

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра аптечной технологии лекарств**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**по теме: «ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ФИТОПРЕПАРАТА ДЛЯ  
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА»**

**Выполнила:** соискатель высшего образования  
группы Фм19(4,10д) и-06  
специальности 226 Фармация, промышленная  
фармация  
образовательной программы Фармация  
Сафих МАНАЛ

**Руководитель:** заведующая кафедры аптечной  
технологии лекарств, д.фарм.н., профессор  
Лилия ВИШНЕВСКАЯ

**Рецензент:** профессор заведения высшего  
образования кафедры заводской технологии  
лекарств, д.фарм.н., профессор  
Лариса БОБРИЦКАЯ

## АННОТАЦИЯ

Обосновано выбор состава активных компонентов в лекарственных средствах для лечения и профилактики атеросклероза. В состав лекарственных средств вошли: трава якорца стелющегося, семена пажитника сенного, плоды боярышника, трава пустырника и астрагала шерстистоцветкового, листья аспалатуса линейного. В качестве лекарственной форма были выбраны сборы для применения в виде фиточаев. Разработана технология 2-х экстенпоральных лекарственных средств. Проведен контроль их качества. Обозначен спектр фармакологического действия разработанных препаратов.

Квалификационную работу изложено на 50-ти страницах, она содержит 7 таблиц, 1 схему, 8 рисунков, 40 источников литературы.

*Ключевые слова:* атеросклероз, лекарственные растения, экстенпоральные лекарственные средства, сборы, фиточаи, контроль качества.

## ANNOTATION

The choice of the composition of active components in medicines for the treatment and prevention of atherosclerosis is justified. The composition of the medicines included: tribulus creeping herb, fenugreek seeds, hawthorn fruits, motherwort herb, astragalus wooliflora herb, aspalathus lineara leaves. As a dosage form, collections were chosen for use in the form of herbal teas. The technology of 2 extemporaneous medicines has been developed. Their quality control was carried out. The spectrum of pharmacological action of the developed medicines is indicated.

Qualification work is presented on 50 pages, it includes 7 tables, 1 diagram, 8 figures, 40 references.

*Key words:* atherosclerosis, medicinal plants, extemporaneous medicines, species, herbal teas, quality control.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Этиология, патогенез и формы атеросклероза, симптомы заболевания	9
1.2 Основные принципы фармакотерапии атеросклероза	13
1.3 Комплекс мероприятий, направлений на профилактику заболевания	17
Выводы к главе 1	18
ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	20
2.1 Ассортимент препаратов растительного происхождения для лечения атеросклероза	20
2.2 Обоснование составов лекарственных средств для лечения и профилактики атеросклероза	25
2.3 Контроль качества растительного сырья. Взаимосвязь его химического состава и фармакологического действия лекарственных средств	28
2.4 Технология разработанных лекарственных средств	36
2.4.1 Проведение подготовительных работ	36
2.4.2 Обоснование выбора лекарственной формы. Расчет ингредиентов сборов	37
2.4.3 Технологический процесс получения сборов для фиточаев	39
Выводы к главе 2	42
ГЛАВА 3 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СБОРОВ. УПАКОВКА. МАРКИРОВКА	43
3.1. Проведение контроля качества разработанных лекарственных средств в аптечных условиях	43
3.2. Упаковка и маркировка фиточая	46
Выводы к главе 3	48
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	51
ПРИЛОЖЕНИЯ	55

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- БАВ (БАС) – биологически активные вещества (соединения)
- АТС –Анатомически-терапевтически-химическая классификационная система
- АФИ – активный фармацевтический ингредиент
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- BP1,0; BP5,0, BP20,0, BP100,0 – весы ручные
- ГОСТ – Государственный отраслевой стандарт
- ГФУ – Государственная фармакопея Украины
- ДСТУ – государственный стандарт Украины
- МЗУ – Министерство здравоохранения Украины
- НД – нормативная документация
- НТД – нормативно-техническая документация
- ППК – паспорт письменного контроля
- ООО – общество с ограниченной ответственностью
- ПАТ – публичное акционерное общество
- СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 – Стандарт МЗ Украины «Требования по изготовлению нестерильных лекарственных средств в условиях аптек»
- ОХС – общий холестерин
- ТУ – технические условия
- ЦНС – центральная нервная система
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- ФФ – фармацевтическая фабрика
- ЧАО – частное акционерное общество

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Атеросклероз является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Он может поражать разные органы, но самым распространенным является атеросклероз сосудов сердца. Опасен атеросклероз осложнениями, которые возникают при неэффективном лечении заболевания. В последние десятилетия наблюдается стабильный рост заболеваемости, особенно в странах с низким и средним уровнем жизни. Последствия заболевания могут быть тяжелые. Так, по данным ВОЗ более 75 % смертей в мире происходит от сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти в мире более 18 миллионов людей ежегодно [33, 37]. В европейских странах он также является основной причиной смертности (более 50 %) [2]. По числу случаев заболеваемости атеросклерозом и смертности от него Украина за последние годы занимает одно из первых мест среди стран Европы. Так, основной причиной смертности в мире и в Украине за прошлый год являются сердечно-сосудистые заболевания (около 70 %). Каждый второй случай связан с атеросклерозом [29].

При атеросклерозе в сосудах откладываются липидные бляшки, что сопровождается их сужением и закупоркой и приводит к нарушениям кровообращения. Со временем отложения в сосудах разрастаются и замещаются соединительной тканью [1–4, 30, 31, 36].

Существует несколько видов заболевания в зависимости от локализации патологического процесса. Атеросклероз поражает сосуды сердечно-сосудистой системы, головного мозга, конечностей, почек и других органов. Следовательно, атеросклероз является одним из самых опасных заболеваний. Если своевременно его не лечить, последствия заболевания ужасающие. Атеросклероз является одной из главных причин ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, аритмии, инфаркта миокарда [3].

Для фармакотерапии этой группы заболеваний применяются, в основном, синтетические препараты, которые оказывают влияние на уровень

холестерина и триглицеридов (статины), а также сосудорасширяющие и антиоксидантные средства. Параллельно применяются симптоматически лекарственные средства [5, 13–15, 26]. Их импортозамещение является одной из задач фармации на сегодняшний день.

Учитывая вышесказанное, поиск новых лекарственных средств для фармакотерапии атеросклероза является актуальным. Одним из таких направлений является создание препаратов на основе природного сырья. Всем известно, что болезнь лучше предупредить, чем лечить, поэтому профилактика атеросклероза является неотъемлемой частью этих мероприятий. Эффективно применять для профилактики и лечения атеросклероза в комплексной терапии фиточаи [21]. Они могут существенно снижать побочное действие синтетических препаратов на разные системы организма.

**Объектом исследования** в работе является растительное сырье для лечения атеросклероза и его последствий: трава якорца стелющегося и семена пажитника сеного, а также плоды боярышника, трава пустырника и астрагала шерстистоцветкового, листья аспалатуса линейного [6, 17–19, 28].

**Предмет исследования** – различные виды атеросклероза, лекарственные средства для его фармакотерапии, фиточаи и экстенпоральная рецептура.

**Целью данной работы** явилось разработка состава и технологии экстенпоральных лекарственных средств в форме сборов для профилактики и лечения атеросклероза, а также методик контроля их качества.

Для достижения цели необходимо было решить следующие **задачи исследования**:

1. Обобщить статистические данные по заболеваемости атеросклерозом в Украине и в мире.
2. Ознакомиться с информацией научных источников по причинам, патогенезе, симптомах, видам атеросклероза.

3. Проанализировать целесообразность применения лекарственных средств природного происхождения для комплексного лечения заболевания и расширения ассортимента этих препаратов.
4. Изучить влияние биологически активных веществ растительного сырья на наличие антисклеротического действия.
5. Разработать состав лекарственного средства на основе природного сырья для профилактики и лечения атеросклероза.
6. Теоретически и экспериментально обосновать выбор рациональной лекарственной формы.
7. Разработать технологию экстенпорального лекарственного средства.
8. Определить методики и провести контроль качества лекарственного средства.
9. Подобрать тару и упаковочный материал, оформить лекарственное средство к отпуску.
10. Теоретически предположить спектр фармакологического действия экстенпорального средства и его возможные побочные эффекты.

**Методы исследования.** В работе использовали системный, структурный анализ научных источников и интернет-ресурса. При проведении экспериментов применяли фармакопейные физико-химические, фармако-технологические методы анализа [6–8, 10, 25, 28]. Статистическую обработку полученных результатов проводили по методике ГФУ [7].

**Научная новизна работы.** Впервые разработан состав двух лекарственных средств для профилактики и лечения атеросклероза. Предложена их рациональная лекарственная форма (сборы для приготовления фиточаев). Методики контроля качества лекарственных средств могут быть использованы при их приготовлении в аптеках.

**Практическая значимость полученных результатов.** Внедрение экстенпоральных средств в аптечную практику позволит расширить ассортимент антисклеротических препаратов на основе растительного сырья.

Применение фиточаев для лечения заболевания позволит повысить эффективность фармакотерапии и значительно снизить побочные эффекты синтетических лекарственных средств.

**Элементы научных исследований.** Доказана актуальность поиска новых лекарственных средств на основе природного сырья для профилактики и лечения атеросклероза. Разработан состав и технология 2-х экстенпоральных лекарственных средств в виде сборов для лечения атеросклероза. Подобраны методики проведения контроля их качества. Предложено применение фиточаев для профилактики и лечения заболевания, а также для общеукрепляющего действия на организм.

