

Комплексный анализ ассортимента серотонинергических средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в России

Нягматуллина В.Р.¹, Егорова С.Н.², Чувашова Д.П.¹, Филиппов Ю.В.¹

¹АО «Татхимфармпрепараты» (Казань)

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт фармации

Comprehensive analysis of the range of serotonergic agents and substances for their production registered in Russia

Nigmatullina V.R.¹, Egorova S.N.², Chuvashova D.P.¹, Filippov Yu.V.¹

¹JSC «Tatchempharmpreparaty» (Kazan)

²Kazan State Medical University, Institute of Pharmacy

АННОТАЦИЯ

В статье представлена характеристика серотонинергических лекарственных средств (механизм действия, классификация, фармакодинамические и фармакокинетические свойства, лекарственные взаимодействия с препаратами других фармакологических групп). Проанализирован отечественный фармацевтический рынок лекарственных препаратов (ЛП) серотонинергических средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в Российской Федерации (РФ).

Установлено, что фармацевтический рынок серотонинергических средств в РФ достаточно разнообразен. Представлены ЛП различных фармакологических групп (анксиолитики, противорвотные, сосудорасширяющие и улучшающие периферическое кровообращение, слабительные, гемостатики и противомигренозные средства) в различных лекарственных формах (таблетки — 5.71 %; таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 41.43 %; инъекционный раствор для внутривенного и внутримышечного применения — 34.28 %; концентрат для приготовления раствора для инфузий — 8.57 %; растворы для внутривенного введения и суппозитории ректальные — по 2.86 %; сироп, таблетки лиофилизированные и капсулы — по 1.43 %). Лидирующая роль на российском фармацевтическом рынке принадлежит отечественным производителям ЛП серотонинергических средств (59.70 %), которые в основном представлены воспроизведенными препаратами. Зарубежным производителям принадлежит 40.30 % рынка ЛП серотонинергических средств, причем лидирующие позиции занимают производители Индии (8.96 %), Швейцарии (5.97 %), Израиля (4.48 %). Анализ ассортимента фармацевтических субстанций для производства серотонинергических средств показал, что на российском фармацевтическом рынке преобладают зарубежные производители (52.38 %). На долю отечественных поставщиков приходится 47.62 % производителей субстанций, зарегистрированных в Российской Федерации.

Ключевые слова: серотонинергические средства, фармацевтический рынок.

ABSTRACT

The article presents the characteristics of serotonergic drugs (mode of action, classification, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, drug interactions with medicinal products of other pharmacological groups). The domestic pharmaceutical market of serotonergic drug products (DP) and substances for their production registered in the Russian Federation (RF) was analyzed.

It was established that the pharmaceutical market of serotonergic agents in the RF is quite diverse. Various pharmacological groups of drugs (anxiolytic, antiemetic, vasodilatory and peripheral circulation improving, evacuant, hemo-

Поступила 13.11.2020
Принята 24.12.2020

Автор, ответственный за переписку
Егорова Светлана Николаевна: ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт фармации. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Received 13.11.2020
Accepted 24.12.2020

Corresponding author
Egorova Svetlana Nikolayevna: Kazan State Medical University, Institute of Pharmacy, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia.
E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

static and anti-migraine agents) are presented in various dosage forms (tablets — 5.71%; film-coated tablets — 41.43%; injectable solution for intravenous and intramuscular use — 34.28%; concentrate for preparation of solution for injections — 8.57%; solutions for intravenous administration and rectal suppositories — by 2.86%; syrup, freeze-dried tablets and capsules — by 1.43%). The leading role in the Russian pharmaceutical market belongs to domestic manufacturers of serotonergic DP (59.70%), which are mainly presented by generic drugs. Foreign manufacturers own 40.30% of the market for serotonergic DP, with the leading positions held by manufacturers of India (8.96%), Switzerland (5.97%), Israel (4.48%). The analysis of the range of pharmaceutical substances for the production of serotonergic DP showed that the Russian pharmaceutical market is dominated by foreign manufacturers (52.38%). The proportion of domestic providers accounts for 47.62% of the manufacturers of substances registered in the Russian Federation.

Keywords: serotonergic agents, pharmaceutical market.

ВВЕДЕНИЕ

К группе серотонинергических средств относятся лекарственные препараты (ЛП), взаимодействующие со специфическими серотониновыми, или 5-HT (5-гидрокситриптаминавыми), рецепторами. Вследствие разнообразия серотониновых рецепторов химическое строение и фармакологические свойства ЛП данной группы также многообразны.

На фармацевтическом рынке ЛП серотонинергических средств представлены в твердых, мягких и жидких лекарственных формах (ЛФ) различных дозировок и концентраций. Появление новых фармацевтических субстанций, разработка отечественными фармацевтическими предприятиями новых ЛП в ЛФ, востребованных здравоохранением, при уже имеющемся широком ассортименте готовых лекарственных средств данной группы обуславливают необходимость в систематизации имеющихся данных об ассортименте и основных фармакологических свойствах серотонинергических ЛП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ассортимента серотонинергических лекарственных средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в Российской Федерации, а также систематизация данных о механизме их действия, фармакологических эффектах и лекарственных взаимодействиях.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Логический, статистический, структурный, контент-анализ. Объекты исследования: Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) России, научные издания и ресурсы сети Internet.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Серотонин содержится почти во всех органах и тканях, однако его большая часть (более 90 %) обнаруживается в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В кровь серо-

INTRODUCTION

The group of serotonergic agents includes drug products (DP) that interact with specific serotonin, or 5-HT (5-hydroxytryptamine), receptors. Due to the variety of serotonin receptors, the chemical structure and pharmacological properties of this group of drugs are also diverse.

In the pharmaceutical market, serotonergic agents are available in solid, soft and liquid dosage forms (DF) of various dosages and concentrations. The emergence of new pharmaceutical substances, the development by domestic pharmaceutical enterprises of new drugs in DF, which are in demand by the healthcare sector, with the already existing wide range of finished pharmaceutical products of this group, make it necessary to systematize the available data on the range and main pharmacological properties of serotonergic DP.

