

ISSN 2312-7821

Том 5, №3  
2017

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации





# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 5, №3  
Июль – сентябрь 2017

Рецензируемый научно-практический журнал  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Учредитель

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы  
средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

## Издатель

Издательский дом «Фолиум»

## Главный редактор

Лехахин В. К.

## Заместитель

главного редактора

Романов Б. К.

## Научный редактор

Аляутдин Р. Н.

## Ответственный секретарь

Дармостукова М. А.

## Редакционная коллегия

Букатина Т. М.

Вельц Н. Ю.

Затолочина К. Э.

Казаков А. С.

Максимов М. Л.

Меркулов В. А.

Пастернак Е. Ю.

Снегирева И. И.

## Редакционный совет

Астахова А. В. (Россия)

Исмаил Н. М. (Малайзия)

Каспаров С. (Великобритания)

Муравьев Ю. В. (Россия)

Немировский А. (США)

Олефир Ю. В. (Россия)

Стен Олссон (Швеция)

Айвор Ральф Эдвардс (Швеция)

Сеткина С. Б. (Республика Беларусь)

Спасов А. А. (Россия)

## СОДЕРЖАНИЕ

К читателям . . . . . 99

### Фармакология, клиническая фармакология

Канаглифлозин и риск ампутаций у пациентов с сахарным  
диабетом 2 типа  
*Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Д. А. Каперко,  
Т. В. Романова . . . . . 100*

Лекарственные поражения печени у беременных в условиях  
полипрагмазии  
*Н. Ю. Вельц, Е. О. Журавлева, М. А. Дармостукова,  
К. Э. Затолочина, О. С. Аляутдина . . . . . 104*

Малярия и проблемы безопасности противомаларийных  
препаратов  
*А. С. Казаков, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц,  
М. А. Дармостукова, Е. О. Журавлева . . . . . 112*

Клинико-фармакологические аспекты безопасности  
применения лекарственных средств, вызывающих  
удлинение интервала QT  
*О. А. Демидова, Е. В. Ших, А. Д. Исмагилов, Ж. М. Сизова . . 117*

Контроль за нежелательными реакциями при проведении  
антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении  
взаимозаменяемых лекарственных препаратов  
*М. В. Журавлева, А. Б. Прокофьев, А. С. Подымова,  
Н. Г. Бердникова, С. Ю. Сереброва, Е. Ю. Демченкова . . . . . 126*

### Актуальная информация

Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов  
*Т. М. Букатина, Е. Ю. Пастернак, Б. К. Романов,  
Р. Н. Аляутдин, В. К. Лехахин, А. С. Казаков,  
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,  
Д. А. Каперко, Е. О. Журавлева, Т. В. Романова,  
Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова. . . . . 133*

### Разное

Форма извещения о побочном действии, нежелательной  
реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического  
эффекта лекарственного средства . . . . . 140

К сведению авторов . . . . . 142

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:  
ПИ № ФС77-54707 от 17 июля 2013 г.

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Тел.: +7 (495) 234-61-04, доб. 61-85

E-mail: birf@expmed.ru

Подписано в печать 15.08.2017



ISSN 2312-7821

# SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 5, No. 3

July – September 2017

## Founder

Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation  
of Medicinal Products» of the Ministry  
of Health of the Russian Federation

## Publisher

Folium Publishing Company

## Editor-in-Chief

Lepakhin V. K.

## Deputy Editor-in-Chief

Romanov B. K.

## Scientific Editor

Alyautdin R. N.

## Executive secretary

Darmostukova M. A.

## Editorial Board

Bukatina T. M.  
Velts N. Yu.  
Zatolochina K. E.  
Kazakov A. S.  
Maximov M. L.  
Merkulov V. A.  
Pasternak E. Yu.  
Snegireva I. I.

## Editorial Council

Astakhova A. V. (Russia)  
Nafeeza Mohd Ismail (Malaysia)  
Kasparov Sergey (UK)  
Muravyov Y. V. (Russia)  
Nemirovsky Alexander (USA)  
Olefir J. V. (Russia)  
Sten Olsson (Sweden)  
Ivor Ralph Edwards (Sweden)  
Setkina S. B. (Republic of Belarus)  
Spasov A. A. (Russia)

## CONTENTS

Editorial 99

### Pharmacology, clinical pharmacology

Canagliflozin and risk of amputation in patients  
with type 2 diabetes  
*T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, D. A. Kaperko,  
T. V. Romanova* . . . . . 100

Drug-induced liver injuries in pregnancy in the context  
of polypragmasy  
*N. Yu. Velts, E. O. Zhuravleva, M. A. Darmostukova,  
K. E. Zatolochina, O. S. Alyautdina* . . . . . 104

Malaria and safety issues associated with antimalarial  
drugs  
*A. S. Kazakov, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts,  
M. A. Darmostukova, E. O. Zhuravleva* . . . . . 112

Clinical-pharmacological aspects of the safe use  
of medicines, causing QT interval prolongation  
*O. A. Demidova, E. V. Shikh, A. D. Ismagilov,  
Zh. M. Sizova* . . . . . 117

Control of adverse drug reactions in HIV/AIDS  
antiretroviral treatment with interchangeable medicines  
*M. V. Zhuravleva, A. B. Prokofiev, A. S. Podymova,  
N. G. Berdnikova, S. Yu. Serebrova, E. Yu. Demchenkova* . . . . . 126

### Relevant information

Analysis of the decisions of foreign regulatory authorities  
*T. M. Bukatina, E. Yu. Pasternak, B. K. Romanov,  
R. N. Alyautdin, V. K. Lepakhin, A. S. Kazakov,  
K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova,  
D. A. Kaperko, E. O. Zhuravleva, T. V. Romanova,  
N. Yu. Velts, G. V. Kutekhova* . . . . . 133

### Other

Form of an adverse drug reaction report. . . . . 140  
Information for authors. . . . . 142

Mass media registration certificate:  
PI No. FS77-54707 dated 17 July 2013  
Address: Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051  
Tel.: +7 (495) 234-61-04, ext. 61-85  
E-mail: birf@expmed.ru  
Passed for printing 15/08/2017

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

6 мая 2017 г. в Российской Федерации вступили в силу Правила надлежащей практики фармаконадзора (Правила GVP) для государств-членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), утвержденные решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕАЭК) № 87 от 03.11.2016. Официальный текст этого документа размещен на веб-сайте ЕАЭК: [http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd\\_21112016\\_87](http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87).

Этот документ был принят в четвертой редакции после нескольких лет работы над ним. Тексты предыдущих редакций Правил GVP для ЕАЭС также размещены на веб-сайте ЕАЭК: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LS1/Pages/arhiv.aspx>.

Новые Правила осуществления фармаконадзора являются отражением изменений регуляторных процессов, произошедших за последние годы в странах с развитыми системами фармаконадзора. Они полностью соответствуют действующим в настоящее время в Российской Федерации нормативным правовым актам в сфере фармаконадзора (которые дополняют эти Правила) и гармонизированы с международным законодательством.

Вступление в силу нового международного законодательства совпало по времени с двумя другими не менее значимыми явлениями в сфере российского фармаконадзора — реформой контрольно-надзорной деятельности и возникновением негативной тенденции к уменьшению количества спонтанных сообщений о нежелательных реакциях и неэффективности зарегистрированных лекарственных препаратов.

В «Вестнике Росздравнадзора» (№ 3 за 2017 г.) анонсирован переход «от устоявшейся, но недостаточно эффективной системы проверок к профилактике нарушений». В основу проводимой реформы положен «рискоориентированный подход к контрольно-

надзорной деятельности» (в форме реализации, представленной его отечественными разработчиками).

Возможно, что постоянное уменьшение количества спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в России лекарственных препаратов, возникшее в июне 2017 года, является лишь проявлением неэффективности системы. Периоды уменьшения активности в репортировании наблюдались и ранее, но никогда еще они не были столь существенными. Результаты, полученные при исполнении гранта на проведение научных исследований по теме: «Оценка системы фармаконадзора» указывают на критическое снижение поступления спонтанных сообщений почти в 2 раза, продолжающееся уже 3 месяца. При этом сохраняется низкий уровень исполнения требований по представлению периодически обновляемых отчетов и планов по управлению рисками. Поэтому представляется обоснованной разработка и надлежащее исполнение корректирующих мер в отношении обеспечения лекарственной безопасности страны.