**Структура и объем квалификационной работы.** Квалификационная работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературных источников и приложения. Она отвечает всем требованиям, предъявляемым к квалификационным работам.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Этиология, патогенез и формы атеросклероза, симптомы заболевания

Атеросклероз — заболевание, в результате развития которого на стенках сосудов возникают холестериновые отложения [4, 35]. По сведениям ВОЗ от осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистые смертность в возрастной группе после 40 лет (40-69) составляет 45 % смертей [33]. Наибольшее количество смертей в мире происходит от инфарктов и инсультов (более четырех из пяти), которые являются следствием ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и атеросклероза. 1/3 смертей происходит у лиц младше 70 лет.

Атеросклероз является хроническим заболеванием, развивается постепенно. Сосудистые бляшки разрастаются, суживая и закрывая просвет сосудов, что приводит к ухудшению кровообращения и питания органов. В них нарушается обмен веществ и возникает кислородное голодание. Атеросклероз может развиваться в разных сосудах, виды заболевания представлены ниже. Развивается заболевание постепенно в крупных и средних сосудах, что приводит к нарушению кровоснабжения организма от сердца к другим системам организма. Холестериновые бляшки могут откладываться на стенках разных сосудов, но чаще всего они обнаруживаются в коронарных сосудах, аорте, артериях нижних конечностей (рис. 1.1) [1–3, 22].

Атеросклероз – «тихий убийца». Он развивается незаметно, постепенно и на начальных этапах пациент не ощущает признаков заболевания. Симптомы атеросклероза появляются на стадии, когда сосуды сильно суживаются, просвет их уменьшается за счет бляшек. Бляшки – это отложения в микроскопических разрывах эндотелия сосудов (жировые, белковые, кальций,

остатки клеток). Со временем отложения накапливаются и бляшки увеличиваются в размерах [4, 22, 31].

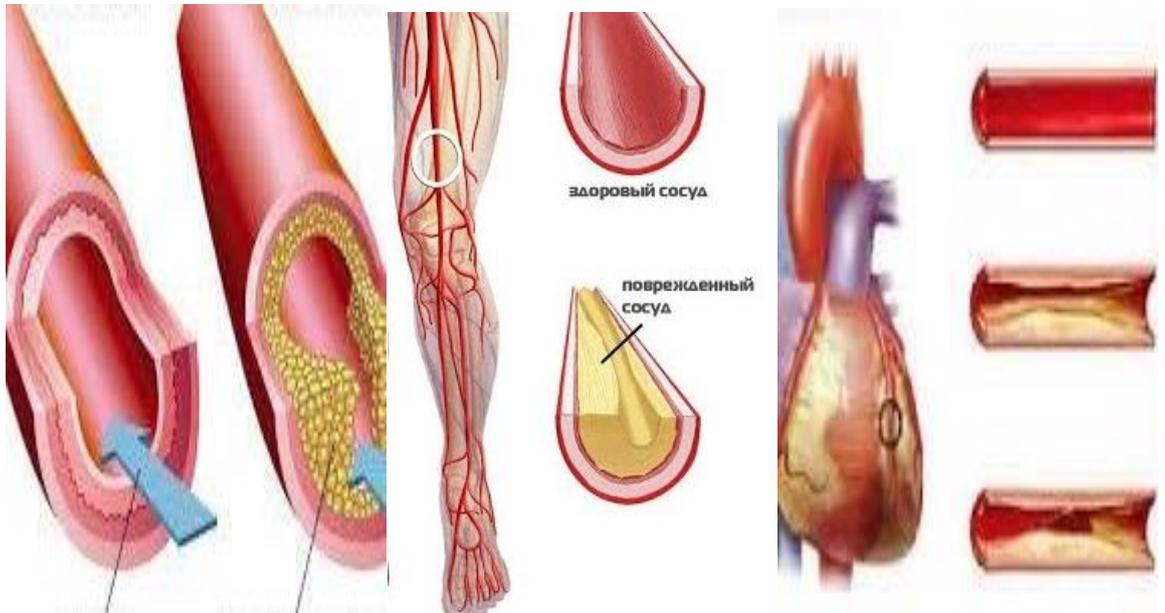


Рис.1.1 Атеросклероз сосудов нижних конечностей и коронарных сосудов [4]

Причины развития атеросклероза различные. Развитию заболевания способствует целый ряд факторов, которые связаны не только с высоким содержанием холестерина в крови, а и с общим состоянием здоровья организма, сопутствующими заболеваниями, условиями и способом жизни.

Факторы, которые способствуют развитию атеросклероза [3, 4, 33, 40]:

- состояние организма, пол, возраст;
- генетические особенности организма;
- нарушение обмена веществ. (повышенное содержание липопротеинов низкой плотности);
- сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, нервные и сердечно-сосудистые заболевания и др.);
- повышенная свертываемость крови;
- неправильное питание. Калорийная пища с большим содержанием жиров животного происхождения;
- способ и условия жизни (недостаточные физические нагрузки, курение, злоупотребление алкоголем и др.).

Бытует мнение, что атеросклероз болезнь людей преклонного возраста и основной его причиной является повышенный холестерин. По данным научных источников холестерин откладывается на стенках поврежденных сосудов. Из вышеизложенной информации следует, что развитию атеросклероза способствует целый комплекс факторов и предшествуют структурные изменения артерий и нарушения ряда биохимических процессов.

Со временем атеросклероз поражает одновременно большинство сосудов, то есть становится системным заболеванием. В зависимости от места отложения холестериновых бляшек различают следующие его формы [1, 4]:

- атеросклероз коронарных артерий;
- церебральный (закупорка просвета сосудов мозга);
- сонной и позвоночных артерий;
- почечных артерий;
- кишечных артерий;
- артерий верхних конечностей;
- облитерирующий (закупорка артерий нижних конечностей);
- мультифокальный атеросклероз.

Следовательно, заболевание может поражать сосуды различных органов и систем. Состояние сосудов постоянно ухудшается, вплоть до развития мультифокальной формы атеросклероза [4]. Это наиболее тяжелая форма заболевания, при которой поражается нескольких сосудов, что приводит к развитию серьезных осложнений. Последствиями сужения коронарных артерий являются стенокардия и ишемическая болезнь сердца [4, 40]. Разрыв бляшки приводит к образованию тромба и к закупорке сосуда, следствием чего может быть инфаркт миокарда. Поражения холестериновыми бляшками крупных артерий нередко приводит также к нарушению мозгового кровообращения, что может быть причиной инсульта. Стеноз сосудов, снабжающих кровью кишечник и почки, может привести не только к функциональным нарушениям работы органов, а и к некротическим изменениям в них [4].

Как было указано выше, атеросклероз развивается постепенно, довольно длительно. По мнению специалистов он имеет 6 стадий развития [4]:

- 1-3 стадии. На первых 3-х стадиях холестериновые бляшки в сосудах еще отсутствуют. На этих стадиях процессы носят обратимый характер при правильно подобранном лечении.
- 4-я стадия. Начиная с этой стадии заболевания, при обследованиях фиксируются отложения в сосудах.
- 5-я стадия. В сосудах происходит разрастание соединительной ткани, что приводит к развитию кальциноза.
- 6-я стадия. Дальнейшее развитие бляшек, резкое сужение сосудов и развитие осложнений.

Различают понятие «облитерирующий атеросклероз» и «стенозирующий атеросклероз». Они характеризуют разные стадии атеросклероза. Стеноз – это сужение просвета сосуда. Облитерация – частичная или полная закупорка артерии [4].

В начале атеросклероз развивается практически бессимптомно. Симптомы заболевания возникают на 4-6-й стадиях его развития при сужении сосудов. Симптомы зависят от формы и тяжести заболевания. В месте поражения сосудов появляются болезненные ощущения, онемение. Например, локальные боли в груди характерны для стеноза коронарных артерий. Болевые ощущения и одышка проявляются как при нагрузке, так и в состоянии покоя. Холестериновые бляшки сосудов мозга и множественные поражения артерий сопровождаются головными болями. Кроме того, пациенты жалуются на головокружение, шум в ушах, плохое общее самочувствие, ухудшение памяти, повышенная утомляемость и др. При стенозе сосудов ухудшается кровоснабжение органов, что приводит к нарушениям чувствительности, ухудшению зрения и другим негативным последствиям. Атеросклероз сосудов нижних конечностей сопровождается отечностью ног, болями в икроножных мышцах во время ходьбы, хромотой, эпизодически могут появляться судороги [2–4, 22, 35, 38].

Следует отметить, что подобные симптомы могут возникать не только при атеросклерозе, а и при других заболеваниях, поэтому подтвердить наличие заболевания можно только при помощи проведенной диагностики (клинический и биохимический анализ крови, ангиография, УЗИ-диагностика, компьютерная томография и др.) [4, 2, 35]. Показано комплексное обследование состояния центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, нижних конечностей и др.

## **1.2 Основные принципы фармакотерапии атеросклероза**

По данным научных источников и врачей-практиков для лечения заболевания рекомендуется проведение комплексной терапии, которая включает 3 основных направления [3, 4, 5]:

- коррекцию состояния больного с помощью медикаментозного лечения;
- хирургическое вмешательство при тяжелых и запущенных формах заболевания;
- проведение мероприятий, направленных на профилактику заболевания.

С целью изучения состояния вопроса по лечению атеросклероза были проанализированы фармацевтические рынки Украины и Марокко, ниже представлены полученные результаты. Как уже было указано, фармакотерапия заболевания зависит от формы и степени поражения сосудов. В первую очередь пациентам назначают лекарственные средства, нормализующие уровень холестерина в крови, а также препараты для расширения и укрепления стенок сосудов [5].

Основными препаратами, которые применяются для нормализации показателей при атеросклерозе являются гиполипидемические средства (АТС код С10) (табл.1.1) [5, 9, 14, 39].