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of the range of serotonergic agents and substances for their production registered in the Russian Federation, as well as systematization of data on the mechanism of their action, pharmacological effects and drug interactions.

METHODS OF THE RESEARCH

Logical, statistical, structural, and content analysis. Objects of research: State Register of Medicinal Remedies (SRMR) of Russia, scientific publications and Internet resources.

RESULTS AND DISCUSSION

In essence all organs and tissues contain serotonin, but most of it (more than 90%) is found in enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract (GI). Serotonin enters the blood through active transport and accumulates in platelets, in the central nervous system — in serotonergic neurons that synthesize and secrete it [1]. The pharmaco-

тонин поступает посредством активного транспорта и накапливается в тромбоцитах, в центральной нервной системе — в серотонинергических нейронах, которые синтезируют и выделяют его [1]. Фармакологические эффекты серотонина реализуются через возбуждение серотониновых рецепторов типов 5-HT₁, 5-HT₂ и 5-HT₃. Его основное действие проявляется вазоконстрикцией (кроме сосудов скелетных мышц и сердца), сокращением гладких мышц, повышением артериального давления, активацией агрегации тромбоцитов, усилением тонуса и перистальтики ЖКТ, стимуляцией боли и развитием приступов тошноты и рвоты.

По механизму действия все серотонинергические средства делятся на агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов. К агонистам серотониновых рецепторов относятся буспирон, золмитриптан, ондансетрон, пруклоприд, серотонин, суматриптан и элетриптан, а к антагонистам — гранисетрон, нафтидрофурил, палонсетрон и трописетрон.

В основном серотонинергические средства представлены ЛП, оказывающими противомигренозное и противорвотное действие. К противомигренозным ЛП относятся суматриптан, золмитриптан, избирательно стимулирующий 5-HT_{1D}- и 5-HT_{1B}-рецепторы, и элетриптан, используемый для купирования приступов мигрени с аурой и без [2]. Противорвотные препараты — гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон, трописетрон — применяются с целью профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, а также в послеоперационный период. Агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов являются представителями нового класса транквилизаторов — азапионов, в число которых входит буспирон [3]. Разработаны ЛП серотонинергических средств с сосудорасширяющим и улучшающим периферическое кровообращение (нафтидрофурил) и со слабительным (пруклоприд) действием [4]. Принадлежность серотонинергических средств к группам по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации представлена в табл. 1.

Побочные действия серотонинергических средств, обычно слабовыраженные или умеренные, носят проходящий характер. В основном они проявляются в виде головной боли, головокружения [5, 6], нарушений сна (бессонницы или сонливости), со стороны ЖКТ — тошноты, запора, диареи, боли в эпигастрии [7, 8]. Возможно также появление кожной сыпи, покраснения и зуда [4]. Клинически важные побочные эффекты отсутствуют [9].

logical effects of serotonin are realized through the stimulation of serotonin receptors of types 5-HT₁, 5-HT₂ and 5-HT₃. Its main action is manifested by vasoconstriction (except for the vessels of skeletal muscles and the heart), contraction of smooth muscles, high blood pressure, activation of platelet aggregation, increased tonicity and peristalsis of the GI, stimulation of pain and the development of nausea and vomiting.

According to the mechanism of action, all serotonergic agents are divided into agonists and antagonists of serotonin receptors. Serotonin receptor agonists include buspirone, zolmitriptan, ondansetron, prucalopride, serotonin, sumatriptan, and eletriptan, while antagonists include granisetron, naftidrofuryl, palonosetron, and tropisetron.

Serotonergic agents are mainly represented by DP that have anti-migraine and antiemetic effects. Anti-migraine drugs include sumatriptan, zolmitriptan, which selectively stimulates the 5-HT_{1D} and 5-HT_{1B} receptors, and eletriptan, which is used to relieve migraine attacks with and without aura [2]. Antiemetic drugs (granisetron, ondansetron, palonosetron, tropisetron) are used to prevent and treat nausea and vomiting caused by cytostatic chemotherapy and radiation therapy, as well as in the postoperative period. The 5-HT_{1A}-receptor agonists are representatives of a new class of tranquilizers — azapirons, which include buspirone [3]. Serotonergic DP with vasorelaxant, and improving peripheral blood circulation (naftidrofuryl), and with a laxative (prucalopride) effect have been developed [4]. The affiliation of serotonergic agents to the groups according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) is presented in Table 1.

Side effects of serotonergic drugs, usually mild or moderate, are transient. They are mainly manifested in the form of headache, dizziness [5, 6], sleep disorders (insomnia or drowsiness), gastrointestinal disorders, such as nausea, constipation, diarrhea, epigastric pain [7, 8]. Skin rashes, redness, and itching may also occur [4]. There are no clinically important side effects [9].

Concomitant use of serotonergic agents with MAO-A inhibitors (for example, with moclobemide) [3], selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors [10], and other serotonergic agents can lead to the development of serotonin syndrome including changes in mental state, autonomic dysfunction,

Таблица 1. Группы серотонинергических средств по АТХ-классификации**Table 1.** Groups of serotonergic agents according to the ATC

Международное непатентованное наименование (МНН) / International non-proprietary name (INN)	Группа АТХ / ATC group	Код АТХ / ATC code
Буспирон (Buspironum) Buspirone (Buspironum)	Производные азаспиросдекандиона Azaspyrodecanedione derivatives	N05BE01
Гранисетрон (Granisetronum) Granisetron (Granisetronum)	Противорвотные препараты. Блокаторы серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Antiemetic agents. 5-HT ₁ receptor antagonists	A04AA02
Золмитриптан (Zolmitriptanum) Zolmitriptan (Zolmitriptanum)	Селективные агонисты серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Selective 5-HT ₁ receptor agonists	N02CC03
Нафтидрофурил (Naftidrofurylum) Naftidrofuryl (Naftidrofurylum)	Прочие периферические вазодилататоры Other peripheral vasodilators	C04AX21
Ондансетрон (Ondansetronum) Ondansetron (Ondansetronum)	Антагонисты серотонина Serotonin antagonists	A04AA01
Палонсетрон (Palonosetronum) Palonosetron (Palonosetronum)	Антагонисты серотонина Serotonin antagonists	A04AA05
Пруклоприд (Prucalopridum) Prucalopride (Prucalopridum)	Прочие слабительные Other laxatives	A06AX05
Серотонин (Serotoninum) Serotonin (Serotoninum)	Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта Promotility agents	A03FA
Суматриптан (Sumatriptanum) Sumatriptan (Sumatriptanum)	Селективные агонисты серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Selective 5-HT ₁ receptor agonists	N02CC01
Трописетрон (Tropisetronum) Tropisetron (Tropisetronum)	Антагонисты серотонина Serotonin antagonists	A04AA03
Элетриптан (Eletriptanum) Eletriptan (Eletriptanum)	Селективные агонисты серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Selective 5-HT ₁ receptor agonists	N02CC06

