

Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках

Я.С. Новиков, С.Н. Егорова

Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пропранолол – неселективный β -адреноблокатор, применяемый для лечения сердечно-сосудистых и других заболеваний у взрослых и детей. У взрослых пропранолол применяют для лечения артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, различных видов аритмий, эссенциального тремора; у детей – для лечения различных видов аритмий, феохромоцитомы, тиреотоксикоза, мигрени, инфантильных гемангиом, симптомов тревожности и агрессивного поведения.

Цель. Проведение ассортиментного анализа лекарственных препаратов (ЛП) пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках.

Материалы и методы. Объектами исследования были государственные реестры лекарственных средств РФ, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Армения, Республики Кыргызстан, стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС), США и Великобритании. Методы исследования: сравнительный, структурный, статистический, логический, маркетинговый и контент-анализ.

Результаты. В РФ зарегистрировано 10 ЛП пропранолола, 9 из которых представлены в виде таблеток в дозировках 10 и 40 мг, предназначенных для взрослых, входят в перечень ЖНВЛП и производятся в РФ, 1 – раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл, предназначенный для детей, не входит в перечень ЖНВЛП, производство – Франция. В Республике Беларусь зарегистрировано 2 ЛП пропранолола в форме таблеток для взрослых в дозировке 10 и 40 мг, производство: Республика Беларусь и Украина. В Республике Казахстан на данный момент зарегистрирован только детский раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл, производство – Франция. В Республике Армения и Республике Кыргызстан зарегистрировано только 1 торговое наименование (ТН) – таблетки для взрослых в дозировке 40 мг, производство – Республика Беларусь. В ЕАЭС зарегистрировано 2 ЛП: таблетки в дозировке 10 и 40 мг (Россия) и раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл (Франция). В Великобритании зарегистрировано 17 ТН пропранолола в различных дозировках и в лекарственных формах (ЛФ): таблетки, таблетки, покрытые пленочной оболочкой; капсулы с замедленным высвобождением. Дозировки твердых ЛФ включают 10, 40, 80, 160 мг. Жидкие ЛФ представлены растворами для приема внутрь с дозировками 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 40 мг/5 мл и 50 мг/5 мл. В США зарегистрировано 18 ТН пропранолола различных ЛФ: таблетки (10, 20, 40, 60, 80 мг), капсулы с замедленным высвобождением (60, 80, 120, 160 мг), растворы для приема внутрь (в дозировке 3.75 мг/мл, 20 мг/5 мл и 40 мг/5 мл), растворы для инъекций (1 мг/мл).

Заключение. В РФ ЛП пропранолола представлены в двух ЛФ: таблетки (10 и 40 мг) и раствор для приема внутрь (3.75 мг/мл). В странах ЕАЭС наблюдается похожая ситуация. На рынках США и Великобритании представлен широкий выбор ЛФ пропранолола в 7 дозировках твердых ЛФ, 1 дозировке инъекционных ЛФ и 6 дозировках жидких ЛФ, предназначенных в том числе для детей. В РФ зарегистрирован только 1 детский ЛП (в одной дозировке) в виде раствора для приема внутрь. Препарат является импортным и не входит в перечень ЖНВЛП, что обуславливает его высокую цену и, соответственно, низкую доступность для населения. Проблема отсутствия доступных и разнообразных детских ЛП пропранолола в РФ требует неотложного решения.

Ключевые слова: β -адреноблокатор, пропранолол, артериальная гипертензия, инфантильные гемангиомы, фармацевтический рынок.

Образец цитирования: Новиков Я.С., Егорова С.Н. Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):21-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-21-31

Поступила в редакцию 01.11.2023
Прошла рецензирование 24.11.2023
Принята к публикации 15.12.2023

Автор, ответственный за переписку
Новиков Ярослав Сергеевич: ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
E-mail: voilt01-12@mail.ru

Received 01.11.2023
Revised 24.11.2023
Accepted 15.12.2023

Corresponding author
Yaroslav S. Novikov: Kazan State Medical University, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia.
E-mail: voilt01-12@mail.ru

An analysis of the range of propranolol-based drugs in the Russian and global pharmaceutical markets

Ya.S. Novikov, S.N. Egorova

Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Introduction. Propranolol is a non-selective β -adrenergic blocker used to treat cardiovascular and other medical conditions in both adults and children. In adults, it is employed for the treatment of arterial hypertension, angina pectoris, arrhythmias, and essential tremor; in children, it is used for treating arrhythmias, pheochromocytoma, thyrotoxicosis, migraine, infantile hemangiomas, as well as symptoms of anxiety and aggressive behavior.

Aim. To conduct an analysis of the range of propranolol drugs in the Russian and global pharmaceutical markets.

Materials and methods. The objects of the research were the state registers of medicines of the Russian Federation (RF), the Republic of Belarus, the Republic of Kazakhstan, the Republic of Armenia, and the Kyrgyz Republic, countries of the Eurasian Economic Union (EAEU), the United States, and the United Kingdom. Research methods: comparative, structural, statistical, logical, marketing, and content analyses.

Results. In the RF, 10 propranolol-based drugs are registered, 9 of which are in the form of tablets for adults in dosages of 10 and 40 mg, included in the List of Vital and Essential Drugs (LVED), and manufactured in the RF; 1 is an oral solution in a dosage of 3.75 mg/ml, intended for children, not included in the LVED, and produced in France. In the Republic of Belarus, 2 propranolol drugs as tablets for adults, in dosages of 10 and 40 mg are registered, manufactured in the Republic of Belarus and Ukraine. In the Republic of Kazakhstan, only a pediatric oral solution with a dosage of 3.75 mg/ml, produced in France, is registered currently. In the Republic of Armenia and the Kyrgyz Republic, only 1 trade name (TN) is registered – tablets for adults 40 mg manufactured in the Republic of Belarus. In the EAEU, 2 propranolol-based drugs are registered: tablets 10 and 40 mg (RF) and an oral solution 3.75 mg/ml (France). In the United Kingdom, 17 TN of propranolol are registered in various dosages and dosage forms (DFs): tablets, film-coated tablets, and extended release capsules. Dosages of solid DFs include 10, 40, 80, 160 mg. Liquid DFs include oral solutions 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, 40 mg/5 ml, and 50 mg/5 ml. In the United States, 18 TNs of propranolol available in various DFs are registered: tablets (10, 20, 40, 60, 80 mg), extended release capsules (60, 80, 120, 160 mg), oral solutions (3.75 mg/ml, 20 mg/5 ml, and 40 mg/5 ml), and injectable solutions (1 mg/ml).