В связи с этим редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» напоминает читателям о необходимости обратить внимание на вступающие в силу изменения в нормативных требованиях в сфере фармаконадзора, а также призывает всех субъектов обращения лекарственных средств в России соблюдать требования к репортированию информации по безопасности лекарственных препаратов, а также по своевременному и правильному представлению документов о системе фармаконадзора и об управлении рисками. Эту информацию мы планируем представлять на страницах нашего журнала, а также на семинарах, проводимых в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

*Заместитель главного редактора,  
заместитель генерального директора по научной работе  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
доктор медицинских наук Романов Б. К.*

*Генеральный директор  
Автономной некоммерческой организации  
«Национальный научный центр Фармаконадзора»  
Крашенинников А. Е.*



## КАНАГЛИФЛОЗИН И РИСК АМПУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Д. А. Каперко, Т. В. Романова

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 08.03.2017. Принята к печати 15.08.2017

**Резюме:** Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа — новая эффективная группа гипогликемических препаратов для перорального применения сахарного диабета 2 типа. Несмотря на благоприятные свойства, на данный момент не существует однозначного мнения относительно их безопасности. В статье представлены сведения клинических исследований CANVAS и CANVAS-R и сообщений международной базы данных *VigiBase* (2015–2017 гг.) о риске развития ампутации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при приеме канаглифлозина.

**Ключевые слова:** ингибиторы SGLT2; канаглифлозин; ампутация; сахарный диабет 2 типа.

**Библиографическое описание:** Букатина ТМ, Казаков АС, Каперко ДА, Романова ТВ. Канаглифлозин и риск ампутаций у пациентов с сахарным диабетом. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 100–103.

В настоящее время в мире зарегистрировано более 284 млн пациентов с сахарным диабетом (СД), а к 2030 году это число достигнет 440 млн. СД 2 типа составляет более 90 % этих случаев и, учитывая то, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД вдвое выше, этот тип СД обуславливает высокую смертность и заболеваемость. Бюджетные расходы, связанные с контролем СД 2 типа и его осложнениями, постоянно возрастают, что ведет к увеличению экономического бремени для системы здравоохранения.

Для большинства пациентов с СД 2 типа рациональной терапией является комбинация противодиабетических средств, обеспечивающая достижение или поддержание гликемического контроля. Вместе с тем, постоянно растущее число доступных антидиабетических препаратов делает выбор оптимального лечения сложной задачей, особенно в случае неэффективности монотерапии метформином [1].

Класс ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2) представляет собой новую эффективную при пероральном применении группу гипогликемических препаратов для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. К числу зарегистрированных в России препаратов этой группы относится канаглифлозин. Как ингибитор

SGLT2 он блокирует реабсорбцию глюкозы в проксимальном отделе канальцев почек, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, а затем к снижению её концентрации в плазме у пациентов с гипергликемией [1, 2]. Механизм действия этого препарата делает его безопасным для использования и снижает риск вероятности развития гипогликемии больше чем другие пероральные гипогликемические лекарственные средства, такие как сульфонилмочевина и инсулин. Канаглифлозин назначается для монотерапии, так и в комбинации с метформином, пиоглитазоном, сульфонилмочевинной и инсулином, в зависимости от режима лечения [2, 3].

Клиническое применение канаглифлозина разрешено с 2013 г. в США [4], в России препарат зарегистрирован в 2015 г. [5].

Постмаркетинговые исследования показали, что канаглифлозин может вызывать нежелательные реакции: частые побочные эффекты включают генитальные грибковые инфекции, ортостатическую гипотензию, реже случаи нормогликемического кетоацидоза [2, 6].

В настоящее время обращает на себя внимание возросшее количество научных публикаций, сообщений зарубежных регуляторных органов, содержащих сведения о риске ампутаций на фоне приема канаглифлозина [6–8]. В 2017 году Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) были опубли-

кованы сведения о нарастающей частоте случаев ампутации дистальных отделов нижних конечностей (в основном, пальцев стопы), выявленных в клинических исследованиях CANVAS (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) и CANVAS-R (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study–Rena) у пациентов с СД 2 типа, получавших канаглифлозин, по сравнению с группой больных, получавших плацебо [9, 10].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CANVAS проводилась оценка влияния канаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, безопасность и переносимость у пациентов с недостаточно контролируемым СД 2 типа и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, 4330 пациентам (средний возраст 62 года, женщины 34 %, наличие в анамнезе атеросклеротического заболевания сосудов 57 %, индекс массы тела 32 кг/м<sup>2</sup>, длительность диабета 13 лет, гликозилированный гемоглобин A1c (HbA1c) 8,2 %, глюкоза в плазме натощак 9,3 ммоль/л) назначали плацебо или канаглифлозин в дозах 100 мг или 300 мг (1:1:1) [7]. Частота ампутаций дистальных отделов нижних конечностей составляла 7 случаев на 1000 пациенто-лет при использовании канаглифлозина в дозе 100 мг в сутки и 5 случаев на 1000 пациенто-лет при использовании канаглифлозина в дозе 300 мг в сутки. В группе плацебо частота данных осложнений были ниже и составляла 3 случая на 1000 пациенто-лет [11].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CANVAS-R проводилась оценка влияния канаглифлозина по сравнению с плацебо на прогрессирование альбуминурии (ранний признак развития заболевания почек) у пациентов с СД 2 типа, получавших стандартное лечение, и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [8, 11]. В исследовании принимали участие 5812 пациентов: средний возраст 64 года, женщины 37 %, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний 71 %, наличие микроальбуминурии 22,3 %, макроальбуминурии 8,7 %, средняя скорость клубочковой фильтрации 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, индекс массы тела 32 кг/м<sup>2</sup>, длительность диабета 14 лет, HbA1c 8,3 % [8]. По результатам данного исследования частота ампутаций дистальных отделов нижних конечностей составляла 8 случаев на

1000 пациенто-лет в группе канаглифлозина и 4 случая на 1000 пациенто-лет в группе плацебо [11].

Сообщения о случаях ампутации у пациентов с СД 2 типа при приеме канаглифлозина начали поступать в международную базу данных VigiBase в 2015 году. Всего в VigiBase за период 2015–2017 гг. было зарегистрировано 31 сообщение: 2015 год — 1, 2016 год — 11 и 2017 год — 19. По данным VigiBase отмечались следующие типы ампутаций: 17 ампутаций пальцев ступни (54,8 %), 7 ампутаций голени (22,6 %), по 3 ампутации без указания части тела и стопы (9,7 %), 2 ампутации конечности (6,5 %) и 1 ампутация кисти руки (3,2 %). Частота случаев ампутации по возрастным группам пациентов распределилась следующим образом:

- 45–64 года — 11 случаев (35,5 %);
- 65–74 года — 3 сообщения (9,7 %);
- 2–11 лет — 1 сообщение (3,2 %);
- 18–44 года — 1 сообщение (3,2 %).

В пятнадцати спонтанных сообщениях (48,4 %) отсутствует информация о возрасте пациентов.

Больные СД (особенно в случае плохого контроля заболевания или при наличии сопутствующих патологий сердечно-сосудистой системы) относятся к группе риска развития инфекций и язв, что в некоторых случаях приводит к ампутации пораженной части тела. Представленные данные свидетельствуют о том, что применение канаглифлозина у пациентов с СД 2 типа может быть связано с риском ампутаций. Каким образом канаглифлозин может увеличивать данный риск, в настоящее время не известно. Исследование и обновление сведений в отношении эффективности и безопасности канаглифлозина при СД 2 типа является весьма актуальным [12, 13].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2017; 12: 1–10.
2. Bundhun PK, Janoo G, Huang F. Adverse drug events observed in patients with type 2 diabetes mellitus treated with 100 mg versus 300 mg canagliflozin: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2017; 18–19.
3. Володин АА, Максимов МЛ, Слободян ВГ, Аляутдин РН. Ингибиторы ко-транспортеров SGLT-2: контроль уровня гликемии и нефропро-

- текторные свойства. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(1): 11–26.
- Ушкалова ЕА. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. Фарматека 2013; 16: 33–36.
  - Канаглифлозин. Инструкция по применению [Интернет]. Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>.
  - Messana JA, Schwartz SS, Townsend RR. An evidence-based practice-oriented review focusing on canagliflozin in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2017; 13: 43–54.
  - Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) — a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166(2):217–223.
  - Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar; 19(3): 387–393.
  - Миронов АН, Сакаева ИВ, Матюшин АА, Шпрах ЗС, Косарева ТВ. Система регуляторных органов Европы в сфере обращения лекарственных средств. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 2: 24–7.
  - PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation [Интернет]. Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
  - SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information [Интернет]. Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
  - Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3: 11–14.
  - Меркулов ВА, Бунятыян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 3: 45–48.