Одновременное применение ЛП серотонинергических средств с ингибиторами МАО-А (например, с моклобемидом) [3], селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина [10] и другими серотонинергическими лекарственными средствами может приводить к развитию серотонинового синдрома, включающего изменение психического состояния, вегетативную дисфункцию и нарушения со стороны нервной и мышечной систем. Особенно такое лекарственное взаимодействие характерно для триптанов (суматриптан, золмитриптан, элетриптан), используемых для лечения и профилактики приступов мигрени; для противорвотных средств (ондансетрон, палонсетрон, гранисетрон) и для анксиолитика буспилона. Триптаны также не используют совместно с нитратами и бета-адреноблокаторами у пациентов с ишемической болезнью сердца и с алкалоидами спорыньи в связи с риском возникновения коронарораспазма. С осторожностью следует принимать ЛП агонистов серотониновых рецепторов в комбинациях с ингибиторами и индукторами

and disorders of the nervous and muscular systems. This drug interaction is especially characteristic of triptans (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan) used for the treatment and prevention of migraine attacks; of antiemetics (ondansetron, palonosetron, granisetron) and an ataractic drug buspirone. Triptans are also not used in conjunction with nitrates and beta-blockers in patients with coronary heart disease, just as ergot alkaloids due to the risk of coronary spasm. DP of serotonin receptor agonists should be taken with caution in combination with inhibitors and inducers of CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 and other microsomal liver enzymes, as well as with barbiturates and tricyclic antidepressants due to changes in the level of the serotonin receptor agonist in blood plasma and its pharmacological effects [4].

The main characteristics of the pharmacological action and side effects of serotonergic DP are presented in Table 2.

Currently, 11 international non-proprietary names of serotonergic agents under 70 trade names (TN) in various DP are registered in the

Таблица 2. Фармакологическое действие и побочные эффекты серотонинергических средств [4]
Table 2. Pharmacological action and side effects of serotonergic agents [4]

МНН INN	Фармакологическое действие Pharmacological action	Частые побочные эффекты Common side effects
Буспирон (Buspironum) Buspirone (Buspironum)	Анксиолитическое	Головокружение, головная боль, слабость, нарушение сна, снижение внимания [3] Боль в груди, шум в ушах, ларингит, отек слизистой носа Dizziness, headache, weakness, sleep disturbance, poor attention [3] Chest pain, tinnitus, laryngitis, swelling of the nasal mucosa
Гранисетрон (Granisetronum) Granisetron (Granisetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение [9] Headache, dizziness [9]
Золмитриптан (Zolmitriptanum) Zolmitriptan (Zolmitriptanum)	Противомигренозное	Головная боль, головокружение, нарушение сна, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, кишечная колика, язвы слизистой оболочки желудка, аллергические реакции, диарея, снижение аппетита, обратимое повышение уровня печеночных ферментов Headache, dizziness, sleep disturbance, nausea, vomiting, epigastric pain, enterodynia, stomach ulcers, allergic reactions, diarrhea, loss of appetite, a reversible increase in liver enzymes
Нафтидрофурил (Naftidrofurylum) Naftidrofuryl (Naftidrofurylum)	Сосудорасширяющее, улучшающее периферическое кровообращение Vasodilating, improving peripheral blood circulation	Тошнота, боль в эпигастрии, крапивница, зуд, гепатит, печеночная недостаточность, повышение активности печеночных трансаминаз (АлТ, АсТ) [8], запор или диарея, аритмия, боль в груди, метеоризм, диспепсия, головная боль, бессонница, сонливость, чрезмерная утомляемость или слабость, снижение или повышение АД, кожная сыпь, гипертермия, бронхоспазм Nausea, epigastric pain, urticaria, itching, hepatitis, liver failure, an increase in activity of hepatic transaminases (ALAT, AspAT) [8], constipation or diarrhea, arrhythmia, chest pain, flatulence, dyspepsia, headache, insomnia, drowsiness, excessive fatigue or weakness, a decrease or increase of blood pressure, skin rash, hyperthermia, bronchial spasm
Ондансетрон (Ondansetronum) Ondansetron (Ondansetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение, диарея [5], чувство жара или приливы, запор, местные реакции (жжение в месте инъекции; ощущение жжения в области ануса и прямой кишки после введения суппозитория) Headache, dizziness, diarrhea [5], hot sensation or flashes of heat, constipation, local reactions (burning at the injection site; burning sensation in the anus and rectum after the introduction of the suppository)
Палонсетрон (Palonosetronum) Palonosetron (Palonosetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение [9] Headache, dizziness [9]
Пруклоприд (Prucalopridum) Prucalopride (Prucalopridum)	Слабительное Laxative	Расстройства ЖКТ (тошнота, запор, диарея и боль в животе), головная боль, головокружение [7] Gastrointestinal disorders (nausea, constipation, diarrhea and abdominal pain), headache, dizziness [7]
Серотонин (Serotoninum) Serotonin (Serotoninum)	Гемостатическое Hemostatic	Беспокойство/тревога, бессонница, агитация/апатия, сексуальная дисфункция, тошнота, спазмы ЖКТ, диарея, головная боль [11]. При быстром введении, а также при введении препарата, разведенного в малом объеме жидкости — боль по ходу вены, боли в животе, неприятные ощущения в области сердца, затруднение дыхания, снижение диуреза, повышение АД, тяжесть в голове Nervousness/anxiety, insomnia, agitation/akathisia, sexual dysfunction, nausea, gastrointestinal spasms, diarrhea, headache [11]. With rapid infusion, as well as with the administration of a drug diluted in a small volume of fluid — pain along the vein, abdominal pain, discomfort in the region of the heart, breathing difficulties, diminished diuresis, high blood pressure, heaviness in the head
Суматриптан (Sumatriptanum) Sumatriptan (Sumatriptanum)	Противомигренозное Anti-migraine	Покалывание или онемение, ощущение теплоты, жара, жжения или холода, чувство тяжести, давления или стягивания головы, грудной клетки, шеи или других частей тела [6] Tingling or numbness, a feeling of warmth, heat, burning or cold, a feeling of heaviness, compression or contraction of the head, chest, neck or other body parts [6]
Трописетрон (Tropisetronum) Tropisetron (Tropisetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение, диарея [5], при быстром введении, а также при введении препарата, разведенного в малом объеме жидкости — боль по ходу вены, боли в животе, неприятные ощущения в области сердца, повышение АД, тяжесть в голове, затруднение дыхания, тошнота, снижение диуреза Headache, dizziness, diarrhea [5], with rapid infusion, as well as with the administration of a drug diluted in a small volume of fluid — pain along the vein, abdominal pain, discomfort in the region of the heart, high blood pressure, heaviness in the head, breathing difficulties, nausea, diminished diuresis
Элетриптан (Eletriptanum) Eletriptan (Eletriptanum)	Противомигренозное Anti-migraine	Фарингит и ринит, сонливость, головная боль, головокружение, ощущение покалывания или другие нарушения чувствительности, озноб, астения, симптомы со стороны грудной клетки (боль, чувство сжатия, давления), аллергические реакции, артериальная гипертензия, гипертонус мышц, гипестезия, миастения, вертиго, учащенное сердцебиение и тахикардия, ощущение стеснения в горле, боль в животе, тошнота, сухость во рту и диспепсия, повышенное потоотделение, боль в спине, боль в мышцах, ощущение тепла или приливы жара к лицу Pharyngitis and rhinitis, drowsiness, headache, dizziness, tingling or other dysesthesia, chilly sensation, asthenia, chest symptoms (pain, feeling of compression, pressure), allergic reactions, hypertension, muscle hypertonia, hypoesthesia, myasthenia gravis, vertigo, palpitations and tachycardia, tightness in the throat, abdominal pain, nausea, dry mouth and dyspepsia, hyperhidrosis, back pain, muscle pain, warm sensation or hot flashes to the face