Таблица 1.1

**Фармакологические группы лекарственных средств, применяемых при атеросклерозе**

Фармакологическая группа	Наименование лекарственного средства
Статины	Ловастатин, Симвастатин, Флувастатин, Правастатин, Роместин, Аторвастатин, Церивастатин, Правастатин, Разувастин
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин, Колестипол, Хьюарова смола
Фибраты	Гемфиброзил, Фенофибрат, Ципрофибрат, Этофибрат
Антиоксиданты прямого действия	Токоферол, Рутин, Аскорбиновая кислота
Антиоксиданты непрямого действия	Метионин, Липоевая кислота, Глутаминовая кислота
Ангиопротекторы	Пирикарбат, Гепарин, Тиклопидин
Другие гиполипидемические средства	Декстротироксин, Пробукол, Тиаденол, Бенфлуорекс, Меглутол, Омега-3 ненасыщенные жирные кислоты, Магний с витамином В <sub>6</sub>

Основной группой лекарственных средств, которые применяются при атеросклерозе являются статины. Как было отмечено, одной из причин развития атеросклероза является повышение уровня общего холестерина. Для коррекции применяются лекарственные средства, действие которых направлено на снижение в крови холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). По данным научных исследований уменьшение этих

показателей в крови на 10 % снижает риск смертности от осложнений на сердечно-сосудистую систему ишемической болезни почти на 40 % (ишемическая болезнь сердца, инфаркт и др.) [23].

Они оказывают гиполипидемическое и антиатеросклеротическое действие. Их употребление существенно снижает осложнения и смертность от атеросклероза [14. 23. 26]. Из этой группы препаратов широко применяются статины, которые являются ингибиторами 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы. Особенности действия и применения этих препаратов приведены в таблице 1.2.

Таблица 1.2

### Особенности применения статинов для лечения атеросклероза

Фармакологическое действие	Применение	Побочное действие
Замедляют развитие коронарного атеросклероза; снижают уровень ОХС и ХС ЛПНП; препятствуют образованию и развитию бляшек; нормализуют вязкость крови; повышают уровень ХС ЛПВП	Лечение и профилактика атеросклероза, при комбинированной гиперхолестеринемии, триглицеридемии, наследственной гиперхолестеринемии, нестабильной стенокардии	Диспепсические расстройства (диарея, метеоризм, тошнота), обострение панкреатита, гепатита, повышение уровня трансаминаз, нарушения со стороны ЦНС (головная боль, судороги, парестезии), миопатия, астения, аллергические реакции (тромбоцитопения, эозинофилия васкулиты, круп), фотосенсибилизация

Как видно из сведений, представленных в таблице 1.2, наряду с лечебным действием статины могут вызывать серьезные осложнения со стороны разных систем организма, что существенно ограничивает спектр их применения. Исходя из этого, статины не рекомендуется принимать при нарушениях функции печени, почечной недостаточности, повышенной чувствительности, беременности, лактации, в детском возрасте [14, 22].

Параллельно с проведением медикаментозной терапии атеросклероза у пациента необходимо лечить сопутствующие заболевания. Фармакотерапия заболевания, особенно синтетическими лекарственными средствами, проводится длительно, что приводит к появлению различных осложнений [22, 38, 40]. Для коррекции применяется симптоматическое лечение. А при наличии серьезных осложнений препарат необходимо отменить и заменить на более безопасный.

В заключении необходимо отметить, что наиболее широко для лечения атеросклероза применяются средства синтетического происхождения. На фармацевтическом рынке большинство препаратов этих фармакологических групп импортного производства. Процесс лечения заболевания длительный, очень часто лекарственные средства принимают постоянно, что требует значительных материальных затрат как со стороны пациента, так и со стороны государства. Из бюджета страны тратятся средства на оплату листов нетрудоспособности и на ряд лекарственных средств, которые включены в программу «Доступні Ліки» в Украине. Импортозамещение является одной из главных задач фармации на данный момент.

В последние годы ассортимент лекарственных препаратов для лечения атеросклероза пополнился за счет лекарственных препаратов натурального происхождения, в том числе и украинских производителей.

Лекарственные средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ по сравнению с их синтетическими аналогами по действию. Они эффективны, особенно для лечения начальных стадий и для профилактики заболевания. Кроме того, они безопасны, что играет немаловажную роль при

длительном лечении заболевания. Применение комбинированной терапии позволяет значительно уменьшить дозы основных препаратов для лечения атеросклероза и, тем самым, снизить их побочное действие на организм пациента.

Полностью вылечить атеросклероз, особенно когда наблюдается отложения на стенках сосудов и сильное их сужение, невозможно. Процессы эти необратимы. При тяжелых формах заболевания, которое сопровождается значительным сужением просвета артерий, и при рисках тромбоза показано хирургическое лечение. Пациенту производится шунтирование или стентирование кровеносных сосудов. Хирургическим путем восстанавливают нормальное кровообращения в сосудах, изолируя пораженную артерию (шунтирование) или больному вводят с помощью катетера специальный стент, расширяя суженую артерию (стентирование) [4]. Обе операции широко применяются в мировой практике для лечения атеросклероза.

### **1.3 Комплекс мероприятий, направлений на профилактику заболевания**

Помимо медикаментозного лечения необходимо проводить профилактику заболевания. Лечение атеросклероза длительное и требует от пациента смены образа жизни. Учитывая причины, которые могут привести к развитию заболевания (раздел 1.1 данной работы), для профилактики обострения атеросклероза необходимо [3, 4, 30]:

- поддерживать нормальную массу тела (ожирение способствует развитию склероза);
- соблюдать строгую диету с большим количеством растительной пищи (овощи, фрукты, снизить потребление жирной пищи животного происхождения, содержащей значительное количество насыщенных жиров, а также жареной и другой нездоровой пищи);

- активный образ жизни (умеренные физические нагрузки, ходьба, зарядка);
- не курить и не употреблять алкоголь.

Немаловажное значение имеет своевременное проведение исследований. Качественное лечение и профилактика заболевания сохранит здоровье пациента и предупредить возникновение тяжелых осложнений.

Таким образом, для лечения атеросклероза применяются, в основном, синтетические лекарственные средства, которые могут оказывать побочное действие на разные органы. Препараты пациенты принимают длительно, от нескольких месяцев и более. Параллельно в комплексе с синтетическими препаратами необходимо принимать лекарственные средства природного происхождения, которые имеют ряд преимуществ (низкую токсичность, меньшую стоимость, наличие сырьевой базы для их производства и др.). Кроме того, растительные препараты могут применяться для профилактики атеросклероза категориям лиц, которые имеют факторы риска его возникновения.

В заключении необходимо отметить, что создание новых эффективных и малотоксичных препаратов природного происхождения для лечения атеросклероза является актуальной.

### **Выводы к главе 1:**

1. Приведены статистические данные заболеваемости и смертности от осложнений атеросклероза.
2. В обзоре литературы освещены вопросы этиологии, патогенеза атеросклероза, а также его симптомы, формы и стадии.
3. Описаны факторы, которые способствуют развитию заболевания.
4. Проведен анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для фармакотерапии заболевания.
5. Рассмотрены также немедикаментозные (хирургические) методы лечения атеросклероза.

6. Показаны преимущества применения лекарственных средств природного происхождения для комплексной фармакотерапии атеросклероза.

7. Подчеркнуто необходимость проведения своевременного обследования и профилактики заболевания.

8. Аргументирована актуальность поиска новых лекарственных средств для профилактики и лечения атеросклероза.

## ГЛАВА 2

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 2.1 Ассортимент препаратов растительного происхождения для лечения атеросклероза

В предыдущей главе было указано на актуальность применения лекарственных средств природного происхождения в комплексной терапии атеросклероза. В данном разделе работы представлены материалы по анализу рынка лекарственных средств на основе растительного сырья для лечения атеросклероза.

В аптеках ассортимент натуральных лекарственных средств для лечения атеросклероза представлен в виде лекарственных растений и их сборов для приготовления настоев и отваров в домашних условиях.

Перечень лекарственных растений, которые могут применяться для снятия симптомов заболевания довольно обширный.

Таблица 2.1

#### Лекарственные растения для лечения атеросклероза

Название растения	Латинское название	Упаковка	Производитель
1	2	3	4
Боярышника плоды	<i>Crataegi fructus</i>	по 100 г в пачках с внутренним пакетом	ЧАО «Ліктрави», Житомир
Рябины черноплодной плоды	<i>Aroniae melanocarpae fructus</i>	по 150 г в пачках с внутренним пакетом	ЧАО «Лектравы», Житомир
Хмелья шишки	<i>Amenta Lupuli</i>	по 50,0 г в пачках	ЧАО «Ліктрави», Житомир
Пустырника трава	<i>Leonuri cardiacaе herba</i>	по 50 г в пачках с внутренним пакетом	ФФ «Віола», Запорожье
Мяты листья	<i>Menthae piperitae folia</i>	по 50 г в пачках с внутренним пакетом	ЧАО «Ліктрави», Житомир

<i>продолжение табл. 2.1</i>			
1	2	3	4
Валерианы корни	Valerianae radix	по 50 г в пачках	ФФ «Віола», Запорожье
Арники цветки	Arnicae flores	по 50 г в пачках	«Жива-Аптека», Киев
Тысячелистника трава	Millefolii herba	по 50 г в пачках	ЧАО «Ліктрави», Житомир
Зверобоя трава	Hyperici herba	по 75 г в пачках	ФФ «Віола», Запорожье
Одуванчика корень	Taraxaci radix	фиточай по 50 г в пачках	Мир Фито, ООО, Киев
Хвоща полевого трава	Equiseti arvensis herba	по 50 г в пачках	ФФ «Віола», Запорожье

Основные лекарственные растения, которые входят в состав препаратов для лечения атеросклероза, представлены в таблице 2.1 [14, 16–19].