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

*Букатина Татьяна Михайловна.* Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

*Казаков Александр Сергеевич.* Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

*Каперко Дмитрий Алексеевич.* Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

*Романова Татьяна Владимировна.* Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна; [Bukatina@expmed.ru](mailto:Bukatina@expmed.ru)

# CANAGLIFLOZIN AND RISK OF AMPUTATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, D. A. Kapenko, T. V. Romanova

*Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation*

**Abstract:** Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2) are a new effective group of oral hypoglycemic drugs for the treatment of diabetes type 2. At the moment there is no unanimous opinion on their safety. The article presents the data on clinical studies CANVAS and CANVAS-R and reports of the international database VigiBase (2015 – 2017) on the risk of amputation in patients with type 2 diabetes undergoing treatment with canagliflozin.

**Key words:** inhibitors of SGLT2; canagliflozin; amputation; type 2 diabetes.

**For citation:** Bukatina TM, Kazakov AS, Kapenko DA. Canagliflozin and risk of amputation in patients with type 2 diabetes. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 100–103.

## REFERENCES

1. Bundhun PK, Janoo G, Huang F. Adverse drug events observed in patients with type 2 diabetes mellitus treated with 100 mg versus 300 mg canagliflozin: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2017; 18:19.
2. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2017; 12: 1–10.
3. Volodin AA, Maximov ML, Slobodyan VG, Alyautdin RN. SGLT2 inhibitors: control of glycemia and nephroprotection properties. Safety and risk of pharmacotherapy 2017; 5(1): 11–26 (in Russian).
4. Ushkalova EA. A new class of antidiabetic drugs — inhibitors of sodium-glucose cotransporter. *Farmateka* 2013; 16: 33–36 (in Russian).
5. State Register of Medicinal Products. Canagliflozin. Instructions for use. [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 12]. Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/> (in Russian).
6. Messana JA, Schwartz SS, Townsend RR. An evidence-based practice-oriented review focusing on canagliflozin in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2017; 13: 43–54.
7. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166(2):217–223.
8. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar; 19(3): 387–393.
9. Mironov AN, Sakaeva IV, Matyushin AA, Shprakh ZS, Kosareva TV. Drug regulatory system in Europe. Scientific center for expertise of medical application products bulletin 2013; 2: 24–27 (in Russian).
10. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation [Internet]. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
11. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information [Internet]. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
12. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 3: 11–14 (in Russian).
13. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK. New legislative initiatives for improving the safety of medicines in the European Union. Scientific center for expertise of medical application products bulletin 2013; 3: 45–48 (in Russian).

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Bukatina TM*. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

*Kazakov AS*. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

*Kaperko DA*. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

*Romanova TV*. Research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

## CONTACT E-MAIL

Bukatina TM; [Bukatina@expmed.ru](mailto:Bukatina@expmed.ru)



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ПОЛИПРАГМАЗИИ

Н. Ю. Вельц<sup>1</sup>, Е. О. Журавлева<sup>1</sup>, М. А. Дармостукова<sup>1</sup>,  
К. Э. Затолочина<sup>1</sup>, О. С. Аляутдина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),  
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья поступила 14.03.2017. Принята к печати 15.08.2017

**Резюме:** При беременности происходят увеличение метаболической активности печени и некоторые сдвиги в обмене веществ, что может приводить к различным, в том числе, тяжелым поражениям органа. По данным международных эпидемиологических исследований, более 80 % женщин во время беременности принимают лекарственные средства. Определить конкретный препарат, ответственный за лекарственную патологию печени у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно. Так, в статье приводится ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях у беременных, поступивших в российскую базу АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» за период с 01.01.2009 по 31.12.2016 включительно.

**Ключевые слова:** беременность; лекарственный гепатит; поливитамины; гестагены; спонтанные сообщения; российская база АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор»; безопасность лекарственных средств.

**Библиографическое описание:** Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Аляутдина ОС. Лекарственные поражения печени у беременных в условиях полипрагмазии. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 104–111.

Своевременная диагностика и коррекция патологических состояний, обуславливающих материнскую и перинатальную смертность, являются чрезвычайно важными задачами здравоохранения [1]. К числу таких расстройств у беременных женщин относятся достаточно часто встречающиеся поражения печени. Это обстоятельство объясняется рядом причин, в первую очередь тем, что во время беременности печень активно участвует в метаболизме, измененном за счет возникновения дополнительного плацентарного круга кровообращения, что является потенциальным риском развития в том числе, тяжелых поражений этого органа [2].

Осложнять ситуацию может применение во время беременности различных лекарственных средств (ЛС), на фоне различных факторов риска (патология беременности, изначально существующая у женщины патология печени, наличие вредных привычек), приводящее к развитию нарушений функции печени [3].

По данным международных эпидемиологических исследований более 80 % женщин во время беременности принимают лекарственные средства [4]. Согласно результатам российского исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных», среднее количество одновременно назначенных препаратов достигает 3,8 (от 0 до 16), а в I триместре — 3,2 (от 0 до 10). При этом влияние ЛС на течение и исходы беременности на сегодняшний день остается одной из наименее изученных областей клинической фармакологии [5–8].

Во время беременности возникает необходимость в назначении тех или иных ЛС по различным показаниям. Однако до настоящего момента взаимосвязь между заболеванием печени во время беременности и приемом ЛС остается недостаточно изученной темой, что обусловлено недостаточным мониторингом побочных эффектов медикаментозной терапии у данной категории пациентов [9–11].

Многие рекомендации по фармакотерапии во время беременности базируются на

доклинических исследованиях, не имеют высокого уровня доказательности из-за ограниченного числа клинических исследований с участием беременных женщин (за исключением препаратов, показанных исключительно во время беременности). Анализ показывает, что более чем для 80 % ЛС, находящихся на фармацевтическом рынке, сведения о безопасности применения во время беременности более чем недостаточны [12].

Назначение некоторых препаратов, например, поливитаминов, стало рутинной практикой при ведении беременности. Вместе с тем, соотношение польза/риск при их длительном применении зависит от многих факторов, в том числе генетических, алиментарных, исходной концентрации витаминов в организме беременной женщины. Это приводит к разноречивым мнениям и рекомендациям относительно назначения поливитаминов в период гестации.

Последствиями чрезмерного и длительного употребления витаминов беременными женщинами могут быть опасные проявления гипervитаминозов. Препараты, содержащие несколько активных компонентов, могут приводить к активации иммунной системы, изменению функционирования ферментных систем печени, почек, надпочечников. В связи с этим даже при их обоснованном назначении следует осуществлять индивидуальный подход, учитывая совместимость компонентов, особенности течения беременности и сроки гестации, состояние печени и других органов и систем организма беременной [13]. Нерациональные назначения беременным для постоянного (от 24 до 54 недель) применения витаминно-минеральных комплексов могут стать причиной развития ятрогенной патологии у новорожденных (макросомия при рождении, высокие ежемесячные прибавки в массе тела и метаболический синдром в последующем, приобретенный гипертензионный синдром, бронхиальная обструкция и др.) [14]. Вместе с тем, в исследовании, проведенном в рамках Российской неинтервенционной (наблюдательной) программы по назначению витаминно-минерального комплекса для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ «ПРОГНОСТИК» с февраля 2014 г. по июль 2015 г., подобной зависимости выявлено не было. Тем не менее, было отмечено, что за время беременности у одной пациентки, принимающей участие

в исследовании, зарегистрирован случай нежелательного явления, который имел возможную связь с приемом витаминно-минерального комплекса (холестаз беременных) [15].

Другой группой часто назначаемых беременным ЛС являются гормональные препараты, представленные в основном гестагенами. Прием гормональных препаратов также может стать причиной возникновения заболеваний печени [16]. Аномалии метаболизма прогестерона с накоплением метаболитов сульфата, насыщающего гепатобилиарную транспортную систему, могут приводить к развитию внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ). Имеются сообщения о случаях ВХБ, вызванных назначением натурального прогестерона при использовании с целью предотвращения преждевременных родов в третьем триместре [17].