Таблица 3. Лекарственные препараты серотонинергических средств, зарегистрированные в Российской Федерации**Table 3.** Drug products of serotonergic agents registered in the Russian Federation

МНН INN	ЛФ и дозировка ЛП Dosage form and strength of DP	ТН, страна держателя/владельца регистрационного удостоверения ЛП, число производителей* TN, country of the DP marketing authorisation holder, number of manufacturers*
Буспирон Buspironum Buspirone Buspironum	Таблетки 5 мг; 10 мг Tablets 5 mg; 10 mg	Спитомин®, Венгрия / Spitomin®, Hungary
Гранисетрон Granisetronum Granisetron Granisetronum	Концентрат для приготовления раствора для инфузий Concentrate for infusion solution	1 мг/мл (mg/ml) Гранисетрон, Россия / Granisetron, Russia Гранисетрон Каби, Германия Granisetron Kabi, Germany Гранисетрон-Тева, Израиль / Granisetron-Teva, Israel Авомит®, Россия / Avomit®, Russia 1 мг/мл (mg/ml); 3 мг/3 мл 3 mg/3 ml Китрил®, Великобритания / Kytril®, UK
	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	1 мг (mg) Гранисетрон, Россия — 2 / Granisetron, Russia — 2 Китрил®, Великобритания / Kytril®, the UK 1 мг (mg); 2 мг (mg) Нотиол, Исландия / Notirol, Iceland
Золмитриптан Zolmitriptanum Zolmitriptan Zolmitriptanum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг Film-coated tablets, 2.5 mg	Золмитриптан-СЗ, Россия Zolmitriptan-SZ, Russia
Нафтидрофурил Naftidrofurylum Naftidrofuryl Naftidrofurylum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг Film-coated tablets, 50 mg	Дузофарм®, Россия Dusopharm®, Russia
Ондансетрон Ondansetronum Ondansetron Ondansetronum	Раствор для внутривенного и внутримышечного применения 2 мг/мл Solution for intravenous and intramuscular injection 2 mg/ml	Ондансетрон – 9; ОНДАНСЕТРОН; Ондансетрон-РОНЦ®; Латран®; Ондансетрон-Ферейн®; Ондансетрон-ЭСКОМ; Ондансетрон-ЛЭНС, Россия Ondansetron – 9; ONDANSETRON; Ondansetron-RONC®; Latran®; Ondansetron-Ferein®; Ondansetron-ESCOM; Ondansetron-LANS, Russia Ондансетрон-Тева, Хорватия Ondansetron-Teva, Croatia Эметрон®, Венгрия / Emetron®, Hungary Домеган; Зофран®, Швейцария Domegan; Zofran®, Switzerland Лазаран ВМ; Осетрон®; Эмесет®, Индия Lazaran VM; Osetron®; Emeset®, India
	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	4 мг (mg); 8 мг (mg) Ондавелл, Индонезия / Ondavell, Indonesia Ондантор®, Австрия / Ondantor®, Austria Ондансетрон-Тева, Израиль / Ondansetron-Teva, Israel Веро-ондансетрон; Ондансетрон; ОНДАНСЕТРОН, Россия Vero-ondansetron; Ondansetron; ONDANSETRON, Russia Эмесет®, Индия Emeset®, India 4 мг (mg) Латран®, Россия Latran®, Russia
	Таблетки; Таблетки лиофилизированные Tablets; Lyophilized tablets	4 мг (mg); 8 мг (mg) Лазаран ВМ, Индия; Швейцария Lazaran VM, India; Switzerland
	Суппозитории ректальные Rectal suppositories	4 мг (mg); 8 мг (mg); 16 мг (mg) Ондансетрон-Альтфарм, Россия Ondansetron-Altpfarm, Russia
	Сироп Sirup	4 мг/5 мл 4 mg/5 ml Зофран®, Швейцария Zofran®, Switzerland