Conclusion. In the RF, propranolol-based drugs are available in two DFs: tablets (10 and 40 mg) and an oral solution (3.75 mg/ml). A similar situation is observed in EAEU's countries. In the markets of the USA and the United Kingdom, there is a wide range of propranolol-based drugs, including 7 solid DFs, 1 injectable DF, and 6 liquid DFs, including for children. In the RF, only one pediatric drug (in a single dosage) in the form of oral solution is registered. This drug is imported and is not included in the LVED, which contributes to its high cost and, consequently, low accessibility for the population. The issue of the lack of affordable and diverse pediatric propranolol DFs in the RF requires urgent resolution.

Keywords: β -blocker, propranolol, arterial hypertension, infantile hemangiomas, pharmaceutical market.

Citation example: Novikov Ya.S., Egorova S.N. An analysis of the range of propranolol-based drugs in the Russian and global pharmaceutical markets. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):21-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-21-31

ВВЕДЕНИЕ

Пропранолол был запатентован в 1962 г. и изначально использовался для лечения артериальной гипертензии и стенокардии у взрослых [1]. В 1970-х гг. начали активно исследовать его применение у детей с сердечными аномалиями [2], в 1980-х гг. – у детей с мигренью [3]. С 2000-х гг. пропранолол начали активно применять для лечения инфантильных гемангиом (ИГ) у детей [4].

Пропранолол – неселективный β -адреноблокатор. Блокада β -адренорецепторов приводит к уменьшению стимулированного катехо-

INTRODUCTION

Propranolol was patented in 1962 and was initially used for the treatment of arterial hypertension and angina pectoris in adults [1]. In the 1970s, an active investigation of its use in children with heart abnormalities has made a start [2], and in the 1980s – in children with migraines [3]. Since the late 2000s, propranolol has been actively used for the treatment of infantile hemangiomas (IHs) in children [4].

Propranolol is a non-selective β -adrenergic blocker. Blockade of β -adrenergic receptors leads to a

ламинами образования цАМФ из АТФ, что, в свою очередь, снижает внутриклеточное поступление ионов кальция. Пропранолол оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие [1]. Также имеются данные о том, что пропранолол может действовать как агонист α_1 -адренорецепторов и как антагонист рецепторов серотонина (5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} и 5-HT_{2B}) [5].

В соответствии с механизмом действия пропранолол применяют у взрослых для лечения артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, различных видов аритмий, эссенциального тремора [5]. Также пропранолол используют в качестве вспомогательного средства для лечения тревожности, феохромоцитомы, диффузно-токсического зоба, тиреотоксического криза и профилактики мигрени [5, 6].

В педиатрической практике пропранолол играет важное значение и применяется для лечения различных видов аритмий, феохромоцитомы, тиреотоксикоза, мигрени [2, 3, 6]. Согласно клиническим рекомендациям пропранолол является средством первой линии для лечения ИГ (уровень убедительности В, уровень достоверности 2) [7]. Также пропранолол применяют в психиатрии для лечения симптомов тревожности, уменьшения агрессивного поведения и контроля симптомов гиперактивности у детей [5, 6].

Обычно пропранолол хорошо переносится, однако среди побочных эффектов могут встречаться сонливость, головокружение, брадикардия, желудочно-кишечные расстройства, бронхоспазм, эмоциональные реакции и др. [6]. Противопоказания к применению пропранолола включают АВ-блокаду, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, сердечную недостаточность в стадии декомпенсации и др. [8].

Особое внимание следует уделять детям, принимающим пропранолол. Несмотря на то, что пропранолол показал себя эффективным и безопасным средством [6], неправильное дозирование может иметь серьезные последствия для детей и приводить к нарушению сна, брадикардии, гипотонии, бронхоспазму и гипогликемии [4]. Дозировка должна быть рассчитана индивидуально, исходя из массы тела ребенка.

Применение пропранолола в различных областях медицины обуславливает необходимость производства данного лекарственного препарата (ЛП) в различных лекарственных формах (ЛФ) и дозировках.

reduction in cAMP formation from ATP stimulated by catecholamines, which, in turn, reduces intracellular calcium ion influx. Propranolol exerts negative chronotropic, dromotropic, bathmotropic, and inotropic effects [1]. It is reported that propranolol may act as an agonist of α_1 -receptor and as an antagonist of serotonin receptors (5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} , and 5-HT_{2B}) [5].

In accordance with the mechanism of action, propranolol is used in adults to treat arterial hypertension, angina pectoris, arrhythmias, and essential tremor [5]. Propranolol is also an adjuvant in therapy of anxiety, pheochromocytoma, toxic diffuse goiter, thyrotoxic crisis, and for migraine prevention [5, 6].

In pediatric practice, propranolol holds a significant importance and is used to treat arrhythmias, pheochromocytoma, thyrotoxicosis, and migraine [2, 3, 6]. According to the clinical recommendations, propranolol is the first-line treatment for IHs (level B evidence, grade 2 recommendations) [7]. Additionally, propranolol has found wide application in psychiatry for treatment of anxiety, reducing aggressive behavior, and controlling hyperactivity in children [5, 6].

Usually, propranolol is well-tolerated, however, side effects may include drowsiness, dizziness, bradycardia, gastrointestinal disorders, bronchospasm, emotional reactions, and others [6]. Contraindications for the use of propranolol include AV block, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, decompensated heart failure, and others [8].