Анализ фармацевтического рынка Украины показал, что ассортимент лекарственных растений для лечения и профилактики атеросклероза довольно широкий. Обращает на себя внимание и то, что большинство лекарственных растений производятся в Украине. Основные производители – это ЧАО «Ліктрави» (г. Житомир), ФФ «Віола» (г. Запорожье), АО «Лубнифарм» (г. Лубны) и др. Положительным является и то, что в Украине и Марокко имеется широкая сырьевая база для заготовки многих лекарственных растений.

Как было отмечено в обзоре литературы, существуют несколько форм заболевания. Атеросклероз поражает сосуды сердца, мозга, почек, легких, нижних и верхних конечностей и др. [2–4, 23]. Лекарственные растения применяются как для замедления процесса образования холестериновых бляшек, так и для устранения симптомов заболевания. Развитию атеросклероза способствуют целый ряд заболеваний разных органов (раздел 1.1 данной работы). Поэтому в фармакотерапии атеросклероза применяются лекарственные растения разных фармакологических групп. Для лечения атеросклероза показана комплексная фитотерапия, действие которой направленно одновременно на пораженные участки сосудов и на коррекцию

симптомов заболевания. Особенно эффективна фитотерапия для профилактики на начальных стадиях развития патологического процесса в сосудах.

Таблица 2.2

**Лекарственные растения с гиполипидемическим действием и для симптоматического лечения атеросклероза**

Название лекарственного растения / сырье			
корни	трава	листья	плоды / побеги
Женьшень	Астрагал шерстистоцветковый	Ортосифон	Боярышник
элеутерококк	Вереск обыкновенный	Подорожник большой	Каштан конский
Лимонник китайский	Якорцы стелющиеся	Толокнянка обыкновенная	Шиповник
Аралия маньчжурская	Крыжовник гладкий	Брусники	Подсолнечник однолетний
Заманиха высокая	Зверобой продырявленный		Укроп пахучий
Мыльнянка лекарственная	Золототысячник		Фенхель душистый
Родиола розовая			Омела белая (побеги)
Левзея сафлоровидная			
Змеевик вязолистный			

Растения, которые применяются для лечения атеросклероза, представлены в таблице 2.2 [14, 17–19]. По данным научных источников лекарственные растения угнетают синтез холестерина и триглицеридов, повышают их выведение с организма.

Для уменьшения всасывания холестерина из желудочно-кишечного тракта и предупреждения образования тромбов применяются чеснок, корни аралии, одуванчика лекарственного, лопуха большого, родовика лекарственного; кора крушины, рябины обычной; цветки арники горной, ромашки аптечной; плоды облепихи, рябины черноплодной, малины, ореха греческого, ольхи и др. [11, 12, 16–19]. Эти лекарственные растения ускоряют метаболизм и способствуют выведению холестерина и триглицеридов. Целая группа растений применяется для симптоматического лечения заболевания. Это лекарственные растения, которые проявляют сосудокрепляющее, сосудорасширяющее, антигипертензивное, успокаивающее, диуретическое действие. Показано также применение общеукрепляющих лекарственных средств на основе растительного сырья, а также препаратов, улучшающих обменные процессы [14, 16].

Укреплению кровеносных сосудов способствуют цветки клевера лугового; плоды клюквы, петрушки, черной смородины, боярышника, тмина; трава хвоща, донника; листья черной смородины, земляники, брусники и др. [19]. В терапии используется мочегонное действие хвоща полевого и почечного чая [14, 16].

Все перечисленные растения могут использоваться как монопрепараты, а также входить в состав сборов, из которых готовят настои, отвары, фиточаи. При атеросклерозе происходит зашлакованность сосудов. Для чистки сосудов традиционная и народная медицина предлагает использовать лекарственные средства, которые входят в состав сборов (таблица 2.3) [12].

Сбор 1 и 2 применяются при атеросклерозе и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Лекарственные растения, которые входят в состав сборов, оказывают комплексное действие.

Таблица 2.3

**Составы фиточаев для профилактики и лечения атеросклероза**

Номер сбора	Состав сбора	Приготовление в домашних условиях	Способ применения
1	Пустырника травы – 30,0 г, боярышника цветков и листьев – 10,0 г, шишки хмеля – 20,0 г, мяты листья – 15,0 г, валерианы корня – 15,0 г	2 столовые ложки на 500 мл кипятка, настоять под крышкой 15 мин., охладить, настой процедить	по стакану дважды в день за полчаса до еды при атеросклерозе сосудов сердца
2	Шиповника плодов – 30,0 г пустырника травы – 30,0 г подорожника листьев – 20,0 г боярышника плодов – 20,0 г крапивы листьев – 10,0 г ромашки цветков – 10,0 г, шалфея листьев – 10,0 г	технология аналогична. Время настаивания 1 час	по 1/2 стакана дважды в день при атеросклерозе сосудов сердца
3	Зверобоя травы – 25,0 г тысячелистника травы – 20,0 г, арники цветков – 5,0 г	время настаивания 30 мин.	по стакану в день небольшими порциями в течение дня при тромбфлебите
4	Спорыша, подорожника, брусники листьев, полевого хвоща и календулы цветков по 20,0 г	2 столовой ложки смеси залить в термосе 500 мл кипятка на ночь	по 70 мл 3 раза в день. Курс лечения тромбфлебита 1 мес.

Плоды боярышника понижают артериальное давление. Трава пустырника и листья мяты оказывают успокаивающее действие. Для снятия симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта применяют шишки хмеля [12].

Сборы 3 и 4 применяются при атеросклерозе нижних конечностей. Эффективным при тромбфлебитах является фиточай из цветков арники, травы тысячелистника и зверобоя. Он нормализует уровень холестерина, а также разжижает кровь [12].

Среди фитопрепаратов, которые наиболее часто применяют для лечения атеросклероза, можно выделить сбор «Гипертофитол плюс». В состав лекарственного средства входит ряд лекарственных растений (боярышника и липы цветки, боярышника, березы, мяты перечной листья, клевера лугового и астрагала шерстистоцветкового трава, хмеля шишки [14, 17]. Препарат улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, нормализует кровяное давление, снижает уровень холестерина. Компоненты сбора проявляют сосудорасширяющее, антигипертензивное, мочегонное, успокаивающее действием. Гипертофитол применяется для лечения артериальной гипертензии и атеросклероза. Сбор дозированный, выпускается в фито-пакетах по 1,5 г № 20. На основе сбора можно легко приготовить настой в домашних условиях.

## **2.2 Обоснование составов лекарственных средств для лечения и профилактики атеросклероза**

Основной целью работы является разработка составов экстенпоральных лекарственных средств на основе растительного сырья для профилактики и лечения атеросклероза. При подборе сырья учитывали материал, изложенный в предыдущем разделе, по ассортименту, фармакологическому действию лекарственных растений для лечения атеросклероза. В состав лекарственного средства рационально вводить растения, которые снижают уровень холестерина, укрепляют сосуды, а также обладают диуретическим, антигипертензивным и общеукрепляющим действием [14, 17, 19].

Эффективными для лечения заболевания будут лекарственные растения, обладающие гиполипидемическим действием. Нами было выбрано лекарственное сырье пажитника и якорца стелющегося. Оба растения содержат стероидные гормоны, благодаря наличию которых снижается уровень холестерина и триглицеридов в крови [11, 18].

Кроме антисклеротического действия якорцы стелющиеся проявляют целый фармакологических эффектов, которые позитивно влияют на течение заболевания [17, 18]:

- кардиотоническое,
- противовоспалительное,
- обезболивающее,
- спазмолитическое,
- мочегонное,
- вяжущее,
- антибактериальное,
- антитоксическое,
- желчегонное и другие виды действия.

Якорцы позитивно влияют на сосуды, расширяя их и тем самым улучшая кровообращение. Они снижают вязкость крови и предотвращают образование тромбов. Как было указано в обзоре литературы, при лечении атеросклероза частым осложнением является нарушение функции мочевыделительной системы, якорцы улучшают ее работу. Они уменьшают боли в области сердца, устраняют одышку, снижают артериальное давление. Якорцы улучшают работу желудочно-кишечного тракта. Растение позитивно влияет на нервную систему, улучшая качество сна. Препараты на основе растения улучшают половую функцию [11, 16–18].

Фармакологическое действие и применение пажитника. Он оказывает комплексное лечебное и общеукрепляющее действие [18]:

- нормализует уровень эстрогенов, снижает количество тестостерона;
- снижает уровень холестерина;
- снижает сахар в крови;
- понижает артериальное давление;
- укрепляет иммунитет;
- оказывает противовоспалительное действие;

- обладает репаративными свойствами;
- способствует выведению мокроты;
- нормализует работу желудочно-кишечного тракта;
- уменьшает боли в суставах;
- очищает кожу;
- уменьшает аллергические реакции и др.

Учитывая то, что препараты на основе якорца и пажитника применяются в медицине при атеросклерозе, артериальной гипертензии, стенокардией, половой дисфункции, оба растения являются перспективным сырьем для создания новых лекарственных средств для лечения заболеваний данной нозологической группы.

Одним из симптомов, который часто проявляется при различных формах атеросклероза, является артериальная гипертензия [4]. Поэтому рациональным будет введение в пропись растений, снижающих артериальное давление. С этой целью были выбраны боярышника плоды и пустырника трава.

Одним из осложнений, которые вызывают синтетические препараты при длительном лечении атеросклероза, является нарушение функций мочевыделительной системы, поэтому в экстенпоральное средство ввели астрагала шерстистоцветкового траву, которая проявляет мочегонное и гипоазотемическое действие [28, 29].