Окончание табл. 3
Table 3 ending

MNH INN	ЛФ и дозировка ЛП Dosage form and strength of DP	ТН, страна держателя/владельца регистрационного удостоверения ЛП, число производителей*
Палонсетрон Palonosetronum Palonosetron Palonosetronum	Раствор для внутривенного введения 0.25 мг/5 мл Solution for intravenous injection 0.25 mg/5 ml	Оницит®, Ирландия Onicit®, Ireland
Пруклоприд Prucalopridum Prucalopride Prucalopridum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг; 2 мг Film-coated tablets, 1 mg; 2 mg	ВЕГАПРАТ®, Резолор, Россия VEGAPRAT®, Resolor, Russia
Серотонин Serotoninum Serotonin Serotoninum	Раствор для внутривенного и внутримышечного применения 10 мг/мл Solution for intravenous and intramuscular injection 10 mg/ml	СЕРОТОНИНА АДИПИНАТ; Динатон®, Россия SEROTONIN ADIPATE; Dinaton®, Russia
Суматриптан Sumatriptanum Sumatriptan Sumatriptanum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	50 мг (mg); 100 мг (mg) Суматриптан – 4; Суматриптан Канон; Суматриптан-OBL; Амигренин®; Имигран®, Россия Sumatriptan – 4; Sumatriptan Canon; Sumatriptan-OBL; Amigrenin®; Imigran®, Russia Рапимед, Ирландия Rapimed, Ireland Сумамигрен®, Польша Sumamigrene®, Poland Суматриптан-Тева, Израиль Sumatriptan-Teva, Israel
	Таблетки Tablets	Суматриптан, Индия Sumatriptan, India Суматриптан Адифарм, Болгария Sumatriptan Adipharm, Bulgaria
Трописетрон Tropisetronum Tropisetron Tropisetronum	Раствор для внутривенного введения 1 мг/мл Solution for intravenous injection 1 mg/ml	Тропиндол®, Россия Tropindol®, Russia
	Капсулы 5 мг Capsules, 5 mg	Тропиндол®, Россия Tropindol®, Russia
Элетриптан Eletriptanum Eletriptan Eletriptanum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг; 40 мг Film-coated tablets, 20 mg; 40 mg	Релпакс®, США Relpax®, USA

* Число производителей, выпускающих ЛП под данным ТН, показывает цифра, стоящая через тире после названия страны. Цифра указывает только несколько производителей; если цифры нет — значит данный ЛП под этим ТН выпускает только один производитель.

* The number of manufacturers that produce DP under this TN is shown by the number that is separated by a dash from the country name. The number indicates only a few manufacturers; if there is no number, then this particular DP under this TN is produced by only one manufacturer.

СYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 и других микросомальных ферментов печени, а также с барбитуратами и трициклическими антидепрессантами вследствие изменения уровня агониста серотониновых рецепторов в плазме крови и его фармакологических эффектов [4].

Основные характеристики фармакологического действия и побочных эффектов серотонинергических ЛП представлены в табл. 2.

В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств России [4] зарегистрированы 11 международных непатентованных наименований ЛП серотонинергических средств под 70 торговыми наименованиями (ТН) в различных ЛФ (табл. 3).

State Register of Medicinal Remedies of Russia [4] (Table 3).

Analysis of the range of serotonergic DP showed that the domestic pharmaceutical market is dominated by film-coated tablets — 41.43%, as well as solution for intravenous and intramuscular use — 34.28%. In addition, the pharmaceutical market presents DP in the form of: concentrate for infusions — 8.57%, tablets — 5.71%, solution for intravenous injection — 2.86%, rectal suppositories — 2.86%, syrup — 1.43%, lyophilized tablets — 1.43% and capsules — 1.43%.

Currently, only one DP (ondansetron) is included in the List of Vital and Essential Drugs in the form of syrup, rectal suppositories, tablets (inclu-