Special attention should be paid to children taking propranolol. Despite propranolol being shown as an effective and safe treatment [6], incorrect dosing can have serious consequences in children and lead to sleep disturbances, bradycardia, hypotension, bronchospasm, and hypoglycemia [4]. The dosage should be calculated individually based on the child's body weight.

The use of propranolol in various fields of medicine necessitates the production of this drug in various dosage forms (DFs) and dosages.

AIM OF THE RESEARCH

To conduct an analysis of the range of propranolol-based DFs in the Russian and global pharmaceutical markets.

MATERIALS AND METHODS

Study objects in the pharmaceutical market of the Russian Federation (RF): the State Register of Medicines (SRM) of the RF [9], the List of Vital and Essential Drugs (LVED) [10], the range of DFs in online pharmacies AptekiPlus [11], Zdravcity [12], eApteka

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение ассортиментного анализа ЛП пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования фармацевтического рынка РФ: Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) России [9], Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [10], ассортимент интернет-аптек «АптекиПлюс» [11], «Здравсити» [12], «еАптека» [13], Apteka.ru [14]. Данные указанных выше интернет-аптек представлены по Республике Татарстан (г. Казань).

В качестве источников данных мирового фармацевтического рынка использовали открытые ресурсы государственных реестров: ГРЛС Республики Беларусь [15], ГРЛС и медицинских изделий Республики Казахстан [16], Единая информационная система по лекарственным средствам Республики Кыргызстан (ЕИСЛС ДЛЮиМТ) [17], Реестр лекарственных средств Республики Армения [18], Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [19], список препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) [8], список препаратов, одобренных Управлением по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Великобритания) (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) [20].

Также использовали данные научной медицинской и фармацевтической литературы, электронные ресурсы сети Internet.

Методы исследования: сравнительный, структурный, статистический, логический, маркетинговый и контент-анализ.

Показатели ассортимента рассчитывали по следующим формулам:

Коэффициент полноты ассортимента ЛФ в РФ

$$K_{п.ас} = \Pi_{ас.факт} / \Pi_{ас.баз},$$

где $K_{п.ас}$ – коэффициент полноты ассортимента ЛФ в РФ;

$\Pi_{ас.факт}$ – количество ЛФ пропранолола, зарегистрированных в РФ;

$\Pi_{ас.баз}$ – количество ЛФ пропранолола, зарегистрированных на мировом рынке.

Коэффициент глубины ассортимента по дозировкам в РФ

[13], Apteka.ru [14]. The data from these online pharmacies are presented for the Republic of Tatarstan (Kazan city).

Open resources from state registries were used as data on the global pharmaceutical market: the SRM of the Republic of Belarus [15], the SRM and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan [16], the Unified Information System for Medicines of the Republic of Kyrgyzstan [17], the Register of Medicines of the Republic of Armenia [18], the Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union (EAEU) [19]; the list of drugs approved by the USA Food and Drug Administration (FDA) [8], the list of drugs approved by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) of the United Kingdom [20].

Scientific medical and pharmaceutical literature, as well as electronic resources on the Internet were also utilized.

Research methods: comparative, structural, statistical, logical, marketing, and content analysis.

Drug range coefficients were calculated using the following formulas.

The completeness of the dosage range in the RF

$$C_{c,r} = N_{r,vrt} / N_{r,bsc},$$

where $C_{c,r}$ – completeness of the dosage range in the RF;
 $N_{r,vrt}$ – number of propranolol DFs registered in the RF;

$N_{r,bsc}$ – number of propranolol DFs registered in the global market.

The depth of the dosage range in the RF

$$C_{d,dos} = D_{r,vrt} / D_{r,bsc},$$

where $K_{d,dos}$ – depth of the dosage range in the RF;
 $D_{r,vrt}$ – number of registered dosages of propranolol in the RF;

$D_{r,bsc}$ – number of registered dosages of propranolol in the global market.

The depth of the pediatric dosage range in the RF

$$C_{d,ped} = N_{ped,vrt} / N_{ped,bsc},$$

where $C_{d,ped}$ – depth of the pediatric dosages range in the RF;

$N_{ped,vrt}$ – number of registered pediatric dosages of propranolol in the RF;

$N_{ped,bsc}$ – number of registered pediatric dosages of the propranolol in the global market.

RESULTS AND DISCUSSION

Currently, in the RF SRM [9], 10 drugs under the international non-proprietary name (INN) “propranolol” are registered (Table 1). Propranolol is presented in 2 DFs: 90% (9) of drugs are in tablet form,

$$K_{г.доз} = \Gamma_{доз.факт} / \Gamma_{доз.баз}$$

где $K_{г.доз}$ – коэффициент глубины ассортимента по дозировкам в РФ;

$\Gamma_{доз.факт}$ – количество вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных в РФ;

$\Gamma_{доз.баз}$ – количество вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных на мировом рынке.

Коэффициент глубины ассортимента по детским вариантам дозировак в РФ

$$K_{г.дет} = \Gamma_{дет.факт} / \Gamma_{дет.баз}$$

где $K_{г.дет}$ – коэффициент глубины ассортимента по детским вариантам дозировак в РФ;

$\Gamma_{дет.факт}$ – количество детских вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных в РФ;

$\Gamma_{дет.баз}$ – количество детских вариантов дозировак ЛП пропранолола, зарегистрированных на мировом рынке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На текущий момент в ГРЛС РФ [9] зарегистрировано 10 ЛП с международным непатентованным наименованием (МНН) «пропранолол» (табл. 1). Пропранолол представлен в двух ЛФ: 90 % (9) препаратов в форме таблеток, 10 % (1) – в виде раствора для приема внутрь. Страной – держателем или владельцем регистрационного удостоверения 90 % ЛП является РФ, 10 % – Франция.

Девять из десяти зарегистрированных ЛП представлены в дозировке 40 мг, 5 – в дозировке 10 мг, лишь один ЛП в детской дозировке 3.75 мг/мл.

Для производства таблеток пропранолола в РФ используются фармацевтические субстанции (ФС) зарубежного и отечественного производства (рис. 1). По данным ГРЛС в РФ зарегистрированы 4 ФС пропранолола, однако в состав ЛП входит 6 ФС [9].