Известно, что при возрастающей концентрации прогестерон и прегнандиол блокируют изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, одного из основных ферментов печени, обеспечивающих синтетические реакции, что замедляет глюкуронирование во II фазе метаболизма ряда лекарственных средств. Разнонаправленное изменение активности изоферментов цитохрома Р-450 во время беременности предполагает необходимость изменения режима дозирования ЛС для снижения токсичности или повышения эффективности. Назначение беременным стандартных доз ряда ЛС может повлечь за собой как недостаточную терапевтическую эффективность, так и развитие токсических эффектов у матери и/или плода [10].

Необходимо учитывать, что сульфатные метаболиты прогестерона являются частичными агонистами фарнезоидного рецептора X (ФРХ) желчных кислот. Эти рецепторы экспрессируются в печени, кишечнике, почках и жировой ткани и являются регуляторами большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. ФРХ контролируют метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, а также чувствительность к инсулину периферических тканей. Метаболиты прогестерона ингибируют поглощение желчных кислот печенью, что приводит к холестазу и гиперхолемии. Повышенный уровень гестагенов в организме беременной женщины яв-

ляется самостоятельным фактором риска развития патологии печени [18–20].

Российские врачи назначают беременным женщинам широкий спектр ЛС из разных фармакологических групп. Проблемы полипрагмазии при беременности осложняются тем, что даже при наличии указания на рецептурный отпуск большинство препаратов в аптеке можно купить без рецепта, поэтому пациенты часто увлекаются самолечением, дополнительно принимая ЛС по своему усмотрению, чему способствует активная реклама лекарственных средств в средствах массовой информации.

Определить конкретный препарат, ответственный за лекарственную патологию печени у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью анализа развития гепатотоксических реакций при беременности проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» за период с 01.01.2009 по 31.12.2016 включительно. Критерием включения спонтанных сообщений в исследование являлось наличие в сообщениях информации о развитии лекарственного поражения печени при применении ЛС во время беременности и в родах. Из анализа были исключены повторные сообщения, дубликаты и сообщения, содержащие недостаточную и/или неточную информацию.

При анализе ЛС, подозреваемых в развитии НР, использовалась АТХ-классификация. Степень серьезности НР на ЛС определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

При анализе клинической картины применялась классификация НР на ЛС в соответствии с классификатором поражений органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности — MedDRA® [24].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 01.01.2009 по 31.12.2016 в российскую базу данных поступило 63 спонтанных сообщения о случаях развития лекарственного поражения печени при применении

ЛС во время беременности и в родах, что составило 2,38 % от общего количества сообщений о применении ЛС во время беременности и в родах, поступивших за этот период. Были приняты сообщения из 16 регионов и от 3 производителей. Наиболее активно поступали спонтанные сообщения из Республики Мордовия (23 случая), г. Москвы (9 случаев) и Московской области (7 случаев).

За указанный период было выявлено 65 случаев (в одном сообщении содержалась информация о 4 случаях) лекарственного поражения печени у беременных женщин в возрасте от 17 до 42 лет на разных сроках беременности (от 6 до 39 недель), и один случай у ребенка 4 месяцев, мать которого во время беременности и в период грудного вскармливания принимала подозреваемое ЛС. В указанных случаях беременность иногда протекала на фоне отягощенного анамнеза: 9 пациенток с диагнозом ВИЧ, 5 — с HCV, 1 — с HBV, у одной беременной пациентки были одновременно диагностированы ВИЧ и HCV. Также были отмечены 3 случая перегиба желчного пузыря, 1 случай желчного свища, 10 пациенток имели нарушения функции печени до беременности.

Подозреваемые ЛС были представлены 25 фармакологическими группами, общее количество подозреваемых ЛП составило 46 препаратов.

Наиболее часто в сообщениях в качестве подозреваемых указываются ЛС из групп витаминов, поливитаминных средств + минералов (27,19 %), противовирусных [ВИЧ] средств (16,67 %) и гестагенов (15,79 %) (таблица 1).

В группе витаминов, поливитаминных средств + минералов в 70,97 % случаев подозреваемым считался минерально-поливитаминный комплекс для беременных (таблица 2), что составляет 19,30 % от всех подозреваемых ЛС, вызвавших лекарственные поражения печени в исследуемый период. В инструкциях к поливитаминным средствам в комбинациях с минералами такие нежелательные реакции, как поражение печени, отсутствуют.

В группе противовирусных [ВИЧ] средств ЛС, наиболее часто вызывающим развитие НР, является атазанавир (57,9 %) (таблица 3), что составляет 9,65 % от всех сообщений о НР у беременных. В инструкции по применению атазанавира описаны такие

нежелательные реакции, как гепатит и холестаза.

Группа гестагенов представлена двумя ЛС: дидрогестероном и прогестероном. Дидрогестерон является подозреваемым в 77,78 % случаев, что составляет 12,28 % от всех подозреваемых ЛС. В инструкции дидро-

**Таблица 1.** Основные группы подозреваемых лекарственных средств

Группы ЛС	Количество подозрений	%
Витамины, поливитаминные средства + минералы	31	27,19
Противовирусные [ВИЧ] средства	19	16,67
Гестагены	18	15,79
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	11	9,65
Противотуберкулезные	7	6,15
Антибиотики	6	5,26
Противовирусные средства (кроме ВИЧ)	2	1,75
Прочие	20	17,54

**Таблица 2.** Группа витаминов, поливитаминных средств + минералов

МНН	Количество подозрений	%
Поливитаминные средства + минералы	22	70,97
Железа препараты	4	12,90
Фолиевая кислота	2	6,44
Аскорбиновая кислота	1	3,23
Витамин Е	1	3,23
Магния препараты	1	3,23

**Таблица 3.** Противовирусные [ВИЧ] средства

МНН	Количество подозрений	%
Атазанавир	11	57,90
Ретонавир	2	10,53
Абакавир + ламивудин	2	10,53
Дарунавир	1	5,26
Ламивудин	1	5,26
Зидовудин	1	5,26
Лопинавир + ритонавир	1	5,26

гестерона указаны такие нежелательные реакции, как поражения печени.

В 9,65 % сообщения указывают на подозреваемый препарат дипиридамола, единственный представитель группы ингибиторов агрегации тромбоцитов (кроме гепарина).

В группе антибиотиков наиболее часто подозреваемым ЛС считался джозамицин (2,63 % от всех подозреваемых препаратов), в остальных случаях на каждое ЛС были зарегистрированы 1 – 2 сообщения.

Большинство случаев развития патологии печени было зарегистрировано в 3-м триместре беременности (71 %).

В 29 % случаев было выявлено прогрессирующее повышение активности печеночных трансаминаз в ходе планового лабораторного исследования крови.

В одном случае акушерка отметила иктеричность тканей пациентки при родах.

Основными жалобами пациенток были кожный зуд (15,63 %), слабость, тошнота и рвота (6,25 %), иктеричность склер и потемнение мочи (3,13 %). В 12,5 % случаев были отмечены признаки холестаза, в 3,13 % — HELLP-синдром. Было зарегистрировано два случая гибели плода. В 9,38 % случаев прогрессирующее течение лекарственного гепатита привело к досрочному родоразрешению (на сроке 34 – 37 недель).

## Клинические случаи

1. *Пациентка А. В.*, 35 лет. Поступила в стационар в ноябре 2012 года на сроке 31 неделя беременности. Согласно предоставленной информации, в течение всего срока беременности женщина принимала поливитамины + минералы непрерывно с профилактической целью по назначению врача женской консультации, периодически — дидрогестерон, инозин, макро- и микроэлементы, комбинированные препараты растительного происхождения, гексопреналин, препараты железа, магния. В течение последнего месяца отмечала зуд кожных покровов, периодически изжогу. Диагноз при поступлении: лекарственный гепатит. Исход беременности не известен.

2. *Пациентка N.*, 4 месяца. Наблюдалась в отделении с диагнозом токсический лекарственный гепатит в июне 2011 года. Ребенок находился на грудном вскармливании. В возрасте 4 месяцев у ребенка был диагностирован токсический гепатит. После проведения



дифференциальной диагностики и исключения всех возможных причин, вызвавших развитие данного заболевания, включая инфекционные агенты, врачи стали подозревать поливитамины + минералы, которые принимает мать. После отмены этого ЛС токсический гепатит у ребенка разрешился, она выписана из больницы в июне 2011 года в удовлетворительном состоянии.