Одним из компонентов лекарственного средства было выбрано аспалатуса линейного листья (ройбос, ройбуша). По данным литературных источников в последние годы довольно популярным, особенно в Марокко, является чай из листьев аспалатуса. Чай из растения снижает холестерин в крови и способствует нормализации артериального давления. Кроме того, он оказывает противоаллергическое действие, что также имеет позитивное значение при комплексном лечении атеросклероза. Водная вытяжка растения укрепляет костно-мышечную систему. Подавляя образование остеокластов, ройбуш способствует восстановлению формы скелета [18, 21].

Таблица 2.4

**Состав сборов для профилактики и лечения атеросклероза**

Наименование сырья	масса, г
Сбор № 1	
Пажитника сенного семена	50,0
Боярышника кроваво-красного плоды	50,0
Сбор № 2	
Якорца стелющегося трава	50,0
Пустырника трава	15,0
Аспалатуса линейного листа и пагоны	15,0
Астрагала шерстистоцветкового трава	20,0

Таким образом, был разработан состав 2-х сборов для профилактики и лечения атеросклероза (таблица 2.4).

### **2.3 Контроль качества растительного сырья. Взаимосвязь его химического состава и фармакологического действия лекарственных средств**

Для изготовления сборов использовали лекарственное сырье известных производителей Украины и Марокко, которое приобретали в аптеке. При выборе сырья и проверке его качества руководствовались требованиями Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) и другой нормативной документации (НД) [6, 7, 28, 32].

Для выбора оптимальной технологии лекарственных средств необходимо учитывать морфологическую группу сырья, состав биологически активных веществ, которые отвечают за его фармакологическое действие,

измельченность, гигроскопичность, условия хранения и другие его характеристики, которые приведены ниже.

В сборах использовали официальное сырье лекарственных растений, монографии на которые есть у ГФУ и других действующих фармакопеех [6, 32]. Внешний вид сырья определяли визуально. Цвет, запах – по методикам ГФУ [7]. Лекарственное сырье не является сильнодействующим, поэтому его пробовали на вкус.

Как было указано в предыдущем разделе, в сборы было введено траву якорца стелющегося и семена пажитника.

Якорцев стелящихся трава (лат. *Tribuli terrestris herba*) фирмы «ФитоДом» (рис. 2.1) [11, 17, 18, 28].

Описание. При визуальном изучении сырье представляло собой измельченные кусочки высушенной травы растения светло-коричневого и коричневого цвета. Запах слабый, специфический.

С целью выбора рациональной технологии лекарственного средства и его спектра применения изучили состав биологически активных веществ в сырье. Согласно данным научных источников, якорцы стелющиеся содержат: флавоноиды, дубильные вещества, гликозиды, алкалоиды, сапонины, а также стерины и полисахариды [6, 28].



Рис. 2.1 Сырье якорцев стелющихся

Лечебное действие на атеросклероз оказывают стероидные гликозиды растения. Их содержание в растении зависит от места произрастания и может колебаться от 0,7 % до 2,8 %. Сумма стероидов растения называется трибуспонином, основной из них – диосгенин [11, 18, 28].

Фармакологическое действие и применение. Научными исследованиями доказано, что за счет стероидов якорцы обладают антисклеротическим действием. Они снижают в крови уровень холестерина за счет ЛПНП, не влияя на фракцию ЛПВП [18, 28].

Подобным фармакологическими свойствами обладает также семя пажитника сенного (лат. *Trigonellae foeni-gr. semenis*, рис. 2.2).



Рис. 2.2 Семена пажитника сенного

Описание. Семена светло-коричневого цвета с твердой оболочкой. горького вкуса, обладают сильным, специфическим ароматом.

Химический состав. Семена растения по разнообразию БАВ уникальны. Пажитник содержит стероидные сапонины до 1,34 %, основные из которых диосгенин, тигонин и ямогенин. Кроме того, в семенах есть алкалоиды (тригонелин – 0,38 %), слизь (до 38 %), эфирное масло (0,30 %). Пажитник имеет богатый состав микроэлементов и витаминов, а также рутин, горькие вещества и другие полезные вещества [6, 18, 28].

Для лечения атеросклероза ценным является способность стероидов снижать количество насыщенных жиров. Как было отмечено, пажитник уменьшает уровень холестерина и триглицеридов крови, особенно содержание липопротеинов низкой плотности. Положительным является и

сосудоукрепляющее действие пажитника за счет рутина и других БАВ. Наличие разнообразных БАВ и широкого спектра фармакологического действия позволяет применять семена растения в лекарственных средствах для лечения многих заболеваний, в том числе атеросклероза, а также тяжелых его осложнений (инсульта, инфаркта и др.). Растение богато клетчаткой. Пажитник содержит натуральное растворимое волокно (галактоманнан – до 25 %), которое уменьшает развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Следующие компоненты, которые были введены в состав сборов способствуют усилению их основного антисклеротического действия. В сбор были добавлены плоды боярышника кроваво-красного.

Боярышника плоды (лат. *Crataegi fructus*, рис. 2.3).



Рис. 2.3 Сырье плодов боярышника

Описание сырья. Высушенное сырье представляет собой смесь целых и измельченных плодов от желто-оранжевого, бурого до почти черного цвета. Запах у плодов едва ощутимый, слабый, на вкус плоды сладковатые.

Химический состав. Одной из основных групп в боярышнике, которая отвечает за фармакологическое действие, являются органические кислоты (урсоловая, олеиновая, кратегусовая, хлорогеновая, лимонная, яблочная, виннокаменная, аскорбиновая) [11, 14, 17, 28].

Исходя из данных научной литературы, боярышник содержит также флавоноиды, дубильные соединения, сапонины катехины, рутин, гликозиды, холин, фруктозу и другие сахара, пектиновые вещества. Плоды боярышника – поливитаминное средство, в них много кислоты аскорбиновой, а также различных микроэлементы. Цвет плодам боярышника придают антоцианы, которые выполняют роль антиоксидантов [28].

Разнообразие состава БАС боярышника влияет на его фармакологическое действие. Препараты боярышника проявляют в первую очередь антигипертензивную активность, кроме того, оказывают противовоспалительное, сосудукрепляющее, антиоксидантное и успокаивающее действие [14, 16].

При введении растительного сырья в сборы, необходимо учитывать то, что согласно инструкции по применению боярышника из него готовят отвары плодов поэтому его ввели в состав сбора № 1 [17].

Как было указано в разделе 2.1 работы, в качестве успокаивающего средства в сбор была введена трава пустырника.

Трава пустырника (лат. *Leonuri cardiacaе herba*, рис. 2.4).



Рис. 2.4 Трава пустырника

Описание. Высушенное сырье травы пустырника содержит измельченные части соцветий, листьев и стеблей растения. Цвет сырья серовато-зеленый, запах слабый, вкус горьковатый.

Химический состав. Основными БАВ являются флавоноиды (квинквелозид, кверцетин-7-глюкозид и др.), дубильные соединения, а также иридоиды, глюкоза, рамноза, эфирное масло, органические кислоты, витамины С, А, Е и микроэлементы [28].

Фармакологическое действие. Кроме успокаивающего и антигипертензивного действия, препараты на его основе проявляют также спазмолитические и кардиотоническими эффекты [14, 16]. Все эти фармакологические свойства усиливают антисклеротическое действие якорца и пажитника.

Интересным дополнительным компонентом смеси является Аспалатуса линейного листа и побеги (лат. *Aspalathi linearis folia et propagines*, синонимы: ройбос, ройбуш; рис. 2.5) [18].



Рис. 2.5 Чай Ройбуш

Описание. Высушенные и измельчённые листья и побеги зеленовато-коричневого цвета. Запах ароматный древесно-ореховый с фруктовыми нотками. Вкус приятный, сладковато-пряный. Сырье зеленого чая не ферментировано и по составу полезнее ферментированного чая красного цвета [21].

Химический состав БАВ: флавоноиды, разнообразные полифенольные соединений, фенолкарбоновые кислоты, масла. По данным литературы в своем составе растение содержит около 100 ароматических масел и целый комплекс минеральных веществ (калий, магний, кальций, медь, железо, фтор, цинк марганец) [17, 18].

Фармакологическое действие. Аспалатус обладает антиоксидантными, дезинтоксикационными, тонизирующими свойствами, полезен при атеросклерозе, укрепляет костно-мышечную систему [17, 18, 21]. При составлении композиции сборов необходимо учитывать, что этот фиточай лучше заварить кипятком и прокипятить, то есть приготовить отвар.

Последним компонентом сборов является астрагала шерстистоцветкового трава (лат. *Astragali dasynthi herba*, рис. 2.6) [18].



Рис. 2.6 Трава астрагала шерстистоцветкового

Описание. Измельченные кусочки высушенной травы от желтого до зеленовато-серого цвета. Запах специфичный, слабый, вкус сладковатый.

Химический состав. Основные БАВ сырья являются циклоартаны (дазиантогенины др.) и флавоноиды (производные кемпферола, кверцетина и

др.). Сырье содержит алкалоиды, кумарины, небольшое количество сапонинов (глициризиновая кислота) [28].

Благодаря наличию активных компонентов сырье применяется в фармации для изготовления ряда лекарственных средств. Препараты на основе астрагала оказывают седативное, антигипертензивное и диуретическое действие. Показано также применение препаратов при заболеваниях почек (острый гломерулонефрит). А, как известно, одним из осложнений при фармакотерапии атеросклероза является негативное влияние синтетических препаратов на почки) [14].

Таким образом, активные компоненты сборов содержат целый комплекс БАВ, которые оказывают антисклеротическое, сосудокрепляющее, антигипертензивное, противовоспалительное, обезболивающее, спазмолитическое, диуретическое действие. Все растительное сырье совместимо меж собой и усиливают фармакологическую активность друг друга.

