № 126
на № _____ от _____

Акт внедрения

1. Наименование внедрения: «База данных номенклатуры растворов для инъекций промышленного производства для применения в детском возрасте»; Егорова С.Н., Абдуллина Ю.А.

Свидетельство о регистрации базы данных 2022621725, 14.07.2022. Заявка № 2023615345 от 21.03.2023.

2. Разработчики (авторы): аспирант Института фармации Абдуллина Юлия Ахатовна ФГБОУ ВО Казанского ГМУ, заместитель директора Института фармации ФГБОУ ВО Казанского ГМУ, профессор, доктор фармацевтических наук Егорова Светлана Николаевна.

4. Цель внедрения: уменьшение материальных потерь растворов для инъекций при лечении детей с заболеваниями челюстно-лицевой области.

5. Результаты внедрения: База данных позволяет рационально спланировать бюджет на закупку лекарственных средств.

Заключение: Использование базы данных позволяет рационально использовать бюджет отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н.Бурденко

Главный врач



Никишин А.В.

Исполнитель – заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии – врач челюстно-лицевой хирург – Лебедев М.В.



Союз фармацевтических работников по содействию
развития профессии и фармацевтической отрасли
«Национальная Фармацевтическая Палата»

ОГРН 1147799018663 ИНН 7710481823 КПП 771001001
125009 г. Москва, ул. Большая Дмитровка, д.7/5, стр.5
Тел.: +7 (495) 692-54-06, +7 (985) 640-15-39
<http://nacpharmpalata.ru>, e-mail: nfppochta@gmail.com

УТВЕРЖДАЮ



Исполнительный директор
Е.В.Неводина

«29» марта 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ: Номенклатура лекарственных препаратов для парентерального введения в специальных детских дозировках для передачи организациям - производителям лекарственных средств

1. Амоксициллин+клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг+100 мг, флакон
2. Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг, флакон
3. Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг, флакон
4. Натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% , 50 мл, 30 мл, флакон
5. Рингера раствор для инфузий, 50 мл, 30 мл, флакон
6. Декстроза, раствор для инфузий 5%, 50 мл, 30 мл, флакон
7. Фентанил, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мкг/мл, 1 мл, флакон.

КЕМ РАЗРАБОТАНО: Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

АВТОРЫ: аспирант Ю.А.Абдуллина, профессор С.Н. Егорова

ГДЕ ВНЕДРЕНО: Союз «Национальная Фармацевтическая Палата»

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ: Совершенствование лекарственного обеспечения детского населения, повышение безопасности фармакотерапии в педиатрии

ЗАМЕЧАНИЯ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ: целесообразно рекомендовать к внедрению в промышленное производство.

Ответственный за внедрение:

Исполнительный директор

Е.В.Неводина

Федеральное государственное бюджетное
 профессиональное образовательное учреждение
 "Нижегородский базовый медицинский колледж"
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации
 (ФГБ ПОУ «ПМК» Минздрава России)

ул. К. Маркса-Крылатая, д. 8/60, г. Пенза, 440026
 Тел./факс (8412) 64-85-21 E-mail: pmo@200590001.ru
 ОКПО 01965107 ОГРН 1025801358220
 ИНН КПП 5836010434/583601001

ДВ. 11.2023 № 25-11

На № _____ от _____

Акт внедрения

1. **Наименование внедрения:** Материалы статьи «Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры»

С.Н.Егорова, Ю.А. Абдуллина

УДК 615.456:615.06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-333>

2. **Разработчики (авторы):** аспирант 4 года обучения Института фармации ФГБОУ ВО КГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ Абдуллина Юлия Ахатовна

3. **Место внедрения:** отделение повышения квалификации ФГБ ПОУ "ПМК" МИНЗДРАВА РОССИИ

4. **Цель внедрения:** выявление и устранение факторов, повышающих риск возникновения ошибок сестринского персонала при приготовлении, хранении и маркировке лекарственных препаратов.

5. **Результаты внедрения:** Материалы статьи позволят уменьшить фармацевтические риски медицинских сестер в работе с парентеральными лекарственными средствами, минимизировать побочные эффекты и летальный исход, а также способствуют повышению качества оказываемой медицинской помощи на региональном уровне.

Зав.отделением дополнительного
 и профессионального образования



Е.М.Исакова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
40012, г. Казань, ул. Бутарова, 48
Тел.: (843) 236-05-52, факс: 236-03-03
E-mail: info@kazanrmu.ru



Государственное агентство
по метрологии
«Казань доктор медицины университет»
Игоря Осипова федераль доктор
Иванов Игорь Иванович

40012, Казань ул. Бутарова 48
Тел.: (843) 236-05-52, факс: 236-03-03
E-mail: info@kazanmetro.ru

КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

№ 511 31 января 202 4 г.