Проведен анализ инструкций по медицинскому применению пропранолола. Установлено, что 9 из 10 зарегистрированных ЛП в форме таблеток предназначены для взрослых. Только один ЛП в форме раствора для приема внутрь может применяться для лечения заболеваний у детей [9]. Кроме того, таблетки для взрослых входят в перечень ЖНВЛП РФ, а раствор для приема внутрь (детская ЛФ) – нет [10].

Проблема недостаточного количества детских ЛП пропранолола на российском рынке является довольно острой и касается многих детей. На сегодняшний день зарегистрирован только один детский ЛП – «Гемангиол» (рас-

and 10% (1) – as an oral solution. The RF is the holder or owner of the marketing authorization for 90% of drugs, while France holds and owns of 10% of drugs.

Nine of ten registered drugs are available in a dosage of 40 mg, 5 – in a dosage of 10 mg, and only one drug is available in a pediatric dosage of 3.75 mg/ml.

To manufacture tablets of propranolol in the RF, drug substances (DSs) of both foreign and domestic production are used (Fig. 1).

According to the SRM of the RF, 4 DSs of propranolol are registered, but the drug contains 6 DSs.

An analysis of the leaflets of propranolol has been conducted. It has been established that 9 out of 10 registered drugs in tablet form are intended for adults. Only 1 drug in oral solution form can be used to treat diseases in children [9]. Additionally, tablets for adults are included in the LVED, while the oral solution (pediatric DF) is not [10].

The problem of insufficient availability of pediatric propranolol in the RF is quite a urgent and related to many children. Currently, there is only one pediatric medication registered in the market, Hemangiол (oral solution manufactured in France) [9]. Despite its effectiveness, this medication has significant disadvantages. Hemangiол is not included in the LVED and has a high cost (one package is approximately 600 times more expensive than a package of propranolol tablets for adults), making it unaffordable. There are issues with the foreign supplies of Hemangiол. Similarly, problems with dosing Hemangiол are occurring. The solution contains 3.75 mg/ml in 1 ml. According to clinical recommendations for treating IHs in children, propranolol dosage of 1 mg per 1 kg of body weight a day is used [7]. The dosing syringe provided with Hemangiол does not ensure accurate dosing.

An analysis of the availability of propranolol in a number of online pharmacies (as of October 11, 2023: AptekiPlus [11], eApteka [13], Zdravcity [12], Apteka.ru) was conducted [14].

It has been found that tablets of propranolol in dosages of 10 and 40 mg from various manufacturers are available for ordering in all online pharmacies. The pediatric oral solution Hemangiол is available in one online pharmacy, eApteka [11–14].

As a result of a comparative analysis of prices for propranolol in online pharmacies, it has been found that the price of one package of Hemangiол is 18.000 rubles (according to data from the online pharmacy eApteka [13], besides, the drug is not available in the rest online pharmacies [11, 12, 14]). The price of one package (N 50) of 10 mg propranolol tablets of vari-

Таблица 1. ЛП на основе пропранолола, зарегистрированные в РФ [9]
Table 1. Propranolol-based drugs registered in the Russian Federation [9]

Торговое наименование Trend name	Лекарственная форма Dosage form	Дозировка Dosage	Наименование и страна держателя или владельца регистрационного удостоверения Name and country of the marketing authorization holder or owner	Наименование производителя и страна происхождения субстанции Name of the manufacturer and the country of origin of the substance
Анаприлин Реневал Anaprilin Renewal	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	АО «ПФК Обновление», Россия PFC Obnovlenie, JSC, Russia	АО «ПФК Обновление», Россия; Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай PFC Obnovlenie, JSC, Russia; Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	ООО «Атолл», Россия Atoll, LLC, Russia	Ипка Лабораториз Лимитед, Индия; Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Ipca Laboratories Limited, India; Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	ОАО «Уралбиофарм», Россия Uralbiopharm, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	АО «Татхимфармпрепараты», Россия Tatkchempharmpreparaty, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	ПАО «Биосинтез», Россия Biosintez, PJSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай; Ипка Лабораториз Лимитед, Индия Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China; Ipca Laboratories Limited, India
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия Pharmstandard-Leksredstva, OJSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай; АО «Активный Компонент», Россия Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China; ActiComp, JSC, Russia
Анаприлин Медисорб Anaprilin Medisorb	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	АО «Медисорб», Россия Medisorb, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	40 мг (mg)	ОАО «Синтез», Россия Sintez, JSC, Russia	Ипка Лабораториз Лимитед, Индия; Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай Ipca Laboratories Limited, India; Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China
Анаприлин Anaprilin	Таблетки Tablets	10 мг (mg), 40 мг (mg)	ОАО «Авексима», Россия Avexima, JSC, Russia	Чангжоу Ябанг Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай; Ипка Лабораториз Лимитед, Индия; Сай Сьюприм Кемикалз, Индия* Changzhou Yabang Pharmaceutical Co. Ltd., China; Ipca Laboratories Limited, India; Sy Suprim Chemicals, India*
Гемангиол Hemangiol	Раствор для приема внутрь Oral solution	3.75 мг/мл (mg/ml)	Пьер Фабр Медикамент, Франция Pierre Fabre Medicament, France	КОСМА С.П.А., Италия* COSMA S.P.A., Italy*

* Субстанции, не зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств России.
Substances are not in the Russian State Register of Medicines.

твор для приема внутрь, производство – Франция) [9]. Этот препарат, несмотря на свою эффективность, имеет существенные недостатки. «Гемангиол» не входит в перечень ЖНВЛП и имеет высокую цену (1 упаковка

ous manufacturers does not exceed 30 rubles, and for 40 mg propranolol tablets (N 50), it does not exceed 70 rubles [11–14].

An assessment of the range of propranolol drugs in countries of the EAEU was performed.