Все лекарственное сырье, кроме 2-х растений, культивируется в Украине. Для проведения экспериментальных работ оно было приобретено в аптечной сети в виде высушенного растительного сырья. Сырье астрагала и аспалатуса выращивают и заготавливают в Марокко, поэтому его покупали там в специализированных магазинах. При хранении растительного сырья, учитывали его особенности. В аптеке лекарственное сырье хранится в хорошо укупоренной таре в коробках или в штангласах с притертой крышкой, в темном месте во избежание попадания влаги и воздействия прямого солнечного света [6, 27, 28].

По всем показателям растительное сырье соответствовало требованиям нормативной документации [6, 17, 28].

Учитывая морфологические и физико-химические особенности, а также их химический состав, все растительное сырье было разделено на 2 сбора, технология которых представлена в следующем разделе.

## 2.4 Технология разработанных лекарственных средств

Сборы можно изготовить как в аптечных, так и в промышленных условиях. В работе представлены материалы по изготовлению сборов в виде экстемпоральной лекарственной формы.

Технологический процесс приготовления любого экстемпорального препарата состоит из таких основных стадий [27]:

- 1). Проведение подготовительных работ: (контроль качества растительного сырья, вспомогательных веществ и материалов, технических средств; санитарная подготовка производственного отдела).
- 2). Расчеты ингредиентов сбора и массы одной дозы для дозированного сбора.
- 3). Выбор технологии и изготовление сбора.
- 4). Подбор необходимого упаковочного материала, фасовка лекарственного средства.
- 5). Оформление к отпуску готового лекарственного средства.
- 6). Проведение внутриаптечного контроля качества сбора.

### 2.4.1 Проведение подготовительных работ

Перед началом смены проводится санитарная подготовка помещений (влажная уборка с применением дезинфицирующих средств, обработка помещения с помощью УФ-ламп) [24, 27]. Вспомогательные материалы и посуду, которую используют в процессе приготовления лекарственного средства предварительно моют и стерилизуют, вспомогательные материалы также стерилизуют. Чаще всего в аптеке используются тепловые методы стерилизации в автоклавах при температуре 119-121 °С и в сухожаровых шкафах – при 180-200 °С. Режим стерилизации выбирается в зависимости от материалов согласно требованиям приказа МЗ Украины от 15.05.2006 г. № 275 [24].

В аптеке все оборудование должно быть соответствовать требованиям научно-технической документации (НТД), периодически проходит метрологическую проверку на исправность и иметь соответствующие сертификаты. Перед работой его протирают спирто-эфирной смесью.

После подготовительных работ проводили подготовку растительного сырья, результаты работы изложены в разделе 2.3. При поступлении растительного сырья в аптеку проверяется соответствие данных и упаковки сопроводительной документации. После вскрытия упаковки при наполнении штагласов проводили визуальный контроль растительного сырья.

#### **2.4.2 Обоснование выбора лекарственной формы. Расчет ингредиентов сборов**

Фиточаи – это смеси лекарственных растений, которые применяют для профилактики и нормализации работы организма (рис. 2.7).



Рис. 2.7 Смеси для приготовления травяных чаев [21]

Для приготовления фиточаев в аптечных и домашних условиях используются сухие смеси лекарственных растений. Поэтому в качестве лекарственной формы для изготовления фиточаев использовали сборы. В сбор

для фиточая можно ввести несколько видов растительного сырья, однако при его приготовлении необходимо учитывать вид, морфологические особенности сырья, степень измельчения и другие факторы, которые влияют на процесс экстракции активных компонентов [6, 10, 27]. Смеси для фиточаев удобны для транспортировки, они имеют более длительный срок хранения по сравнению с жидкими лекарственными формами.

Смеси фиточаев для лечения различных заболеваний можно приобрести в виде готового сбора и приготовить фиточай в домашних условиях. Его технология сводится к тому, что смесь заливают горячей водой и настаивают. В аптеках из них готовят более качественные водные извлечения (настои и отвары) с учетом всех особенностей лекарственного сырья [27].

Для приготовления фиточая в домашних условиях лучше использовать смеси лекарственных растений, расфасованных в отдельные фильтр-пакеты.

Ниже приведены расчеты в дозированных сборах. Сырье не сильнодействующее, как правило, водные вытяжки готовят в соотношении (1:10), то есть из 10,0 г сырья получают 100 мл настоя или отвара. 1 столовая ложка – 15 мл. Если принимать по 1-2 столовых ложки, то количество приемов:  $100 : 30 = 3,33 \approx 3$ ,

соответственно, на 1 прием:  $10,0 : 3 \approx 3,33$  (г).

Следовательно, можно дозировать смеси в фильтр-пакеты по 1,5-3,33 г, в среднем 2,5 г.

*Расчеты смеси для приготовления одной порции фиточая на 250 мл вытяжки:*

Пажитника семян 50,0 г

Боярышника плодов 50,0 г

Масса сбора:

$50,0 + 50,0 = 100,0$  (г).

Масса одной дозы 2,5 г

Количество доз:

$100,0 : 2,5 = 40$  (штук).

≠

Якорца стелющегося травы 50,0 г

Пустырника травы 15,0 г

Аспалатуса линейного листьев 15,0 г

Астрагала шерстистоцветкового травы 20,0 г

Масса сбора:

$50,0 + 15,0 + 15,0 + 20,0 = 100,0$  (г).

Далее расчеты аналогичны: 2,5 г на 1 дозу, всего 40 доз.

Для лечения атеросклероза рационально использовать фильтр-пакеты с 2,5 г растительной смеси. Для профилактики заболевания дозу можно уменьшить до 1,5 г в одном фильтр-пакете.

### **2.4.3 Технологический процесс получения сборов для фиточаев**

На данном этапе работы необходимо было выбрать оптимальную технологию сбора и изготовить его опытные образцы для дальнейшего проведения исследований.

Технология сборов зависит от свойств морфологической группы сырья [27]. Как было указано в разделе 2.1 работы, растительное сырье было поделено на 2 группы, что связано с особенностями лекарственного сырья. Лекарственное сырье в виде семян и плодов ввели в сбор № 1, а в виде травы, листьев объединили в сбор № 2. Это необходимо для получения максимального процесса экстракции БАВ при приготовлении из них водных вытяжек [10, 27]. Из компонентов сбора № 1 в аптечных условиях рационально приготовить отвар, который требует более длительного процесса настаивания (30 мин.). Из сбора № 2 рациональней изготовить настой, время настаивания которого 15 мин. [27].

Фиточай на основе сбора – это экстемпоральное лекарственное средство. Технологическая схема изготовления сборов в аптечных условиях приведена на рис. 2.8.