Из анамнеза: мать пациентки принимала поливитамины+минералы с 7 месяцев беременности и продолжала прием препарата в течение четырех месяцев после родов (всего в течение 6 месяцев). Данная беременность матери была первой, протекала физиологически. Женщина также принимала препарат йода 200 мг в день (даты и продолжительность не известны). Данная реакция не описана в инструкции по медицинскому применению.

3. *Пациентка К.*, возраст не известен. Во время беременности развился HELLP-синдром на фоне применения дидрогестерона в дозировке 40 мг/сутки до 20 недели беременности. HELLP-синдром развился на 28 неделе беременности, пациентка была госпитализирована. Исход нежелательной реакции и беременности не известен.

4. *Пациентка Д. Н.*, 39 лет. Во время беременности в течение длительного времени принимала поливитамины + минералы и макро- и микроэлементы по назначению врача женской консультации. С февраля 2015 года появился кожный зуд, изжога. На фоне лечения в стационаре отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания уровня трансаминаз. Было проведено кесарево сечение по жизненным показаниям на сроке гестации 34 недели, в послеродовом периоде отмечалась положительная динамика, снижение трансаминаз.

Представленная информация была направлена в базу спонтанных сообщений лечащими врачами. Однако не всегда в сообщениях полно указана вся информация, которая позволила бы оценить взаимосвязь между приемом ЛС и возникшим в последующем лекарственным поражением печени. Часть сообщений также была отнесена к невалидным.

Для повышения достоверности анализа требуется более активное репортирование и подробное описание случаев развития лекарственного поражения печени у беременных, а также дальнейшее наблюдение этих случаев,

сообщение об исходе беременности и влияния данного воздействия на здоровье матери и ребенка. Более полное и подробное описание позволит определить причинно-следственные связи с большей точностью.

Анализ гепатотоксичности лекарственных препаратов, применяемых при беременности, затруднен в связи с возможностью развития специфических для беременности поражений печени: ICP, HELLP синдрома и преэклампсии (например, клинический случай № 3). К сожалению, поступающие сообщения не всегда содержат объем информации, достаточный для проведения дифференциальной диагностики (например, клинический случай № 4). В конечном итоге этот фактор может влиять на статистические показатели при анализе спонтанных сообщений, содержащих сведения о воздействии лекарственной терапии на функции печени при беременности [22, 23].

Вместе с тем, приведенные данные свидетельствуют о важности продолжения углубленных исследований влияния ЛС на организм беременных, прежде всего, на состояние печени, в том числе тех ЛС, которые не являются строго противопоказанными, а иногда даже показанными для применения у беременных.

С целью оптимизации контроля фармакотерапии при беременности представляется целесообразным создать базу данных для изучения назначений ЛС в период гестации, аналогичную «Совместной базе данных Кокрейна по беременности и деторождению» [24]. Это позволит более эффективно выявлять нежелательные реакции и частоту их возникновения у беременных, отслеживать отсроченные реакции, контролировать состояние женщины в перинатальном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Случаи развития лекарственного поражения печени при применении ЛС во время беременности составляют 2,38 % от общего количества сообщений о применении ЛС во время беременности и в родах, поступивших в российскую базу данных за период с 01.01.2009 по 31.12.2016. Большинство случаев лекарственного поражения печени было зарегистрировано в 3-ем триместре беременности — 71 %.

2. Подозреваемые ЛС были представлены 25 фармакологическими группами, общее

количество подозреваемых ЛП составило 46 препаратов.

3. Наиболее часто в сообщениях указываются подозреваемые ЛС из групп витаминов, поливитаминных средств + минералов (27,19%), противовирусных [ВИЧ] средств (16,67%) и гестагенов (15,79%), подозреваемыми ЛС чаще всего признавались поливитамины + минералы (17,54%), дидрогестерон (12,28%), атазанавир (9,65%) и дипиридамола (9,65%).

4. Для более тщательного мониторинга лекарственной терапии у беременных женщин целесообразно создать отдельную базу данных для сообщений о нежелательных реакциях в период гестации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Волкова ЛВ, Аляутдина ОС, Пальцев МА, Пальцева ЕМ. Оценка состояния сосудистого эндотелия при различных акушерских патологиях. *Врач* 2011; (5): 86–7.
- Николаева АВ, Мурашко ЛЕ, Федорова ТА, Ходова СИ. Pregnancy and delivery outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: XVIII FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 2006; 50.
- Еремина ЕЮ. Лекарственный гепатит у беременных. *Проблемы женского здоровья* 2011; 6(4): 46–55.
- Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. *Issues and reviews in teratology* / Ed. H. Kalter-Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2000; 85–124.
- Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56(4): 323–328.
- Ткачева ОН, Бевз АЮ, Ушкалова ЕА, Чухарева НА. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. *Акушерство и гинекология* 2001; (4): 112–117.
- European Medicines Agency. Announcement of European Medicines Agency priorities for adverse drug reaction research. — London, 4 August 2009 [Интернет]. Док. Ref. ЕМЕА/497624/2009. (дата обращения 20.03.2017). Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phv/49762409en.pdf>.
- FDA, Health Organizations to Study Safety of Medications Taken During Pregnancy. For Immediate Release: Dec. 30, 2009. [Интернет]. (дата обращения 02.05.2017). Доступно на: <https://goo.gl/DfESA1>.
- Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet. and Gynecol* 2002; 100: 465–473.
- Аляутдин РН. ФАРМАКОЛОГИЯ. ULTRA LIGHT: учебное пособие. М.: Геотар; 2012.
- Медицинский отдел ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз. Использование вакцин во время беременности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2010; 2 (38): 6–8.
- Сокова ЕА, Бунятян НД, Мазеркина ИА, Демидова ОА, Александрова ТВ. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску? *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2015; (4): 26–31.
- Герасименко АВ, Еремина ЕЮ, Герасименко ИВ, Чернова ОВ. Особенности лекарственного поражения печени у беременных. *Дневник казанской медицинской школы*. 2013 [Интернет]. (дата обращения 05.05.2017). Доступно на: <https://goo.gl/h4r8Fs>.
- Кузнецова МА. Оправдана ли длительная витаминизация беременных? Бюлл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. Тезисы 6 Междисциплинарной конф. по акушерству, перинатологии и неонатологии «Здоровая женщина — здоровый новорожденный» 2011; 64.
- Прилепская ВН, Кутуева ФР, Кулешов ВМ, Андреева МД, Ткаченко ЛВ, Зайцева ТД, Погодина ТА. Результаты Российской неинтервенционной (наблюдательной) программы по назначению витаминно-минерального комплекса для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ «ПРОГНОСТИК» у беременных женщин. *Гинекология* 2016; 04: 5–11.
- Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Романов БК, Аляутдин РН, Лепяхин ВК, Казаков АС, Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ. Информация о решениях зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 40–41.
- S. Shekhar G. Diddi Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015; (54): 475–482.
- Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwolo O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *HEPATOLOGY* 2013; 57: 716–726.
- Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, et al. Inhibition of Na1-taurocholate co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285: 16504–16512.
- Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etio-pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150–1157.
- Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Лепяхин ВК, Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. Безопасность и риск фармакотерапии 2017;(2): 61–69.
- Романов Б. К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51 (6): 634–642.
- Kondrackienė J, Kupčinskis L. Liver diseases unique to pregnancy. *Medicina*. 2008; 44: 337–341.
- Совместная база данных Кокрейна по беременности и деторождению. [Интернет]. 2017 [дата обращения 23.01.2017]. Доступно на: <http://pregnancy.cochrane.org/>.

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

*Вельц Наталья Юрьевна.* Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук

*Журавлева Евгения Олеговна.* Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

*Дармостукова Мария Андреевна.* Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

*Затолочина Карина Эдуардовна.* Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

*Аляутдина Ольга Сергеевна.* Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, д-р мед. наук.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Вельц Наталья Юрьевна, Velts@expmed.ru

# DRUG-INDUCED LIVER INJURIES IN PREGNANCY IN THE CONTEXT OF POLYPRAGMASY

N. Yu. Velts<sup>1</sup>, E. O. Zhuravleva<sup>1</sup>, M. A. Darmostukova<sup>1</sup>,  
K. E. Zatolochina<sup>1</sup>, O. S. Alyautdina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

**Abstract:** Pregnancy is characterized by overexertion of metabolism in the liver and some changes in metabolism, which can lead to various, including severe organ, damage. During pregnancy, according to international epidemiological studies, more than 80 % of women take medicines. Under polypragmasy it is extremely difficult to isolate a particular medicine responsible for the drug pathology in the liver in pregnant women. The article presents a retrospective analysis of spontaneous reports accepted from the Russian database of AIS Roszdravnadzor for the period from 01.01.2009 to 31.12.2016.