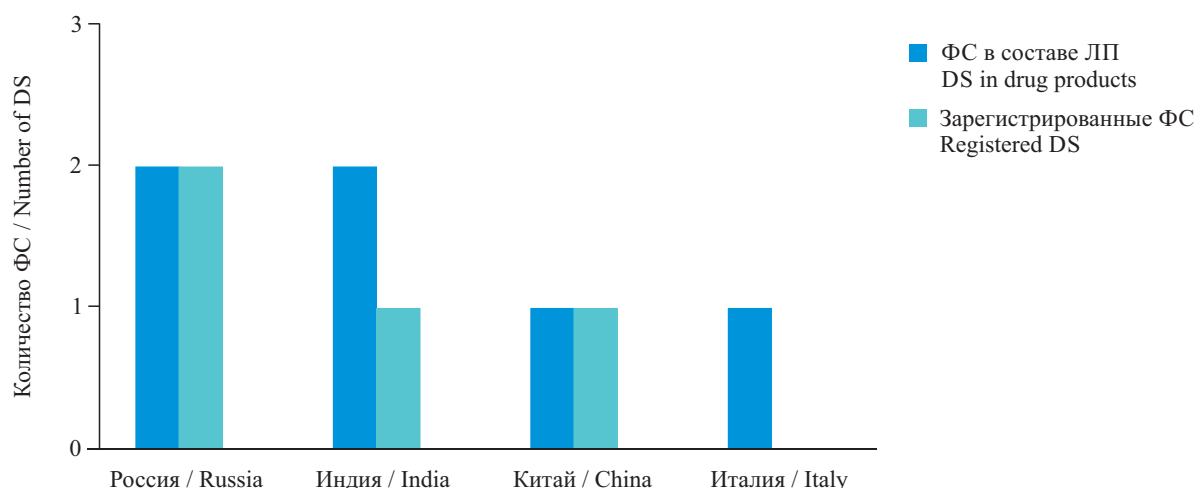


Рис. 1. Количество производителей фармацевтической субстанции (ФС) пропранолола по странам (ЛП – лекарственные препараты)

Fig. 1. Number of manufacturers of the propranolol drug substance (DS) by counties

«Гемангиола» приблизительно в 600 раз дороже 1 упаковки таблеток пропранолола для взрослых). Имеются проблемы с поставкой «Гемангиола» из-за рубежа. Возникают проблемы с дозированием «Гемангиола». В 1 мл раствора содержится 3.75 мг/мл. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ИГ у детей используется дозировка пропранолола, кратная 1 мг на 1 кг массы тела в сутки [7]. Шприц-дозатор, идущий в комплекте с раствором «Гемангиол», не обеспечивает точность дозирования.

Проведен анализ наличия пропранолола в ряде интернет-аптек (на 11.10.2023): «АптекиПлюс» [11], «еАптека» [13], «Здравсити» [12], «Аптека.ru» [14].

Установлено, что во всех интернет-аптеках для заказа доступны таблетки пропранолола в дозировках 10 и 40 мг различных производителей. Детский раствор для приема внутрь «Гемангиол» доступен в одной интернет-аптеке «еАптека» [11–14].

В результате сравнительного анализа цен на пропранолол в интернет-аптеках установлено, что стоимость 1 упаковки «Гемангиола» составляет 18 тыс. руб. (по данным интернет-аптеки «еАптека» [13], в остальных интернет-аптеках препарат отсутствует [11, 12, 14]); стоимость 1 упаковки таблеток с МНН «пропранолол» дозировкой 10 мг № 50 различных производителей не превышает 30 руб., таблеток дозировкой 40 мг № 50 не превышает 70 руб. [11–14].

Проведено исследование ассортимента ЛП пропранолола в странах ЕАЭС.

В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрировано 2 ЛП с МНН «пропранолол»: таблетки «Анаприлин» в дозировке 40 мг, произ-

веден в Республике Беларусь, в настоящее время, 2 препарата с ИМН «пропранолол» зарегистрированы: Анаприлин таблетки в дозировке 40 мг, произведенные Борисовским заводом медицинских препаратов, ООО (Республика Беларусь) и Анаприлин-Здоровье таблетки в дозировках 10 и 40 мг, произведенные Фармацевтической компанией Здоровье, ООО (Украина) [15].

В Республике Казахстан, в настоящее время, только Гемангиол, оральный раствор в дозировке 3.75 мг/мл (Франция) зарегистрирован [16].

В Республике Армения и Республике Кыргызстан, только Анаприлин таблетки в дозировке 40 мг, произведенные Борисовским заводом медицинских препаратов, ООО (Республика Беларусь) зарегистрированы [17, 18].

В ЕАЭС, 2 препарата на основе пропранолола зарегистрированы: Анаприлин Ренувал таблетки в дозировках 10 и 40 мг, произведенные ПФО Обновление, ООО (РФ), и оральный раствор Гемангиол в дозировке 3.75 мг/мл, произведенные Пьер Фабр Медикамент Производство (Франция) [12].

Анализ ассортимента препаратов на основе пропранолола в фармацевтическом рынке США и Великобритании проведен (рис. 2).

В Великобритании, 17 ТН пропранолола зарегистрированы в различных дозировках и ДФ. Таблетки являются самым популярным ДФ (47%), за ними следуют таблетки с пленочным покрытием (29%) и капсулы с пролонгированным высвобождением (12%). Твердые ДФ производятся в дозах 10, 40, 80 и 160 мг. Жидкие ДФ включают оральные растворы с дозировками 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 40 мг/5 мл и 50 мг/5 мл, которые могут использоваться в педиатрической практике [20].

В США, 18 ТН пропранолола в различных ДФ зарегистрированы. Твердые ДФ включают таблетки

водитель – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь) и таблетки «Анаприлин-Здоровье» в дозировке 10 и 40 мг, производитель – Фармацевтическая компания Здоровье, ООО (Украина) [15].

В Республике Казахстан на данный момент зарегистрирован только «Гемангиол» (Франция) – раствор для приема внутрь в дозировке 3.75 мг/мл [16].

В Республике Армения и Республике Кыргызстан зарегистрированы только таблетки «Анаприлин» в дозировке 40 мг, производитель – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Республика Беларусь) [17, 18].