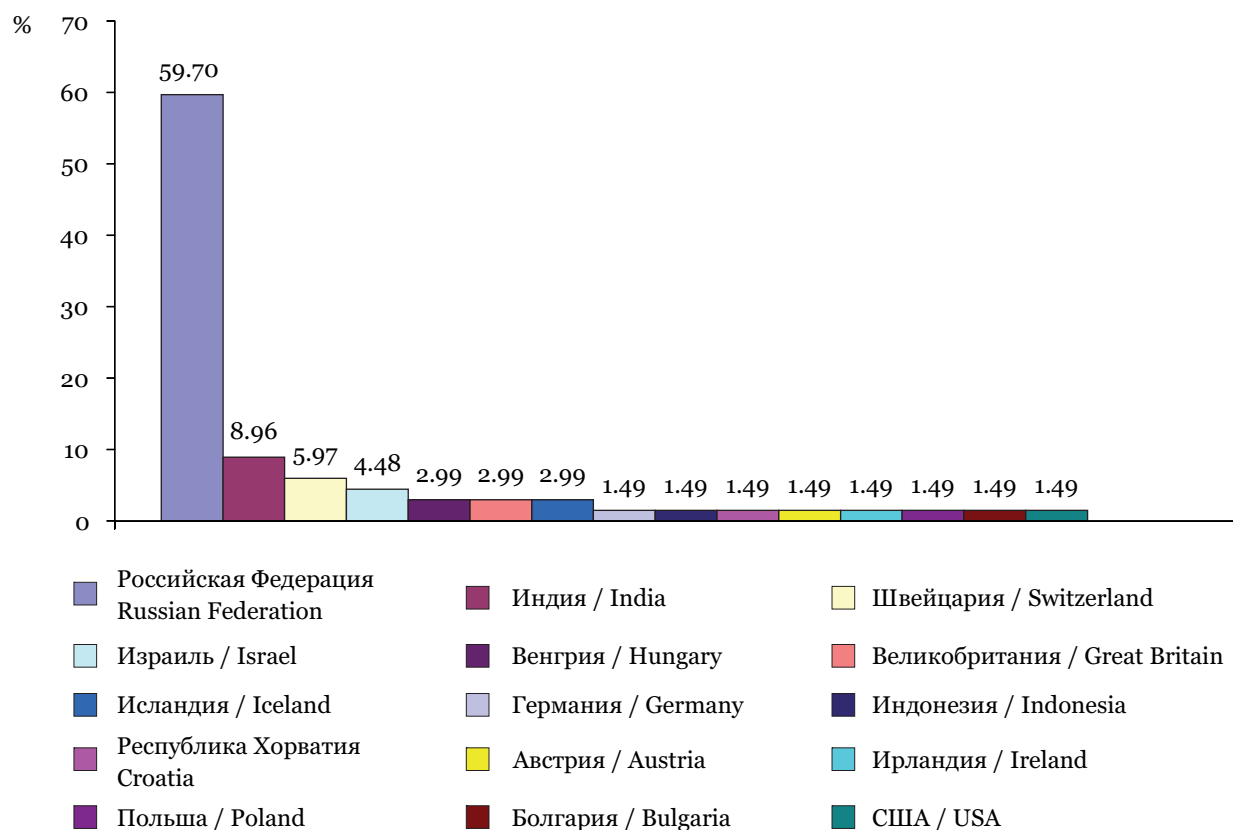


Рис. 1. Держатели/владельцы регистрационного удостоверения на ЛП серотонинергических средств в России
Fig. 1. Holders of marketing authorization for serotonergic DP in Russia

Анализ ассортимента ЛФ серотонинергических ЛП показал, что на отечественном фармацевтическом рынке преобладают таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 41.43 %, а также инъекционный раствор для внутривенного и внутримышечного применения — 34.28 %. Кроме того, на фармацевтическом рынке представлены ЛП в виде: концентрата для приготовления раствора для инфузий — 8.57 %, таблеток — 5.71 %, раствора для внутривенного введения — 2.86 %, суппозитория ректальных — 2.86 %, сиропа — 1.43 %, таблеток лиофилизированных — 1.43 % и капсул — 1.43 %.

В настоящее время лишь один ЛП (ондансетрон) вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП в виде сиропа, суппозитория ректальных, таблеток (в том числе лиофилизированных и покрытых пленочной оболочкой) [12], однако инъекционный раствор ондансетрона не включен в данный Перечень.

Большая часть зарегистрированных ТН приходится на долю отечественных предприятий, производящих воспроизведенные ЛП — 59.70 %. Зарубежные производители серотонинергических ЛП занимают 40.30 % российского фарма-

cing lyophilized and film-coated) [12], but the injection solution of ondansetron is not included in this List.

Most of the registered TN accounts for the domestic enterprises that produce generic DP — 59.70%. Foreign manufacturers of serotonergic DP occupy 40.30% of the Russian pharmaceutical market, with the leading positions belonging to manufacturers of India (8.96%), Switzerland (5.97%), Israel (4.48%); 2.99% are divided by Hungary, Great Britain, Iceland and 1.49% — Germany, Indonesia, Croatia, Austria, Ireland, Poland, Bulgaria, the United States (Fig. 1).

The range of pharmaceutical substances for the production of serotonergic DP is shown in Table 4.

The pharmaceutical substances buspirone and eletriptan are not currently registered in Russia.

The Russian pharmaceutical market is dominated by foreign manufacturers of serotonergic substances — 52.38%. Indian manufacturers lead the way (28.57%), followed by China (19.05%) and Spain (4.76%). The proportion of domestic provi-

Таблица 4. Фармацевтические субстанции для производства серотонинергических средств, зарегистрированные в России

Table 4. Pharmaceutical substances for the production of serotonergic DP registered in Russia

МНН или группированное (химическое) название INN or generic (chemical) name	Наименование фармацевтической субстанции Pharmaceutical substance name	Производитель Manufacturer	Страна Country
Гранисетрон Granisetron	Гранисетрона гидрохлорид Granisetron hydrochloride	Ухань Биокос Фармасьютикал Девелопмент Ко. Лтд Wuhan Biocause Pharmaceutical Development Co., Ltd	Китай China
		Цилу Фармасьютикал Ко. Лтд. Qilu Pharmaceutical Co., Ltd	Китай China
		ООО «Технология лекарств» Technology of Medicines LLC	Россия Russia
		ЗАО «Биокад» Biocad CJSC	Россия Russia
Золмитриптан Zolmitriptan	Золмитриптан Zolmitriptan	СМС Фармацевтикалс Лтд SMS Pharmaceuticals Ltd	Индия India
Нафтидрофурил Naftidrofuryl	Нафтидрофурил Naftidrofuryl	ООО «БЕРАХИМ» / Berahim LLC	Россия Russia
Ондансетрон Ondansetron	Ондансетрона гидрохлорида дигидрат Ondansetron hydrochloride dihydrate	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology	Россия Russia
		ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России Scientific and Production Center “Farmzashchita”	Россия Russia
	Ондансетрона гидрохлорид-Лонг ШенгФарма Лимитед® Ondansetron Hydrochloride-Long Sheng Pharma Limited®	Цилу Фармасьютикал Ко. Лтд. Qilu Pharmaceutical Co., Ltd	Китай China
		Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд Sun Pharmaceutical Industries Ltd	Индия India
Палонсетрон Palonosetron	Палонсетрона гидрохлорид Palonosetron hydrochloride	Кадила Фармасьютикалс Лимитед Cadila Pharmaceuticals Limited	Индия India
		ФГУП «ГосЗМП» State Plant of Medical Preparations	Россия Russia
Пруклоприд Prucalopride	Пруклоприда сукцинат Prucalopride succinate	ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» Obninsk Chemical and Pharmaceutical Company CJSC	Россия Russia
Серотонин Serotonin	Серотонина адипинат Serotonin adipinate	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России Scientific and Production Center “Farmzashchita”	Россия Russia
Суматриптан Sumatriptan	Суматриптана сукцинат Sumatriptana succinate	Нош Лабз Прайвет Лимитед Nosch Labs Private Limited	Индия India
		Вамси Лабс Лтд Vamsi Labs Ltd	Индия India
		СМС Фармацевтикалс Лтд. SMS Pharmaceuticals Ltd	Индия India
		Кимика Синтетика С.А. Quimica Sintetica S.A.	Испания Spain
Трописетрон Tropisetron	Трописетрона гидрохлорид Tropisetron hydrochloride	Цилу Фармасьютикал Ко. Лтд. Qilu Pharmaceutical Co., Ltd	Китай China
		ОАО «ЦХЛС-ВНИХФИ» Center for the Chemistry of Medicinal Products OJSC	Россия Russia