**Key words:** Pregnancy, drug-induced hepatitis; multivitamins, gestagens; spontaneous reports; Russian AIS database Roszdravnadzor Pharmacovigilance; drug safety.

**For citation:** Velts NYu, Zhuravleva EO, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdina OS. Drug-induced liver injuries in pregnancy in the context of polypragmasy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 104–111.

## REFERENCES

1. Volkova L, Alyautdina O, Paltsev M, Paltseva E. Evaluation of the state of the vascular endothelium in various obstetric pathologies. *The Doctor* 2011; (5): 86–7 (in Russian).
2. Nikolaeva AV, Murashko LE, Nikolaeva AV, Fedorova TA, Khodova SI. Pregnancy and delivery outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: XVIII FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS. 2006; P. 50 (in Russian).
3. Eremina EY. Medicinal hepatitis in pregnant women. *Problems of Women's Health* 2011; 6(4): 46–55 (in Russian).
4. Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. *Issues and reviews in teratology*. Ed. H. Kalter-Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2000; 85–124.
5. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56(4): 323–328.
6. Tkacheva HE, Bezv AY, Ushkalova EA, Chukharev NA. The first All-Russian pharmacoepidemiologi-



- cal study «Epidemiology of drug use in pregnant women»: the main results. *Obstetrics and Gynecology* 2001; (4): 112–117 (in Russian).
7. European Medicines Agency. Announcement of European Medicines Agency priorities for drug Reaction research. — London, 4 August 2009 [Electronic source]. Doc. Ref. EMEA/497624/2009. (cited 20.03.2017). Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phv/49762409en.pdf>.
  8. FDA, Health Organizations to Study Safety of Medications Taken During Pregnancy. For Immediate Release: Dec. 30, 2009. [Electronic source]. (cited 02.05.2017). Available from: <https://goo.gl/DfESA1>.
  9. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet. And Gynecol* 2002; 100: 465–473.
  10. Alautdin RN. PHARMACOLOGY. ULTRA LIGHT: a study guide. M.: GEOTAR media; 2012 (in Russian).
  11. Medical Department of GlaxoSmithKline Biologicals. Use of vaccines during pregnancy. BIO preparations. Prevention, diagnosis, treatment 2010; 2(38): 6–8 (in Russian).
  12. Sokova EA, Bunyatyan ND, Maserkina IA, Demidova OA, Aleksandrova TV. Clinical studies of medicines in pregnant women: the ratio of expected benefits to possible risks? *The Scientific Center for Expertise of Medical Applications* 2015; (4): 26–31 (in Russian).
  13. Gerasimenko AV, Eremina EY, Gerasimenko IV, Chernova OV. Features of medicinal liver damage in pregnant women. *Diary of the Kazan Medical School*. 2013 [Electronic source]. (cited 05.05.2017). Available from: <https://goo.gl/h4r8F5> (in Russian).
  14. Kuznetsova AI. Is prolonged vitaminization of pregnant women justified? *Bull. FTSKE them. V. A. Almazova. Theses 6 Interdisciplinary Conv. On obstetrics, perinatology and neonatology «Healthy woman — a healthy newborn»* 2011; 64 (in Russian).
  15. Prilepskaya VN, Kutueva FR, Kuleshov VM, Andreeva MD, Tkachenko LV, Zaitseva TD, Pogodina TA. Results of the Russian non-interventional (observational) program for the prescription of a vitamin and mineral complex for the prevention of hypovitaminosis and mineral deficiency «PROGNOSTIC» in pregnant women. *Gynecology* 2016; 04: 5–11 (in Russian).
  16. Bukatina TM, Pasternak EY, Romanov BK, Alyautdin RN, Lepakhin VK, Kazakov AS, Zatolochina KE, Snegireva AI, Darmostukova MA, Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV. Information about the decisions of foreign regulatory bodies. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2016; (2): 40–41 (in Russian).
  17. Shekhar G. Diddi. Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015; (54): 475–482.
  18. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *HEPATOLOGY* 2012; 57: 716–726.
  19. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, et al. Inhibition of Na1-taurocholate co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285: 16504–16512.
  20. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150–1157.
  21. Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Lepakhin VK, Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions that develop with the use of drugs during pregnancy. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2017; (2): 61–69 (in Russian).
  22. Romanov BK. Kal'tsievaya regulyatsiya aktivnosti lizosomal'nykh fermentov miokarda. *Biomedical chemistry* 2005; 51 (6): 634–642 (in Russian).
  23. Kondrackienė J, Kupčinskis L. Liver diseases unique to pregnancy. *Medicina*. 2008; 44: 337–341.
  24. Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database. [Internet]. 2017 [cited 23 Jan 2017]. Available from: <http://pregnancy.cochrane.org/>.

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Velts NYu.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety fety. PhD.

*Zhuravlyova EO.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

*Darmostukova MA.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

*Zatolochina KE.* Head of the Department of Science and Analysis of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

*Alyautdina OS.* Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, PhD, D. Med. Sci.



## МАЛЯРИЯ И ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. С. Казаков, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц,  
М. А. Дармостукова, Е. О. Журавлева

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

**Резюме:** Малярия является одним из наиболее актуальных инфекционных заболеваний, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Одной из главных проблем в лечении тропической малярии является развитие устойчивости ко многим лекарственным препаратам. Серьезной проблемой в России остается постоянный дефицит противомалярийных препаратов.

**Ключевые слова:** малярия, противомалярийные препараты, производные артемизинина.

**Библиографическое описание:** Казаков АС, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Журавлева ЕО. Малярия и проблемы безопасности противомалярийных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5 (3): 112–116.

Статья поступила 03.04.2017. Принята к печати 15.08.2017

Малярия — это жизнеугрожающее заболевание, вызываемое плазмодиями и передаваемое людям в результате укусов инфицированных самок комаров вида *Anopheles*. Более 100 стран являются эндемичными по малярии, в основном — это страны тропического пояса. Существует несколько видов плазмодиев, которые вызывают малярию у человека. Наибольшую угрозу создает *P. falciparum*, т.к. вызывает наибольшее число летальных случаев, связанных с малярией, во всем мире [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ежегодно призывает больше и быстрее наращивать масштабы усилий по профилактике и лечению малярии во всем мире [1].

Наряду с диагностикой и лечением ВОЗ рекомендует применять комплекс испытанных профилактических мер, к которым относятся обработанные инсектицидом сетки, распыление инсектицидов на стены помещений, а также, обеспечение профилактическими лекарственными средствами наиболее уязвимых групп населения — беременных женщин и детей младше пяти лет [1, 2].

По данным ВОЗ число новых случаев малярии в мире за период с 2010 по 2015 г. сократилось на 21 %. За этот же пятилетний период смертность от малярии снизилась на 29 %. Многие эндемичные регионы добились существенных успехов в борьбе с малярией, однако заболевание по-прежнему представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения (рис. 1).

В 2015 г. глобальные показатели малярии достигли 429 000 смертей от малярии и 212 миллионов новых случаев. Каждые две минуты от малярии умирал один ребенок. В мае 2015 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла глобальную техническую стратегию в отношении малярии на 2016–2030 гг. — пятнадцатилетнюю программу действий в интересах всех стран, ведущих борьбу с малярией и стремящихся к ее элиминации. Стратегия содержит целый ряд масштабных целей, которые должны быть достигнуты к 2030 г., в том числе: снижение показателей заболеваемости малярией и смертности от нее на 90 %. Промежуточные цели на 2020 г. предусматривают сокращение заболеваемости и смертности от малярии на 40 % [1].

За последние годы только семь стран, эндемичных по малярии, были отнесены к странам, элиминировавшим данное заболевание: Объединенные Арабские Эмираты (2007 г.), Марокко (2010 г.), Туркменистан (2010 г.), Армения (2011 г.), Мальдивы (2015 г.), Шри-Ланка (2015 г.) и Киргизия (2016 г.). Такая сертификация безопасности страны со стороны ВОЗ происходит после того, как страна как минимум три года подряд обеспечивает у себя отсутствие случаев заражения малярией на местном уровне.