В ЕАЭС зарегистрировано 2 ЛП пропранолола: таблетки «Анаприлин Реневал» в дозировке 10 и 40 мг, производитель – АО «ПФК Обновление» (Россия) и раствор для приема внутрь «Гемангиол» в дозировке 3.75 мг/мл, производитель – Pierre Fabre Medicament Production (Франция) [19].

Проведен анализ ассортимента ЛП пропранолола на фармацевтическом рынке США и Великобритании (рис. 2).

В Великобритании зарегистрировано 17 ТН пропранолола с различными дозировками и в разных ЛФ. Наиболее популярной ЛФ являются таблетки (47 %), а также таблетки, покрытые пленочной оболочкой (29 %), и капсулы с замедленным высвобождением (12 %). Дозировки твердых ЛФ включают 10, 40, 80, 160 мг. Жидкие ЛФ представлены растворами для приема внутрь с дозировками 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 40 мг/5 мл и 50 мг/5 мл, которые могут применяться для детей [20].

В США зарегистрировано 18 ТН пропранолола, выпускаемых в различных ЛФ. Твердые ЛФ включают таблетки (39 %) и капсулы с замедлен-

(39%) and extended release capsules (39%). A wide range of dosages is present among solid DFs: 10, 20, 40, 60, 80, 120, and 160 mg. Additionally, liquid DFs as oral solutions (11%), and parenteral DFs as injectable solutions (11%) are available. Dosages of liquid DFs include 3.75 mg/ml, 20 mg/5 ml, and 40 mg/5 ml, while dosage of parenteral DFs is 1 mg/ml [8].

Research on the range of propranolol drugs in various countries has revealed significant differences in pharmaceutical markets. Currently, various dosages and DFs (Fig. 3) are available worldwide.

On the global pharmaceutical market, solid DFs are represented, including tablets (10, 20, 40, 60, 80 mg), film-coated tablets (10, 40, 80, 160 mg), and extended release capsules (60, 80, 120, 160 mg).

Liquid DFs of propranolol are available as an oral solution in the following dosages: 3.75 mg/ml, 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, 20 mg/5 ml, 40 mg/5 ml, and 50 mg/5 ml, making it convenient for use in pediatric practice.

Parenteral DFs of propranolol are available in the form of injectable solution in a dosage of 1 mg/ml and are registered in the United States only.

Coefficients of the range of drugs with the INN “propranolol” registered in the SRM of the RF were calculated.

The coefficient of completeness of the dosage range for propranolol in the RF ($C_{c.r.}$) is 0.4. This coefficient indicates that the range of propranolol-based drugs in the RF is limited. Important DFs of propranolol – extended release capsules and injectable forms are not available in the RF.

The coefficient of the depth of the dosage range in the RF ($C_{d.dos.}$) is quite low, 0.21. Patients may face the problem of the lack of optimal dosage. In some cases, patients are required to take several tablets at a time due to the lack of dosages above 40 mg.

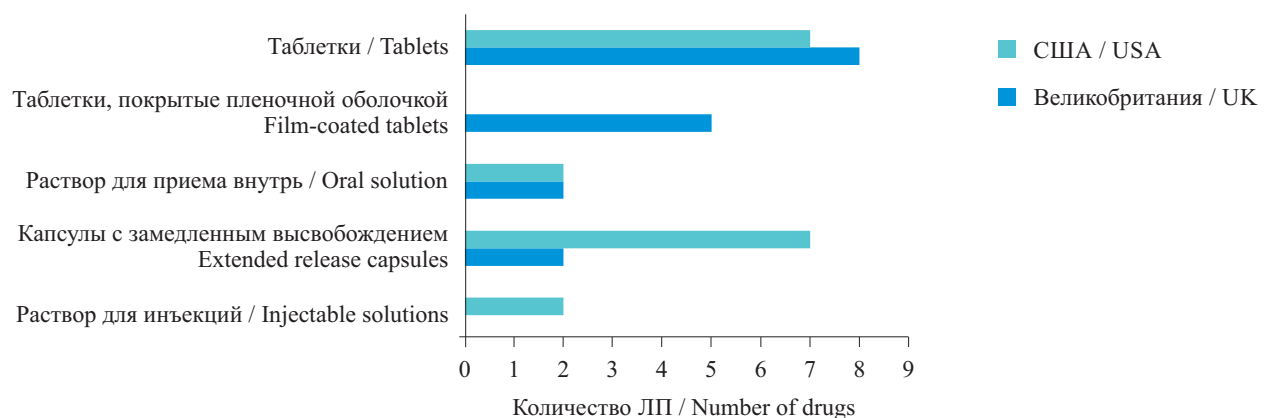


Рис. 2. Количество зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП) пропранолола в Великобритании и в США [3, 4]

Fig. 2. The number of propranolol-based drugs registered in the United States and the United Kingdom [3, 4]