На № _____ от _____ 202 ____ г.
г. _____ 7

Руководителю
Федерального агентства
по техническому регулированию
и метрологии
А.П. Шалаеву

О предложениях к ГОСТ Р 52623.4-2015

Уважаемый Антон Павлович!

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ направляет для рассмотрения Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии предложения по внесению изменений в ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» в раздел «Технология выполнения простой медицинской услуги».

Необходимость внесения изменений связана с требованиями инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, не учтенных при формировании ГОСТ Р 52623.4-2015.

Исследование опубликовано в статье «Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры» С.Н.Егорова, Ю.А.Абдуллина.

Приложение:

1. Предложения по изменению ГОСТ Р 52623.4-2015.
2. Статья «Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры» С.Н.Егорова, Ю.А.Абдуллина, УДК 615.456:615.06, <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-333>.

С уважением,
Проректор

С.А. Остров

Исполнитель:
Ю.А.Абдуллина,
тел. 89656310500

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Булгарова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazanpmu.ru



Россия Федерацияге саламатлык
систлау министрлыгында
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем биру федераль дәүләт
бюджет магариф учреждениессе

420012, Казан шәһәре, Булгаров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazanpmu.ru

ОКТЕ10196360. ОЯ ПН 1021602848189. ППН1/КПН165500720016501001

№ 1965 3.04 2024 г.
На № _____ от _____ 2024 г.
г _____ г _____



«С.М.Мусина»
Директор МФК

Н.М.Мусин
2024 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

- Наименование предложения для внедрения:** Рекомендации к учебным материалам по специальности «Сестринское дело», представленные в научно-методической статье: «Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры»/ С.Н.Егорова, Ю.А.Абдуллина / Безопасность и риск фармакотерапии. 2023. Т. 11, № 1 <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-333>.
- Авторы разработки:** Заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор Егорова Светлана Николаевна, аспирант Института фармации Абдуллина Юлия Ахатовна.
- Где и куда внедрено:** Материалы научно-методической статьи используются в учебном процессе медико-фармацевтического колледжа ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при обучении по специальности «Сестринское дело».
- Результаты внедрения:** Применение научно-методической статьи позволило оптимизировать изучение МДК 04.03 «Технология оказания медицинских услуг».

Ответственный за внедрение,
заместитель директора
по учебно-методической работе

Бакаева Дания Иксановна

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТИТУТ ФАРМАЦИИ

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России, профессор



А. С. Созинов

2024 г.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
«ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПОРЯДКА ПРИ
ИНЪЕКЦИОННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ»

(форма обучения – очная, срок обучения – 18 академических часов)

Пер. № _____

Казань
2024 г.

«Утверждаю»
Заместитель главного врача
по медицинской части
ГАУЗ «Детская республиканская
клиническая больница МЗ РТ»
Л.И. Басанова

« 04 »  2024 г.

Акт внедрения

- 1. Наименование предложения:** «Рекомендации по составлению заявки на закупку лекарственных препаратов для парентерального введения в педиатрическом стационаре»
- 2. Разработчики:** аспирант Института Фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России Абдуллина Ю.А., доктор фармацевтических наук, профессор Егорова С.Н.
- 3. Место и время внедрения метода:** 420138, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 140, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», с 2024 года.
- 4. Цель внедрения:** Обеспечение педиатрического стационара детскими дозировками лекарственных препаратов для парентерального введения
- 5. Результаты внедрения:** Повышение точности дозирования лекарственных препаратов для парентерального введения

Ответственный за внедрение:

Врач-клинический фармаколог ДРКБ:



Кораблева А.А.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2022620691

**База данных лекарственных препаратов для
парентерального применения многопрофильного
стационара**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Егорова Светлана Николаевна (RU), Абдуллина Юлия
Ахатовна (RU)*

Заявка № **2022620478**

Дата поступления **16 марта 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **31 марта 2022 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Анкеты для медицинских работников отделения хирургии
педиатрического стационара

Продолжение таблицы Б.1

6. В какой лекарственной форме представлены инъекционные лекарственные препараты для детей?
- А) растворы для инъекций в ампулах
 - Б) растворы для инъекций во флаконах
 - В) порошки для приготовления растворов для инъекций в пенициллиновых флаконах
7. При назначении инъекционных лекарственных форм детям:
- А) лекарства в упаковке (ампулы, флакон) назначаются полностью
 - Б) назначается ½ ампулы, флакона
 - В) назначается другая часть ампулы, флакона
 - Г) не задумываюсь об этом
8. На что Вы ориентируетесь при назначении инъекционных ЛС детям?
- А) протоколы лечения, клинические рекомендации
 - Б) инструкция по медицинскому применению
 - В) личный опыт
9. Были ли в Вашей практике случаи, когда в протоколе лечения для детей указаны объем и /или концентрация лекарственного препарата, отсутствующее на фармацевтическом рынке?
- Да Нет
10. Считаете ли Вы что инъекционные лекарственные формы для детей должны производиться в специальных уменьшенных концентрациях и/или объемах?
- Да Нет
11. Приведите примеры инъекционных лекарственных форм, назначение которых детям вызывает сложности дозирования?
-

III часть**АНКЕТА ДЛЯ ОПРОСА ВРАЧЕЙ-АНЕСТЕЗИОЛОГОВ**

Уважаемый коллега!