В 2015 г. прекращения местной передачи малярии добился Европейский регион ВОЗ, и в 2016 г. он был объявлен единственным

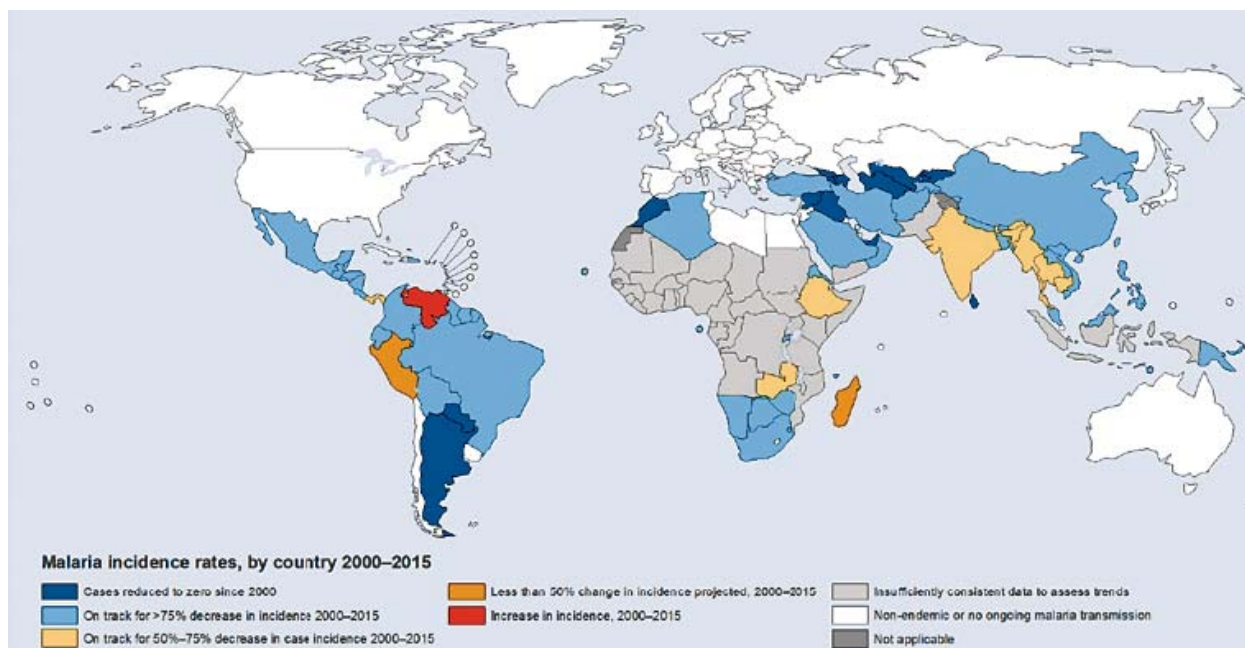


Рис. 1. Эндемичные по малярии регионы в мире

регионом ВОЗ, полностью свободным от малярии [1].

Одной из главных проблем в лечении тропической малярии является развитие устойчивости *P. falciparum* ко многим лекарственным препаратам, в том числе, и к хлорохину и сульфадоксину-пириметамину, которые широко применялись в 1950-х – 1960-х годах. В последние годы устойчивость переносчиков также и к артемизинину была обнаружена в 5 странах: Камбодже, Лаосе, Мьянме, Таиланде и Вьетнаме [3, 4].

В 2013 г. ВОЗ ввела в действие Чрезвычайный план реагирования на устойчивость к артемизинину (ЧПРУА) для сдерживания распространения устойчивых к лекарствам паразитов и обеспечения необходимых для спасения жизни средств для всех групп населения, подвергающихся риску заболевания

Таблица 1. Снижение заболеваемости и смертности от малярии (2010–2015 гг.)

Регион ВОЗ	Снижение заболеваемости, %	Снижение смертности, %
Европа	100	100
Юго-Восточная Азия	54	46
Америка	31	37
Западная часть Тихого океана	30	58
Африка	21	31
Восточное Средиземноморье	11	6
Всего в мире	21	29

малярией. Но, несмотря на прилагаемые усилия в этой области, новые очаги устойчивости возникают и в других регионах [3, 4].

В России за последнее десятилетие увеличился завоз малярии вследствие практически неконтролируемой миграцией в Россию жителей некоторых стран СНГ (Таджикистан, Азербайджан), где наблюдалась активация эндемичных очагов малярии. Следствием этого стало восстановление местной передачи плазмодиев через комаров в ряде регионов РФ, включая Московский (рис. 2).

Как среди иностранных граждан, так и среди москвичей в основном регистрируется завоз трехдневной (*P. vivax*) и тропической малярии (*P. falciparum*), другие виды диагностируются редко. Анализ обращаемости боль-

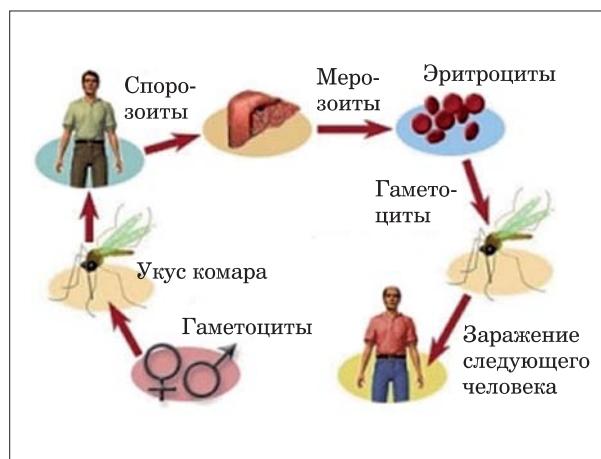


Рис. 2. Механизм местной передачи плазмодиев через комаров

ных за медицинской помощью в Москве показал, что пациенты нередко обращаются к врачам в поздние сроки — после 5 дней от начала болезни, из-за чего происходит запоздалая диагностика и как следствие — отсроченная госпитализация и лечение [5].

Лечение малярии заключается в купировании острых приступов болезни, предотвращении рецидивов и гаметоносительства, а также в восстановлении нарушенных функций организма [6, 7]. Этиотропное лечение больных малярией следует назначать немедленно после установления клинико-эпидемиологического диагноза и взятия крови для паразитологического исследования. Учитывая быстрый переход тропической малярии от доброкачественного течения к злокачественному и возможность летальных исходов, в случае затруднений лабораторного подтверждения диагноза необходимо провести превентивное этиотропное лечение [8].

Применяемые в настоящее время противомаларийные лекарственные средства относятся к 6 группам химических соединений: 4-аминохинолины (хлорохин дифосфат, делагил; хлорохин фосфат, нивахин), хинолинметанолы (хинин дигидрохлорид, хинин сульфат, хинимакс, мефлохин), фенантринметанолы (халфан, галофантрин), производные артемизинина (артесунат, артемедер, арте-этер), антиметаболиты (прогуанил), 8-аминохинолины (примахин, тафенохин). Кроме того, применяются комбинированные противомаларийные препараты: фансидар (сульфадоксин + пириметамин), саварин (хлорохин + прогуанил), маларон (атовахон + прогуанил), коартем или риамет (артемедер + люмефантрин).

В России противомаларийные лекарственные средства (ЛС) не производят. Ряд высокоэффективных ЛС (в частности производные артемизинина) в РФ не зарегистрированы, хотя многие годы они успешно применяются в зарубежных странах. В связи с этим серьезной проблемой в России остается постоянный дефицит противомаларийных препаратов [5].

В связи с чрезвычайно широким распространением устойчивых к хлорохину и некоторым другим противомаларийным препаратам штаммов *P. falciparum* практически во всех эндемичных регионах в случаях нетяжелого течения тропической малярии препаратами выбора являются мефлохин и производные артемизинина (экстракты растения *Artemisia annua* (Полынь однолетняя)). В эндемичных очагах Таджикистана, где также

регистрируется лекарственная устойчивость *P. falciparum* к хлорохину, стартовым препаратом для лечения тропической малярии был рекомендован артесунат либо комбинированный прием артесуната и фансидара. Средством выбора для лечения тяжелой тропической малярии в нашей стране остается хинин [5].