цевтического рынка, причем лидирующие позиции принадлежат производителям Индии (8.96 %), Швейцарии (5.97 %), Израиля (4.48 %); по 2.99 % делят Венгрия, Великобритания, Исландия и по 1.49 % — Германия, Индонезия, Республика Хорватия, Австрия, Ирландия, Польша, Болгария, США (рис. 1).

ders accounts for 47.62% of manufacturers of serotonergic substances registered in Russia, and this indicates the growing potential of domestic pharmaceutical enterprises. Pharmaceutical substances produced in India, China and Spain are also registered (Fig. 2).

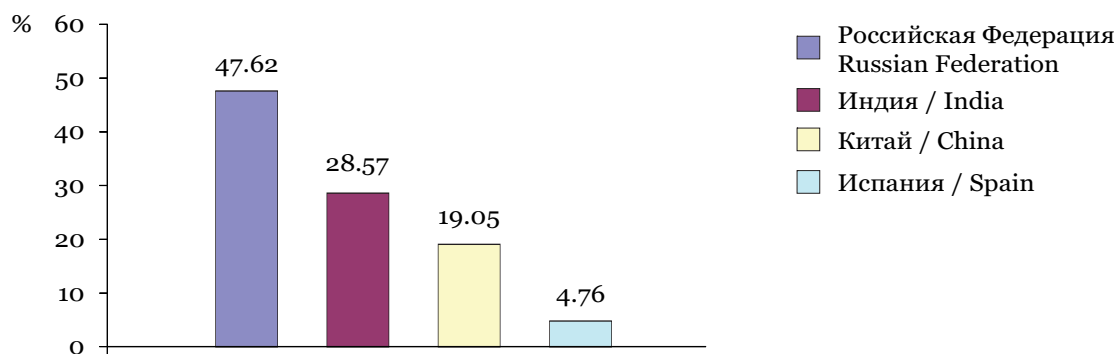


Рис. 2. Производители субстанций серотонинергических средств, зарегистрированных в России
Fig. 2. Manufacturers of serotonergic substances registered in Russia

Ассортимент фармацевтических субстанций для производства серотонинергических ЛП приведен в табл. 4.

Фармацевтические субстанции буспирон и элетриптан в России в настоящее время не зарегистрированы.

На российском фармацевтическом рынке преобладают зарубежные производители субстанций серотонинергических средств — 52.38 %. Лидируют индийские производители (28.57 %), за ними следуют Китай (19.05 %) и Испания (4.76 %). На долю отечественных поставщиков приходится 47.62 % производителей субстанций серотонинергических средств, зарегистрированных в России, и это свидетельствует о растущем потенциале отечественных фармацевтических предприятий. Также зарегистрированы фармацевтические субстанции производства Индии, Китая и Испании (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. В Государственном реестре лекарственных средств России зарегистрировано 11 МНН ЛП серотонинергических средств под 70 торговыми наименованиями.

2. Серотонинергические ЛП зарегистрированы в России в виде ЛФ: таблетки — 5.71 %; таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 41.43 %; инъекционные растворы (растворы для внутривенного и внутримышечного применения — 34.28 %; растворы для внутривенного введения — 2.86 %); концентрат для приготовления раствора для инфузий — 8.57 %; суппозитории ректальные — 2.86 %; сироп, таблетки лиофилизированные и капсулы — по 1.43 %.

3. Лидирующая роль на отечественном фармацевтическом рынке ЛП серотонинергических

CONCLUSION

The study allows us to draw the following conclusions:

1. The State Register of Medicinal Remedies of Russia has registered 11 INN serotonergic agents' DP under 70 trade names.

2. Serotonergic DP are registered in Russia in the following dosage forms: tablets — 5.71%; film-coated tablets — 41.43%; solutions for injection (solutions for intravenous and intramuscular use — 34.28%; solutions for intravenous injection — 2.86%); concentrate for infusion solutions — 8.57%; rectal suppositories — 2.86%; syrup, lyophilized tablets and capsules — by 1.43%.

3. The leading role in the domestic pharmaceutical market of serotonergic agents' DP belongs to domestic enterprises (59.70%). The remaining 40.30% belongs to foreign manufacturers: 8.96% — India, 5.97% — Switzerland, 4.48% — Israel, 2.99% — Hungary, Great Britain, Iceland and 1.49% — Germany, Indonesia, the Republic of Croatia, Austria, Ireland, Poland, Bulgaria, the United States.

4. Analysis of the range of pharmaceutical substances for the production of serotonergic agents showed that the Russian pharmaceutical market is significantly dominated by substances of foreign production (52.38%). The proportion of pharmaceutical substances of domestic production registered in Russia accounts for 47.62%.

5. Currently, there are no DF of serotonergic agents of domestic production in the pharmaceutical market of the Russian Federation: buspirone (tablets), ondansetron (tablets and lyophilized ones), palonosetron (solution for intravenous injection), sumatriptan (tablets) and eletriptan (film-coated tablets), which makes their pharmaceutical development relevant.