1. Проводите ли Вы анестезию пациентам детского возраста?
- Да Нет
2. На что Вы ориентируетесь при подборе дозы анестезиологических препаратов?
- А) Клинические рекомендации
 - Б) Протоколы лечения
 - В) Личный опыт
 - Г) Инструкции по медицинскому применению
3. Какой тип наркоза чаще всего Вы используете детям в возрасте до 5 лет?
- А) Ингаляционный
 - Б) Внутривенный
 - В) Внутримышечный
 - Г) Эндотрахеальный
 - Д) Внутрикостный
4. Какой тип наркоза чаще всего Вы используете детям старше 5 лет?
- А) Ингаляционный
 - Б) Внутривенный
 - В) Внутримышечный
 - Г) Эндотрахеальный
 - Е) Внутрикостный

Продолжение таблицы Б.1

5. Укажите, какие лекарственные формы для парентерального введения, Вы используете в анестезиологической практике у детей?

- А) Растворы для инъекций
- Б) Суспензии для инъекций
- В) Эмульсии для инъекций
- Г) Растворы для инфузий
- Д) Эмульсии для инфузий
- Е) Суспензии для имплантации
- Ж) Гели для инъекций
- З) Импланты

И) Порошки (или лиофилизаты) для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм

К) Концентраты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм

6. Как полно Вы используете парентеральные лекарственные формы в детской анестезиологии? Укажите один или несколько вариантов ответов

- А) флакон использую полностью
- Б) ампулу использую полностью
- В) использую $\frac{1}{2}$ флакона
- Г) использую $\frac{1}{2}$ ампулы
- Д) использую меньшую часть флакона
- Е) использую меньшую часть ампулы

7. Считаете ли Вы, что парентеральные лекарственные формы для детей должны производиться в специальных уменьшенных концентрациях?

Да Нет

8. Считаете ли Вы, что парентеральные лекарственные формы для детей должны производиться в специальных уменьшенных объемах?

Да Нет

9. Приведите примеры инъекционных лекарственных форм для наркоза, назначение которых детям вызывают сложности дозирования?

- А) Фентанил 0,005%
- Б) Кетамин
- В) Пропрофол 1%
- Г) Эсмерон

другое _____

10. Укажите затраты рабочего времени на оформление документации по списанию неиспользованных парентеральных лекарственных препаратов для детской анестезиологии:

- А) $\frac{1}{2}$ часа
- Б) 1 час
- В) 1,5 часа
- Г) другое _____

11. Укажите лекарственные препараты, требующие производства в специальных детских дозировках для применения в детской анестезиологии?

Спасибо за участие!

**АНКЕТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ ОТДЕЛЕНИЯ ХИРУРГИИ
ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА**

Анкета предназначена для выявления мнения по концентрациям и объемам растворов лекарственных препаратов для парентерального введения в отделениях хирургии педиатрического стационара.

Уважаемый коллега!

С целью оптимизации лекарственного обеспечения педиатрических стационаров проводятся исследование лекарственных препаратов для парентерального введения в отделениях хирургии педиатрического стационара. Нам очень ценно и важно Ваше мнение как квалифицированного специалиста по этой проблеме.

Позвольте дать Вам инструкции по заполнению анкет. В части I необходимо заполнить общие данные о респонденте.

I часть

1. Возраст _____
2. Стаж работы в медицине _____
3. Стаж работы в педиатрии _____
4. Должность _____
5. Квалификационная категории _____

II часть

Выскажите, пожалуйста, Ваше мнение, используя знаки «+» или «-».

1. Выполняются ли в Вашем отделении хирургические манипуляции?
Да Нет
2. При введение инъекционных лекарственных форм детям, используете ли Вы раствор в ампуле и/или флаконе полностью?
А) всегда
Б) часто, но не всегда
В) редко
Г) полностью
3. Приходилось ли Вам разбавлять инфузионные растворы для детей до меньшей концентрации?
Да Нет
4. Приходилось ли Вам вводить раствор дробно?
Да Нет
5. Используете ли Вы в работе аспирационные фильтр-канюли?
Да Нет
6. Приведите примеры инъекционных растворов во флаконах и ампулах, которые Вам приходилось вводить детям не полностью?

Спасибо за участие!