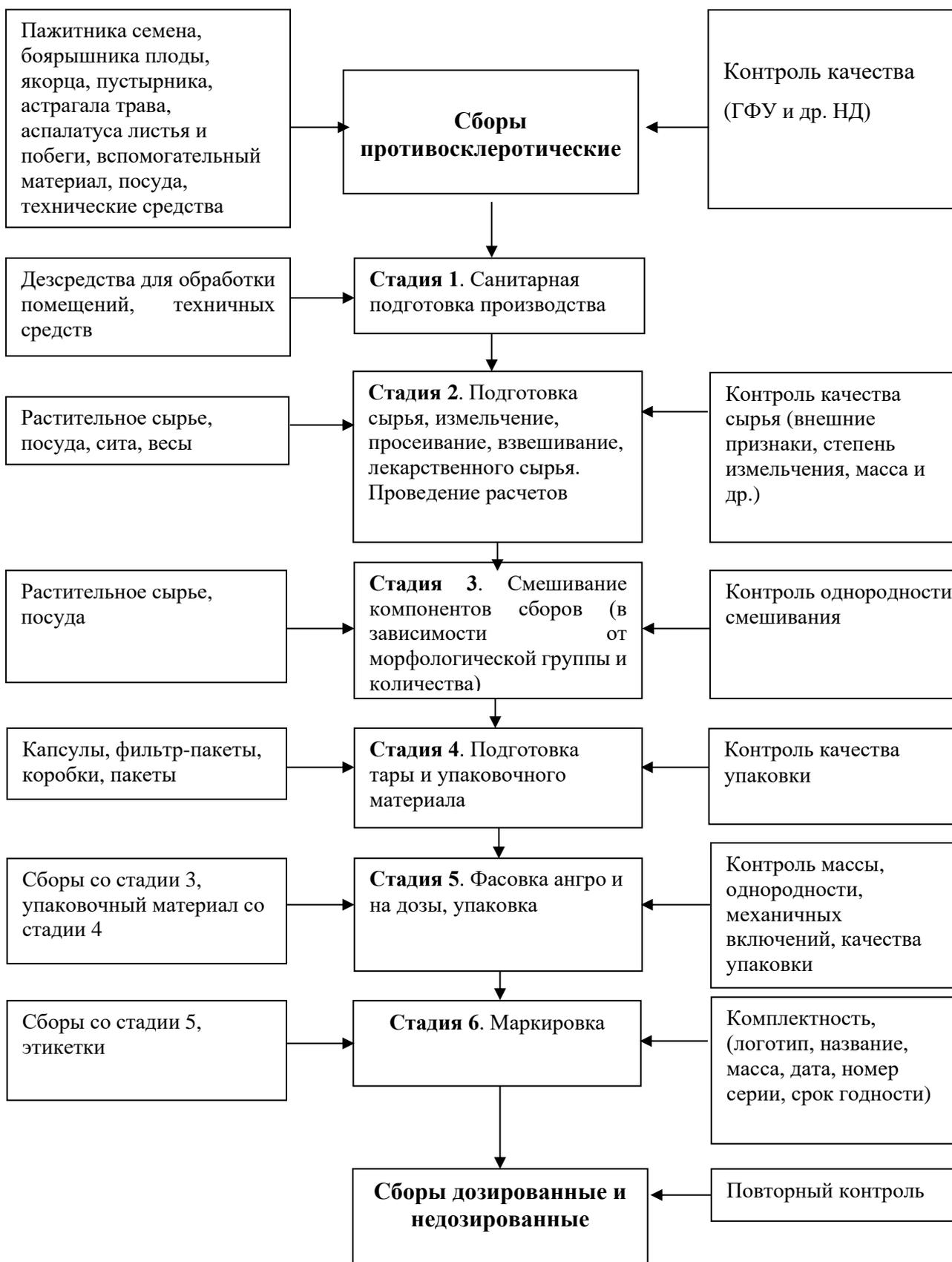


Рис. 2.8 Технологическая схема изготовления сборов

Как было отмечено в разделе 2.3 работы для приготовления сборов использовали растительное сырье, которое отвечало всем требованиям НД [6]. Одним из важных показателей качества сырья, который влияет на процесс экстракции БАВ, является степень его измельчения. Степень измельчения сырья должна быть оптимальной. Из измельченного сырья процесс извлечения БАВ ускоряется, что влияет на качество экстрактивных препаратов [6, 10, 28]. Показатель определяли по методике ГФУ с использованием ситового анализа. Размер сырья зависит от его морфологической группы: листья и трава были измельчены от 3-4 мм до 6 мм. Семена с помощью устройства для измельчения тканей измельчали до 0,3-0,5 мм в соответствии с требованиями действующей НД [7, 8, 20, 27]. Степень измельчения определяли с помощью сита [7]. Плоды боярышника в промышленной упаковке были до 5 мм, поэтому их измельчали до 0,5 мм (сито № 5). Семена пажитника довольно крупные, имеют жесткую оболочку. Твердая оболочка семян влияет на процесс экстракции БАВ при приготовлении лекарственных средств, поэтому их необходимо было измельчить. Семена измельчали при помощи измельчителя до размера 0,5 мм. Растительное сырье просеивали от пыли и мелких частиц через сито с отверстиями 0,2 мм [7]. Все показатели соответствовали норме [20, 27].

Для приготовления сборов использовали подготовленное сырье. Точную навеску каждого вида лекарственного сырья отвешивали на электронных весах на бумажную капсулу. Для взвешивания можно в аптеке использовать также ВР20,0, ВР100,0 или весы Мора [20, 27].

В аптеке последовательность введения растительного сырья в сборы зависит от морфологической группы и его количества [6, 27].

Технология сбора № 1. Учитывая наличие в семенах пажитника жесткой оболочки, их помещали в ступку первыми и дополнительно раздавливали пестиком. Затем добавляли предварительно измельченные плоды боярышника и перемешивали целлулоидной пластинкой. Для смешивания можно в аптеке использовать также шпатель.

Технология сбора № 2. Растительное сырье, которое входит в состав этого сбора, схоже по морфологической группе (трава, листья, побеги). Такое сырье смешивают в зависимости от прописанного количества, используя правило от меньшего к большему [27]. Первым в ступку помещали траву пустырника (ее меньше – 15,0 г), затем ее смешивали с таким же количеством листьев аспллатуса, к смеси добавляли 20,0 г травы астрагала и в последнюю очередь – 50,0 г травы якорцев. После каждого ингредиента смесь перемешивали до однородности. В аптеке смешивать растительного сырья можно также на листе пергаментной бумаги.

Таким образом, было получено 2 сбора дозированного и 2 сбора этого ж состава недозированного.

#### **Выводы к главе 2:**

1. Теоретически и экспериментально обосновано состав 2-х лекарственных средств растительного происхождения для профилактики и лечения атеросклероза.
2. Выбрана рациональная лекарственная форма в виде сборов для приготовления фиточаев.
3. Разработана технология недозированных и дозированных сборов в аптечных условиях.

## ГЛАВА 3

### КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СБОРОВ. УПАКОВКА. МАРКИРОВКА

В сборах использовали официальное растительное сырье, отвечающее всем требованиям монографий ГФУ на сырье, а также статьям «Лекарственные растительные средства» и «Лекарственные растительные сборы» [7–8]. Результаты проведения контроля качества растительного сырья приведены в разделе 2.3 работы. Результаты проверки качества экстемпоральных средств приведены ниже.

#### 3.1 Проведение контроля качества разработанных лекарственных средств в аптечных условиях

Экстемпоральные сборы в аптеке после приготовления проходят все виды внутриаптечного контроля. Проведение контроля качества экстемпоральных лекарственных средств в аптеке регламентируется требованиями ГФУ, приказом МЗ Украины от 17.10.12 г. № 812, СТ-Н МЗУ 42-4.5 и другими НД [6–8, 24, 25, 27, 28, 32, 34]. Виды внутриаптечного контроля, которые применяются, зависят от состава, лекарственной формы, способа применения препарата. На экстемпоральные лекарственные средства сразу после изготовления выписывают паспорт письменный контроля. В приготовленных лекарственных средствах определяют также органолептические, физическо-химические, фармако-технологические показатели [7, 25, 27]. Химический контроль растительных сборов (идентификация БАВ и их количественный анализ), как правило, в аптеке не проводится. При необходимости фармацевт может провести опросный контроль.

Учитывая требования НД, были подобраны и апробированы методики контроля качества приготовленных сборов фиточаев. При определении

показателей качества сборов проводили 5 опытов по каждому исследованию. Статистическую обработку полученных результатов проводили по методике ГФУ [7].

Ниже приведен пример выписывания паспорта письменного контроля (ППК) на фиточаи.

*Сбор № 1.*

ППК

(лицевая сторона)

Дата Номер рецепта

Trigonellae foeni-gr. semenis 50,0

Crataegi sanguineae fructi 50,0

m = 100,0

по 2,5 г № 40

Приготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Отпустил: (подпись)

*Сбор № 2.*

ППК

(лицевая сторона)

Дата Номер рецепта

Leonuri cardiacaе herbae 15,0

Aspalathi linearis folia et propagines 15,0

Astragali dasynthi herbae 20,0

Tribuli terrestris herbae 50,0

m = 100,0

по 2,5 г № 40

Приготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Отпустил: (подпись)

В фиточаях определяли органолептические показатели (внешние признаки, цвет, запах, вкус) по методикам ГФУ [7].

Фиточай № 1 представляет собой смесь высушенных кусочков измельченных семян пажитника и плодов боярышника. В сборе встречаются кусочки сырья от светло-желтого, красновато-коричневого до темно-коричневого цвета. Вкус горьковато-сладкий, запах специфический.

Фиточай № 2 – смесь небольших кусочков листьев, стеблей, побегов и цветков высушенных растений. В лекарственном средстве встречаются части сырья светло-зеленого, зеленовато-серого, светло-желтого, коричневого цвета. Вкус насыщенный, ароматный. Запах сбора специфический, приятный.

Визуально фиточаи проверяли также его на однородность смешивания и отсутствие посторонних включений [6, 7, 27]. Дополнительно проводили исследования опытных образцов под микроскопом. Посторонних примесей в экстемпоральных средствах не обнаружено.

Одним из обязательных для определения показателей сборов является размер частиц растительного сырья [6, 20, 27]. Размер частиц растительного сырья, которое использовали в сборах приведено в разделе 2.4.3 данной работы. Размер частиц приготовленных фиточаев проверяли при их просеивании через сита с определенным размером отверстий (ГФУ, 2.1.4; 2.9.12) [7]. Измельченность кусочков сырья составляла от 0,5 мм до 4-6 мм, что соответствует принятым нормам [20, 27].

В твердых лекарственных формах обязательным является определение отклонения от массы [6, 20, 25, 27]. Отклонение от массы определяли как в дозированных, так и недозированных сборах. При определении отклонения от массы было установлено, что оно составляет 0,1 % для дозированных сборов и менее 0,4 % для недозированных сборов, что соответствует нормам (соответственно не более  $\pm 3$  % и 2 %) [20, 25, 27].

Разработанные сборы представляют собой сложные смеси лекарственного сырья для внутреннего применения. Состав БАВ лекарственного сырья в сборах разнообразный (раздел 2.2 работы), поэтому в аптечных условиях провести их химический анализ не представляется возможным.

Основные показатели качества сборов приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

**Результаты определения показателей качества сборов**

Показатели	Результаты исследований	
	Сбор № 1	Сбор № 2
Описание:	смесь кусочков измельченных семян и плодов растений светло-желтого, красновато-коричневого, темно-коричневого цвета	сухая смесь измельченных листьев, стеблей, цветков растений светло-зеленого, зеленовато-серого, светло-желтого, коричневого цвета
Запах	специфический	специфический, ароматный
Вкус	горьковато-сладкий	специфический ароматный, приятный
Механические примеси	отсутствуют	отсутствуют
Размеры частиц, мм	до 0,5 мм	4-6 мм
Отклонение от массы	от 0,1 % до 0,4 %	от 0,1 % до 0,4 %, то есть в пределах допустимой нормы (1 и 3 %)

### 3.2 Упаковка и маркировка фиточая

При подборе таро-укупорочного материала учитывали требования действующей нормативной документации [6, 25, 27].

Сборы для травяных чаев относятся к твердым лекарственным формам. При их расфасовке учитывают особенности сырья, его массу. Упаковка должна быть плотной, не пропускать эфирные масла, препятствовать взаимодействию сырья с влагой воздуха, а также защищать от попадания

прямых солнечных лучей (светочувствительные вещества) [6, 27]. Растительную смесь отвешивали по 100,0 г на электронных весах. Для упаковки недозированного сбора использовали внутренние пергаментные пакеты. Можно использовать и целлофановые пакеты. Затем пакет помещали в картонную коробку.