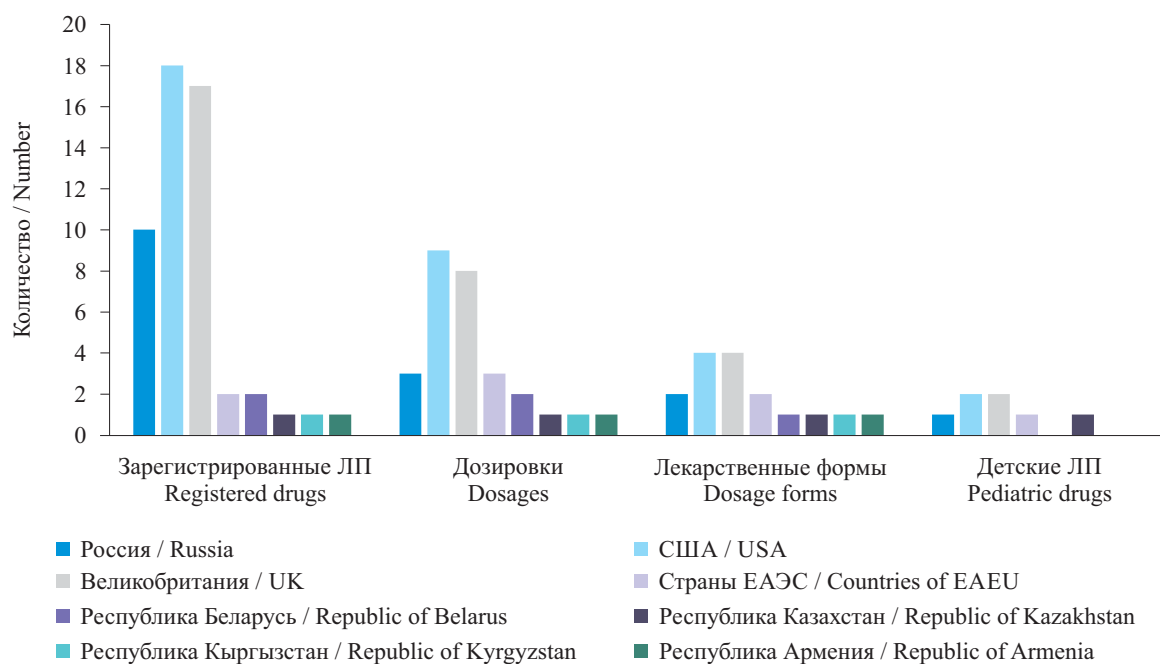


Рис. 3. Сравнение зарегистрированных лекарственных препаратов пропранолола в РФ с другими странами (ЕАЭС – Евразийский экономический союз)

Fig. 3. Comparison of registered propranolol-based drugs in the Russian Federation with other countries (EAEU – Eurasian Economic Union)

ным высвобождением (39 %). Огромное разнообразие дозировок присутствует среди твердых ЛФ: 10, 20, 40, 60, 80, 120 и 160 мг. Кроме того, доступны жидкие ЛФ – растворы для приема внутрь (11 %) и парентеральные ЛФ – растворы для инъекций (11 %). Дозировки жидких ЛФ включают 3.75 мг/мл, 20 мг/5 мл и 40 мг/5 мл, дозировка парентеральных ЛФ – 1 мг/мл [8].

Исследование ассортимента ЛП пропранолола в различных странах выявило существенные различия на рынках лекарственных средств. На данный момент в мире доступны различные дозировки и ЛФ (рис. 3).

На международном фармацевтическом рынке представлены твердые ЛФ: таблетки (10, 20, 40, 60, 80 мг); таблетки, покрытые оболочкой (10, 40, 80, 160 мг); капсулы с замедленным высвобождением (60, 80, 120, 160 мг).

Жидкие ЛФ представлены раствором для приема внутрь в дозировках: 3.75 мг/мл, 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл, 20 мг/5 мл, 40 мг/5 мл, 50 мг/5 мл, что делает удобным применение пропранолола в детской практике.

Парентеральные ЛФ пропранолола представлены раствором для инъекций в дозировке 1 мг/мл и зарегистрированы только в США.

Были рассчитаны показатели ассортимента ЛП с МНН «пропранолол», зарегистрированных в ГРЛС РФ.

The coefficient of the depth of the pediatric dosage range ($C_{d.ped}$) is 0.17 in the RF, indicating a lack of diversity in pediatric dosages. As of today, in the RF, only one pediatric dosage of the drug is registered, and it is manufactured abroad. This complicates the accurate and safe dosing of propranolol, which is critical for children.

CONCLUSION

In the RF, propranolol-based drugs are available in two DFs: tablets (10 and 40 mg) and an oral solution (3.75 mg/ml). A similar situation is observed in the EAEU.

In contrast, on the markets of the United States and the United Kingdom, there are a wide range of choices. Here, a variety of propranolol DFs is available, including extended release capsules, tablets, film-coated tablets, injectable solutions, and oral solutions. A variety of dosages ranging from 10 mg to 160 mg for solid DFs provides an individualized approach to the treatment of adults.

Furthermore, in the United States and the United Kingdom, 6 dosages of liquid DFs are registered, ensuring high availability of propranolol for children.

In the RF, only 1 pediatric DF (in a single dosage) is registered as an oral solution. The drug is imported and is not included in the LVED, which results in its high cost and, consequently, limited accessibility for the population.

Коэффициент полноты ассортимента ($K_{п.ас}$) по ЛФ в РФ равен 0.4. Данный коэффициент свидетельствует о том, что ассортимент пропранолола в РФ ограничен. В РФ отсутствуют важные для здравоохранения ЛФ пропранолола – капсулы с замедленным высвобождением и инъекционные ЛФ.

Коэффициент глубины ассортимента по дозировкам ($K_{г.доз}$) в РФ довольно низкий и равен 0.21. Пациенты могут столкнуться с проблемой отсутствия оптимальной дозировки. В отдельных случаях пациенты вынуждены принимать несколько таблеток за один раз, в связи с отсутствием дозровок выше 40 мг.

Коэффициент глубины ассортимента по детским дозировкам ($K_{г.дет}$) в РФ – 0.17, что свидетельствует об отсутствии разнообразия детских дозровок. На сегодняшний день в РФ зарегистрирована только одна детская дозировка ЛП, причем зарубежного производства. Это усложняет точное и безопасное дозирование пропранолола, что критически важно для детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В РФ ЛП на основе пропранолола представлены в двух ЛФ: таблетки (10 и 40 мг) и раствор для приема внутрь (3.75 мг/мл). В странах ЕАЭС наблюдается похожая ситуация.

Напротив, рынки США и Великобритании предлагают широкий спектр выбора. Здесь представлены различные ЛФ пропранолола, включая капсулы с замедленным высвобождением; таблетки; таблетки, покрытые оболочкой, рас-

The lack of accessible and diverse pediatric propranolol-based drugs in the RF is a significant issue that requires attention and urgent resolution from the pharmaceutical and medical industries, as well as national authorities.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

творы для инъекций и растворы для приема внутрь. Разнообразные дозировки от 10 до 160 мг твердых ЛФ пропранолола обеспечивают индивидуальный подход к лечению взрослых.