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Сравнительный анализ ассортимента растворителей и разбавителей
лекарственных препаратов для парентерального введения,
представленных в ГРЛС и педиатрическом стационаре

**Сравнительный анализ ассортимента ЛП «Вода для инъекций»,
представленного в ГРЛС и ДРКБ**

Упаковка	Объем, мл	Количество производителей, ед	Наличие в ассортиментном списке ДРКБ
ампулы стеклянные, ампулы полимерные (буфусы)	0,5	1	
	1,0	15	
	1,8	1	
	2,0	26	да
	3,0	7	
	3,5	1	
	4,0	2	
	5,0	26	да
	10,0	19	да
	20,0	1	
флаконы полимерные, бутылки стеклянные	25,0	1	
	50,0	1	
	100,0	6	
	200,0	4	
	250,0	3	
	350,0	2	
	450,0	2	
	500,0	4	да
	2000,0	1	
контейнеры полимерные с одним или двумя портами	50,0	1	
	100,0	2	
	150,0	1	
	250,0	4	
	300,0	2	
	400,0	4	
	500,0	2	
	1000,0	3	

**Сравнительный анализ ассортимента ЛП « Натрия хлорид
для инфузий 0,9%», представленного в ГРЛС и ДРКБ**

Упаковка	Объем, мл	Количество производителей, ед	Наличие в ассортиментном списке ДРКБ
ампулы стеклянные, ампулы полимерные (буфусы)	1,0	6	
	2,0	15	
	3,0	2	
	4,0	1	
	5,0	23	
	10,0	16	да
флаконы полимерные, бутылки стеклянные	50,0	4	
	100,0	12	да
	150,0	1	
	200,0	17	да
	250,0	10	да
	300,0	1	
	350,0	1	
	400,0	16	да
	450,0	1	
	500,0	10	да
	600,0	1	
	700,0	1	
	750,0	1	
1000,0	4		
контейнеры полимерные с одним или двумя портами + устройство для вливания, пакеты	50,0	5	
	100,0	14	да
	150,0	2	
	200,0	10	да
	250,0	18	
	300,0	2	
	350,0	2	
	400,0	10	
	450,0	2	
	500,0	17	да
	550,0	1	
	600,0	2	
	700,0	1	
	750,0	2	
	800,0	4	
	850,0	1	
	900,0	1	
	950,0	1	
	1000,0	15	да
	1200,0	1	
1250,0	2		
1500,0	3		
1750,0	1		
2000,0	7		

продолжение таблицы В.2

	2250,0	1	
	2500,0	3	
	2750,0	1	
	3000,0	6	
	3500,0	3	
	4000,0	2	
	4250,0	1	
	4500,0	1	
	4750,0	1	
	5000,0	3	
	5500,0	1	
	6000,0	1	
	6500,0	1	
	7000,0	1	

Приложение В, таблица В.3

**Сравнительный анализ ассортимента ЛП «раствор Рингера»,
представленного в ГРЛС и ДРКБ**

Упаковка	Объем, мл	Количество производителей, ед	Наличие в ассортиментном списке ДРКБ
флаконы полимерные, бутылки стеклянные	100,0	4	
	200,0	12	
	250,0	7	да
	400,0	12	
	450,0	1	
	500,0	7	
	1000,0	1	
контейнеры полимерные с двумя портами	50,0	1	
	100,0	7	
	150,0	1	
	200,0	7	
	250,0	12	да
	400,0	7	
	450,0	1	
	500,0	12	
	600,0	1	
	750,0	1	
	800,0	3	
	1000,0	6	

**Сравнительный анализ ассортимента ЛП» Глюкоза для инфузий 5%»,
представленного в ГРЛС и ДРКБ**

Упаковка	Объем, мл	Количество производителей, ед	Наличие в ассортиментном списке ДРКБ
флаконы полимерные, бутылки стеклянные	50,0	4	
	100,0	15	
	125,0	1	
	150,0	4	
	200,0	19	да
	250,0	10	да
	300,0	2	
	350,0	2	
	400,0	18	
	450,0	2	
	500,0	20	да
	550,0	1	
	600,0	1	
	650,0	1	
	800,0	1	
	1000,0	4	
контейнеры полимерные с двумя портами	50,0	4	
	100,0	11	да
	150,0	4	
	200,0	12	
	250,0	13	
	300,0	2	
	350,0	2	
	400,0	9	
	450,0	2	
	500,0	13	
	550,0	1	
	600,0	2	
	650,0	1	
	700,0	1	
	750,0	2	
	800,0	2	
	1000,0	6	
	1250,0	1	
	1500,0	1	
	1750,0	3	
	2000,0	4	
2500,0	3		
3000,0	4		
3500,0	2		
4000,0	1		
4500,0	1		
5000,0	2		