Наиболее удобен для применения фиточай в фильтр-пакетах по 1,5 г и по 2,5 г в зависимости от тяжести заболевания. При отсутствии фильтр-пакетов расфасовывать сбор на отдельные дозы можно также в пергаментные капсулы.

При оформлении к отпуску сбора по индивидуальному рецепту, сразу после его приготовления наклеивают номер рецепта. На основной этикетке «Внутреннее» указывают фамилию и инициалы пациента [25, 27]. Если это внутриаптечная заготовка, на этикетке пишется состав и количество каждого компонента сбора или его название «Фиточай антисклеротический», а также массу, дозировку и количество доз (для дозированных сборов). Этикетка должна также содержать следующую информацию: логотип аптеки, дату изготовления, условия хранения, срок годности, серию. На этикетке должны быть дополнительные предупредительные надписи «Хранить в сухом, защищенном от света месте», «Беречь от детей».

Срок годности и условия хранения. Сборы должны храниться в условиях, предотвращающих влияние факторов внешней среды (свет, влажность, температура и др.) [6, 27]. Фиточаи рекомендуется хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше  $20 \pm 5$  °С. В настоящее время проводятся исследования по определению сроков годности разработанных сборов.

*Применения лекарственных средств.* Разработанные сборы предназначены для профилактики и комплексного лечения разных видов атеросклероза, гипертонической болезни. Они могут применяться как общеукрепляющее средство для лечения ослабленных больных и лиц пожилого возраста.

В домашних условиях фильтр-пакет сбора № 1 необходимо залить 250 мл кипятка и прокипятить на слабом огне 30 мин. Настой из сбора № 2 достаточно настоять в течении нескольких минут.

Принимать по 1-2 столовых ложки 3-4 раза в день. Курс лечения атеросклероза не меньше 1 месяца.

Противопоказания к применению. Индивидуальная непереносимость компонентов сбора, беременность, период лактации и детский возраст. Не рекомендуется фиточай принимать пациентам с гипотонией, так как они понижают артериальное давление.

### **Выводы к главе 3:**

1. Подобраны методики и проведен контроль качества экстенпоральных средств в форме сборов.
2. Методики контроля качества адаптированы к аптечным условиям и могут использоваться при изготовлении сбора в производственных аптеках.
3. Предложена рациональная упаковка и маркировка лекарственных средств.
4. Даны рекомендации по применению и возможным побочным эффектам сборов.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Собрана и обобщена информация научных источников об этиологии, патогенезе, симптомах, видах и формах атеросклероза.
2. Проанализировано состояние вопроса медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и профилактики заболевания, а также побочного действия лекарственных средств данной фармакологической группы.
3. Выявлено, что на фармацевтическом рынке большинство препаратов для лечения атеросклероза имеют синтетическое происхождение и иностранного производства.
4. Доказано эффективность комбинированного метода лечения атеросклероза с применением лекарственных средств на основе растительного сырья.
5. Используя сведения научных источников и результаты собственных исследования, разработан состав 2-х лекарственных средств антисклеротического действия.
6. В состав лекарственных средств было введено: семена пажитника, плоды боярышника, траву якорца стелющегося, пустырника, астрагала шерстистоцветкового, а также листья и пагоны аспалатуса линейного.
7. Установлено взаимосвязь биологически активных веществ растительного сырья и фармакологического действия лекарственных средств при атеросклерозе.
8. Изучена совместимость активных компонентов сборов, все ингредиенты совместимы и усиливают антисклеротическое действие друг друга.
9. В качестве лекарственной формы был выбран сбор для приготовления водных вытяжек в аптечных и фиточая в домашних условиях.
10. Предложена рациональная технология 2-х экстенпоральных лекарственных средств в форме дозированного и недозированного сбора.

11. Проведено исследования физико-химических и фармако-технологических показателей сборов (цвет, запах, вкус, степень измельчения, отклонения от массы, наличие механических включений и др.).
12. Методики контроля качества сборов могут быть использованы в аптеке при их приготовлении.
13. Обосновано рациональный выбор упаковочного материалу и проведена маркировка изготовленных сборов.
14. Рекомендовано из сбора № 1 в аптеке готовить отвар, а из сбора № 2 настой.
15. Указано спектр фармакологического действия разработанных лекарственных средств, дозы и длительность лечения ими атеросклероза.
16. Теоретически обосновано возможное побочное действие, которое может возникнуть при длительном употреблении лекарственных средств.
17. Состав, технология и методики контроля качества разработанных сборов предложены для изготовления в аптеках г. Харькова и Марокко.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Атеросклероз – симптоми, діагностика, лікування. URL: <https://aksis-med.ru/spravochnik/ateroskleroz/> (дата звернення: 20.09.2024).
2. Атеросклероз. *Національний центр біотехнологічної інформації*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата звернення: 01.12.2023).
3. Атеросклероз. *Компендіум. Лікарські препарати України*. URL: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/2-rozdil-zakhvoriuvannia-sertsia-ta-sudyn/2-1-ateroskleroz/> (дата звернення: 25.09.2024).
4. Атеросклероз: симптоми, діагностика та методи лікування захворювання. *Media центр*. URL: <https://oxford-med.com.ua/ua/media-center/publikacii/ateroskleroz/> (дата звернення: 10.03.2024).
5. Гіполіпідемічні засоби. *Вікіпедія*. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/> (дата звернення: 20.04.2024).
6. Державна Фармакопея України / ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
7. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
8. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
9. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 02.04.2024).
10. Екстракція рослинної сировини : навч. посіб. / Ю. І. Сидоров та ін. Львів : Вид–во Львів. політехніки, 2008. 336 с.
11. Енциклопедичний довідник / ред. А. М. Гродзинський. Київ : Українська енциклопедія ім. М. П. Бажана, 1992. 544 с.

12. Збори лікувальних трав для чищення судин. URL: <https://liktravy.ua/articles/korisni-statti/zbory-likuvalny-trav-dlia-chyshchennia-sudyn#nav-target-0> (дата звернення: 25.04.2024).
13. Інструкції. *Ліки контроль*. URL: <https://likicontrol.com.ua/> (дата звернення: 07.01.2024).
14. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : Моріон, 2019. 2480 с.
15. Лікарські засоби. Каталог. Ліки від атеросклерозу. URL: <https://liki24.com/uk/category/8000766/> (дата звернення: 15.01.2024).
16. Лікарські засоби. *Нормативно–директивні документи МОЗ України*. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/liki.php/> (дата звернення: 15.04.2024).
17. Лікарські рослини. *Ліктрави*. URL: <https://liktravy.ua/products/herbs/glodu-plody/> (дата звернення: 20.04.2024).
18. Лікарські рослини. *Вікіпедія*. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/> (дата звернення: 10.04.2024).
19. Михайловська В., Лесюк Р. Лікарські рослини для профілактики й лікування атеросклерозу. *Квіти України*. 2018. № 1(161). С. 29–31.
20. Навчальний посібник з аптечної технології ліків : навч. посіб. для здобувачів вищ. освіти спец. «226 Фармація, промислова фармація» / Т. Г. Ярних та ін. Харків : Оригінал, 2021. 213 с.
21. Найкорисніші трав'яні чаї, які сприяють зміцненню здоров'я. URL: <https://www.rbc.ua/rus/styler/dietolog-nazvav-naykorisnishi-trav-yani-chayi-1713358272> (дата звернення: 10.12.2023).
22. Патогістологічні зміни атеросклеротичної аорти як біомеханічні ризики порушення цілісності її стінки / І. М. Радомичельські та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4(162). С. 285–290.
23. Принципи медикаментозного лікування атеросклерозу / О. В. Давидович та ін. *Раціональна фармакотерапія*. 2010. № 2(15). С. 37–40.

24. Про затвердження Інструкції із санітарно–протиепідемічного режиму аптечних закладів : наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275. *Офіційний вісник України*. 2006. № 47. С. 5–7.
25. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки : наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812. *Офіційний вісник України*. 2012. № 87. С. 3–5.
26. Рудык Ю. С. Статины с позиции доказательной медицины. *Рациональна фармакотерапія*. 2006. № 1(1). С. 62–68.
27. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.5:2015 / за ред. О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 76 с.
28. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев. 3–тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
29. Чекамова П. Обґрунтування складу чаїв для лікування та профілактики атеросклерозу. *Майбутнє за наукою* : матеріали ХХVІІІ Конгресу студентів та молодих учених, присвяч. 170–літтю з дня народж. І. Я Горбачевського, м. Тернопіль, 8–10 квіт. 2024 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2024. С. 212–213.
30. Шкодить здоров'ю не сам холестерин, а його надлишок. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://phc.org.ua/news/shkodit-zdorovyu-ne-sam-kholesterin-yogo-nadlishok-poyasnyue-simeyna-likarka/> (дата звернення: 10.12.2023).
31. Atherosclerosis / P. Libby et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2019. № 5(1). P. 56.
32. British Herbal Pharmacopoeia. British Herbal Medicine Association. 1996. 212 p.
33. Cardiovascular diseases. WHO (World Health Organization). URL: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1/](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1/) (Date of access: 20.01.2024).

34. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg, 2014. Vol. 1. 1380 p.
35. Frampton J. E. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J. Cardiovasc Drugs*. 2023. № 23(2). P. 219–230.
36. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review / A. Ahmadi et al. *J. Am Coll Cardiol*. 2019. № 74(12). P. 1608–1617.
37. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015. № 385. P. 117–171.
38. Lok Z. S. Y., Lyle A. Osteopontin in vascular disease: friend or foe? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019. № 39. P. 613–622.
39. Merkel M. Hypercholesterinämie – Wen, wann, wie behandeln? *Dtsch Med Wochenschr*. 2023. № 148(17). P. 1088–1094.
40. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus / K. Yahagi et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. № 37(2). P. 191–204.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**