Кроме того, в США и Великобритании зарегистрировано 6 дозровок жидких ЛФ, что обеспечивает высокую доступность пропранолола для детей.

В РФ зарегистрирован только 1 детский ЛП (в одной дозировке) в виде раствора для приема внутрь. Препарат является импортным и не входит в перечень ЖНВЛП, что обуславливает его высокую цену и, соответственно, низкую доступность для населения.

Отсутствие доступных и разнообразных детских ЛП в РФ является важной проблемой, которая требует внимания и неотложного решения со стороны фармацевтической и медицинской индустрии, а также государственных органов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rehsia N.S., Dhalla N.S. Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure // *Exp. Clin. Cardiol.* 2010;15(4):e86-95. PMID: 21264074. PMID: PMC3016066.
2. Gillette P., Garson A. Jr., Eterovic E. et al. Oral propranolol treatment in infants and children // *J. Pediatr.* 1978;92(1):141-144. DOI: 10.1016/S0022-3476(78)80096-1.
3. Forsythe W.I., Gillies D., Sills M.A. Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine // *Dev. Med. Child Neurol.* 1984;26(6):737-741. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1984.tb08166.x.
4. Tan X., Guo S., Wang C. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021;14:1155-1163. DOI: 10.2147/CCID.S332625.
5. Szeleszczuk Ł., Frączkowski D. Propranolol versus other selected drugs in the treatment of various types of anxiety or stress, with particular reference to stage fright and post-traumatic stress disorder // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):10099. DOI: 10.3390/ijms231710099.
6. Srinivasan A.V. Propranolol: A 50-year historical perspective // *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019;22(1):21-26. DOI: 10.4103/aian.AIAN_201_18.

REFERENCES

1. Rehsia N.S., Dhalla N.S. Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010;15(4):e86-95. PMID: 21264074. PMID: PMC3016066.
2. Gillette P., Garson A. Jr., Eterovic E. et al. Oral propranolol treatment in infants and children. *J. Pediatr.* 1978;92(1):141-144. DOI: 10.1016/S0022-3476(78)80096-1.
3. Forsythe W.I., Gillies D., Sills M.A. Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. *Dev. Med. Child Neurol.* 1984;26(6):737-741. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1984.tb08166.x.
4. Tan X., Guo S., Wang C. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021;14:1155-1163. DOI: 10.2147/CCID.S332625.
5. Szeleszczuk Ł., Frączkowski D. Propranolol versus other selected drugs in the treatment of various types of anxiety or stress, with particular reference to stage fright and post-traumatic stress disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):10099. DOI: 10.3390/ijms231710099.
6. Srinivasan A.V. Propranolol: A 50-year historical perspective. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019;22(1):21-26. DOI: 10.4103/aian.AIAN_201_18.

7. Рубрикатор клинических рекомендаций. Гемангиома инфантильная. 2023 год. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/769_1 (дата обращения: 18.09.2023).
8. Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. URL: <https://www.fda.gov/drugs/scripts/cder/ob/index.cfm> (дата обращения: 25.09.2023).
9. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 28.09.2023).
10. 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: 28.09.2023).
11. АптекиПлюс. URL: <https://aptekiplus.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
12. Здравсити. URL: <https://zdravcity.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
13. eАптека. URL: <https://www.eapteka.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
14. Apteka.ru. URL: <https://apteka.ru/> (дата обращения: 11.10.2023).
15. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. URL: <https://www.rceth.by/refbank> (дата обращения: 25.09.2023).
16. Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Государственный реестр ЛС и МИ. URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep (дата обращения: 25.09.2023).
17. ЕИСЛС ДЛОиМТ. URL: <http://212.112.103.101/reestr> (дата обращения: 25.09.2023).
18. Реестр лекарственных средств Республики Армения. URL: <http://pharm.cals.am/> (дата обращения: 25.09.2023).
19. Портал общих информационных ресурсов и открытых данных. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx> (дата обращения: 25.09.2023).
20. MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Products. URL: <https://products.mhra.gov.uk/> (дата обращения: 25.09.2023).
7. Rubricator of the Clinical Recommendations. Infantile hemangioma. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/769_1 (accessed 18.09.2023).
8. Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. URL: <https://www.fda.gov/drugs/scripts/cder/ob/index.cfm> (accessed 25.09.2023).
9. State Register of Medicines of the Russian Federation. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (accessed 28.09.2023).
10. On approving of the List of Vital and Essential Drugs, as well as the Lists of hospital grade medicines and the minimal range of medicines for medical care providing: Order of the RF Government dated by 12.10.2019 No. 2406-p (revised at 09.06.2023). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (accessed 28.09.2023).
11. AptekiPlus. URL: <https://aptekiplus.ru/> (accessed 11.10.2023).
12. Zdravcity. URL: <https://zdravcity.ru/> accessed (11.10.2023).
13. eApteka. URL: <https://www.eapteka.ru/> (accessed 11.10.2023).
14. Apteka.ru. URL: <https://apteka.ru/> (accessed 11.10.2023).
15. Registries of the Center of Expertises and Tests in Healthcare of the Republic of Belarus. URL: <https://www.rceth.by/refbank> (accessed 25.09.2023).
16. National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices. State Registry of Medicines and Medical Devices. URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep (accessed 25.09.2023).
17. Unified Information System for Medicines of the Republic of Kyrgyzstan. URL: <http://212.112.103.101/reestr> (accessed 25.09.2023).
18. Register of Medicines of the Republic of Armenia. URL: <http://pharm.cals.am/> (accessed 25.09.2023).
19. Portal of Public Information Resources and Open Data. Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx> (25.09.2023).
20. MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Products. URL: <https://products.mhra.gov.uk/> (accessed 25.09.2023).

ABOUT THE AUTHORS

Novikov Yaroslav S. – Post-graduate Student, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0009-0005-2916-3756.

Egorova Svetlana N. – Dr. Sci.(Pharmaceut.), Professor, Deputy Head for Education, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-7671-3179.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новиков Ярослав Сергеевич – ординатор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0009-0005-2916-3756.

Егорова Светлана Николаевна – д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-7671-3179.