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

средств принадлежит отечественным предприятиям (59.70 %). Остальные 40.30 % принадлежит зарубежным производителям: 8.96 % — Индии, 5.97 % — Швейцарии, 4.48 % — Израилю, по 2.99 % — Венгрии, Великобритании, Исландии и по 1.49 % — Германии, Индонезии, Республике Хорватии, Австрии, Ирландии, Польше, Болгарии, США.

4. Анализ ассортимента фармацевтических субстанций для производства серотонинергических средств показал, что на российском фармацевтическом рынке значительно преобладают субстанции зарубежного производства (52.38 %). На долю фармацевтических субстанций отече-

ственного производства, зарегистрированных в России, приходится 47.62 %.

5. На данный момент на фармацевтическом рынке РФ отсутствуют ЛФ серотонинергических средств отечественного производства: буспирон (таблетки), ондансетрон (таблетки и таблетки лиофилизированные), палонсетрон (раствор для внутривенного введения), суматриптан (таблетки) и элетриптан (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), что делает актуальной их фармацевтическую разработку.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mathew N.T., Hettiarachchi J., Alderman J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review // *Headache*. 2003. Vol. 43 (9). P. 962–974. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03188.x.
2. Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. Томск: Иван Фёдоров, 2013. 102 с.
3. Левин О.С. Применение буспирона в клинической практике // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115, № 4. С. 83–87. doi: 10.17116/jnevro20151154183-87.
4. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 19.10.2020.
5. Abali H., Celik I. Tropisetron, ondansetron, and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile, and cost // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25 (3). P. 135–139. doi: 10.1080/07357900701208709.
6. Mathew N.T. Serotonin 1D (5-HT_{1D}) agonists and other agents in acute migraine // *Neurol. Clin.* 1997. Vol. 15 (1). P. 61–83. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70295-4.
7. Camilleri M., Piessevaux H., Yiannakou Y. et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials // *Dig. Dis. Sci.* 2016. Vol. 61 (8). P. 2357–2372. doi: 10.1007/s10620-016-4147-9.
8. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. Naftidrofuryl for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 12: CD002955.
9. Bhattacharjee D.P., Dawn S., Nayak S. et al. A comparative study between palonosetron and granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 26 (4). P. 480–483.
10. Tfelt-Hansen P. Acute pharmacotherapy of migraine, tension-type headache, and cluster headache // *J. Headache Pain*. 2007. Vol. 8. P. 127–134.
11. Stahl S.M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects // *J. Affect. Disord.* 1998. Vol. 51 (3). P. 215–235. doi: 10.1016/S0165-0327(98)00221-3.

REFERENCES

1. Mathew N.T., Hettiarachchi J., Alderman J. (2003). Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache*, 43 (9), 962–974. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03188.x.
2. Bokhan N.A., Ivanova S., Levchuk L.A. (2013). *Serotonin System in Modulation of Depressive and Addictive Behavior*. Tomsk: Ivan Fedorov Publ., 102 p. In Russ.
3. Levin O.S. (2015). The use of buspirone in clinical practice. *Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 115, 4, 83–87. doi: 10.17116/jnevro20151154183-87.
4. State Register of Medicinal Remedies. Retrieved on October 19, 2020 from <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. In Russ.
5. Abali H., Celik I. (2007). Tropisetron, ondansetron, and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile, and cost. *Cancer Invest.*, 25 (3), 135–139. doi: 10.1080/07357900701208709.
6. Mathew N.T. (1997). Serotonin 1D (5-HT_{1D}) agonists and other agents in acute migraine. *Neurol. Clin.*, 15 (1), 61–83. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70295-4.
7. Camilleri M., Piessevaux H., Yiannakou Y. et al. (2016). Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials. *Dig. Dis. Sci.*, 61 (8), 2357–2372. doi: 10.1007/s10620-016-4147-9.
8. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. (2011). Naftidrofuryl for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 12, CD002955.
9. Bhattacharjee D.P., Dawn S., Nayak S. et al. (2010). A comparative study between palonosetron and granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 26 (4), 480–483.
10. Tfelt-Hansen P. (2007). Acute pharmacotherapy of migraine, tension-type headache, and cluster headache. *J. Headache Pain*, 8, 127–134.
11. Stahl S.M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J. Affect. Disord.*, 51 (3), 215–235. doi: 10.1016/S0165-0327(98)00221-3.

12. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, 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 N 2406-р (ред. от 12.10.2020). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=360864>. Дата обращения: 23.10.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нягматуллина Виктория Рафаэлевна — инженер-технолог 1-й категории технологической лаборатории исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» (Казань).

Егорова Светлана Николаевна — д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Чувашова Динара Петровна — канд. фармацевт. наук, начальник технологической лаборатории исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» (Казань).

Филиппов Юрий Валерьевич — канд. хим. наук, начальник исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» (Казань).

Образец цитирования: Нягматуллина В.Р., Егорова С.Н., Чувашова Д.П., Филиппов Ю.В. Комплексный анализ ассортимента серотонинергических средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в России // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 37–48.

12. On a confirmation of the List of Vital and Essential DP for 2020, as well as the Lists of DP for Medical Use and the Required Drugs for the Delivering of Health Care: The Order No. 2406-r of the Russian Federation Government of October 12, 2019 (as amended on 12.10.2020). Retrieved on October 23, 2020 from <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=360864>.

ABOUT THE AUTHORS

Niagmatullina Viktoriya Rafaelevna — the 1st Category Process Engineer, Technological Laboratory, Department of Research, JSC “Tatchempharmpreparaty” (Kazan).

Egorova Svetlana Nikolaevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Deputy Director for Educational Activities, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Chuvashova Dinara Petrovna — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Technological Laboratory, Department of Research, JSC “Tatchempharmpreparaty” (Kazan).

Filippov Yuriy Valerievich — Cand. Sci. (Chem.), Head, Department of Research, JSC “Tatchempharmpreparaty” (Kazan).

Citation example: Niagmatullina V.R., Egorova S.N., Chuvashova D.P., Filippov Yu.V. (2021). Comprehensive analysis of the range of serotonergic agents and substances for their production registered in Russia. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 37–48.