По рекомендации ВОЗ, лечение тропической малярии должно включать в себя применение артемизинин-комбинированной терапии (АКТ), где используются два или более противомаларийных препарата с разными механизмами действия на *P. falciparum*. По оценкам ВОЗ, 80 стран мира приняли АКТ в качестве лекарственной терапии первой линии неосложненной тропической малярии. Препараты артемизинина очень быстро проявляют свое действие как на кровяные стадии, так и на гаметоциты. Однако эти препараты характеризуются быстрым выведением из организма, что приводит к возникновению рецидивов малярии и развитию резистентности. Поэтому ВОЗ рекомендует не применять препараты этой группы для монотерапии, а комбинировать их с другими противомаларийными средствами [1].

Путешественники, возвращающиеся в эндемичные страны, при заболевании неосложненной тропической малярией для лечения могут использовать маларон (атовахон + прогуанил), коартем (артемедер + люмефантрин), дигидроартемизинин + пиперахин, хинин + доксициклин или клиндамицин. Длительность лечения АКТ и малароном 3 дня, при использовании хинина продолжительность лечения составляет 7 дней.

Лечение малярии во время беременности представляет определенные трудности. При выборе противомаларийных препаратов необходимо учитывать их возможную токсичность для плода. При беременности рекомендуется использовать хлорохин в случае инфицирования *P. vivax*, *P. ovale*, *P. Malariae* [1, 2, 5].

При заражении тропической малярией в первом триместре беременности применяют хинин в сочетании с клиндамицином в течение 7 дней. Несмотря на то, что соли хинина потенцируют действие окситоцина на миометрий, их abortивное действие в терапевтических дозировках не подтвердилось [2].

В качестве альтернативной схемы рассматривается прием артесуната в комбинации с клиндамицином.

Во втором и третьем триместре назначаются хинин/артесунат + клиндамицин или монотерапия хинином (при отсутствии клиндамицина) в течение 7 дней. Беременным це-



лесообразно применять, наряду с этиотропной терапией, фолиевую кислоту в терапевтических дозах. Амодахин (флавохин) по причине его гемато- и гепатотоксичности противопоказан при беременности [2, 5]. Хлорохин не является эмбриотоксичным препаратом и может применяться в эндемичных зонах малярии, где хлорохиноустойчивые штаммы *P. falciparum* не распространены. Сочетания пириметамин + сульфадоксин (фансидар) и пириметамин + сульфон (малоприм) не разрешены к применению во время беременности во многих странах. Это связано с эмбриотоксическим действием как пириметамина, так и сульфаниламидов, особенно при их сочетанном назначении [1, 2, 5].

Примахин не используется для лечения малярии у беременных женщин из-за плохой переносимости. Антибиотики группы тетрациклина обладают эмбриотоксичностью, поэтому их кратковременное применение оправдано лишь в случае крайней необходимости. Для лечения кормящих женщин с неосложненной малярией рекомендуется АКТ, за исключением примахина и тетрациклина [4].

В настоящее время нет лицензированных вакцин против малярии. На наиболее продвинутой стадии находится вакцина против *P. falciparum*, известная как RTS,S/AS01. Эта вакцина проходила проверку в ходе крупномасштабных клинических исследований в 7 странах Африки и в июле 2015 г. получила положительную оценку Европейского агентства по лекарственным средствам. В октябре 2015 года две консультативные группы ВОЗ рекомендовали пилотное применение RTS,S/AS01 в ограниченном числе африканских стран [1].

В ноябре 2016 г. ВОЗ объявила о развертывании пилотных проектов по использованию вакцины RTS,S/AS01 в 3 странах Африки к югу от Сахары. К настоящему времени мобилизованы финансовые средства для начальной стадии осуществления этой программы, и

вакцинацию планируется начать в 2018 году. Эти пилотные проекты могут проложить путь для более широкого применения вакцины в случае, если ее безопасность и эффективность будут признаны допустимыми [1, 9].

Таким образом, не смотря на снижение заболеваемости тропической малярией, разработку и внедрение новых препаратов для лечения и профилактики данного заболевания, поздняя диагностика тропической малярии и проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью *P. falciparum*, продолжают удерживать малярию в числе актуальных инфекционных заболеваний, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов во всем мире, в том числе и в Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения (WHO) [Internet]. 2017 (дата обращения 15.05.2017). Доступно на: <http://www.who.int>.
2. Kovacs SD, Rijken MJ, Stergachis A. Treating Severe Malaria in Pregnancy: A Review of the Evidence. *Drug Safety* 2015; 38: 165–181.
3. Попов АФ. Лечение малярии (лекция). *Инфектология* 2014; 6(1): 5–12.
4. Токмалаев АК. Малярия: современное состояние диагностики и лечения. *Вестник РУДН* 2011; 3: 82–88.
5. Иванова ТН, Петрова ГН, Тимошенко НИ. Маляриологическая ситуация в Москве 2000–2004 гг. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2005; 4: 3–7.
6. Лысенко АЯ, Кондрашин АВ, Ежов МН. Маляриология (2 издание). ВОЗ; 2003.
7. Попов АФ, Токмалаев АК, Никифоров НД. Малярия. М.: РУДН; 2004.
8. Кондрашин АВ. Международный конгресс по элиминации малярии. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2012; 3: 61–3.
9. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России, нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; 4: 27–31.

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

*Казаков Александр Сергеевич.* Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

*Букатина Татьяна Михайловна.* Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

*Вельц Наталья Юрьевна.* Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.



*Дармостукова Мария Андреевна.* Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

*Журавлева Евгения Олеговна.* Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

#### АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Александр Сергеевич; KazakovAS@expmed.ru

## MALARIA AND SAFETY ISSUES ASSOCIATED WITH ANTIMALARIAL DRUGS

**A. S. Kazakov, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts,  
M. A. Darmostukova, E. O. Zhuravleva**

*Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation*

**Abstract:** *Malaria is one of the most challenging infectious diseases that poses a serious threat to the health and lives of patients around the world, including the Russian Federation. One of the main problems associated with the treatment of falciparum malaria is development of resistance to many drugs. A serious problem in Russia is a constant shortage of antimalarial drugs.*

**Key words:** *malaria, antimalarial drugs, artemisinin derivatives.*

**For citation:** *Kazakov AS, Bukatina TM, Velts NYu, Darmostukova MA, Zhuravleva EO. Malaria and safety issues associated with antimalarial drugs. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2017; 5(3): 112–116.*

#### REFERENCES

1. World Health Organization (WHO) [Internet]. 2017 (cited 2017 May 15). Available from: <http://www.who.int>.
2. Kovacs SD, Rijken MJ, Stergachis A. Treating Severe Malaria in Pregnancy: A Review of the Evidence. *Drug Safety* 2015; 38: 165–181.
3. Popov AF. Lechenie malyarii. *Infectiology* 2014; 6 (1): 5–12.
4. Tokmalaev AK. Malyariya: sovremennoe sostoyanie diagnostiki i lecheniya. *Vestnik RUDN* 2011; 3: 82–88.
5. Ivanova TN, Petrova GN, Timoshenko NI. Malyariologicheskaya situatsiya v Moskve 2000–2004 gg. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* 2005; 4: 3–7.
6. Lysenko AY, Kondrashin AV, Ezhov MN. *Malyariologiya. VOZ*; 2003.
7. Popov AF, Tokmalaev AK, Nikiforov ND. *Malyariya. M.: RUDN*; 2004.
8. Kondrashin AV. Mezhdunarodnyj kongress po ehliminatsii malyarii. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* 2012; 3: 61–3.
9. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2014; 4: 27–31.

#### AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Kazakov AS.* Head of the Department of Science and Methodology of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

*Bukatina TM.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

*Velts NYu.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

*Darmostukova MA.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

*Zhuravleva EO.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

#### CONTACT E-MAIL

*Kazakov AS; KazakovAS@expmed.ru*

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT

О. А. Демидова<sup>1</sup>, Е. В. Ших<sup>1,2</sup>, А. Д. Исмагилов<sup>2</sup>, Ж. М. Сизова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),  
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья поступила 04.03.2017. Принята к печати 15.08.2017

**Резюме:** Рассматриваются особенности проявления синдрома удлиненного интервала QT, развивающегося на фоне применения лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп. Проанализированы данные об опасных комбинациях лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT. Проведен обзор данных о клинически значимых взаимодействиях лекарственных средств, с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются СУРЗА4. Показано, что для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии не следует назначать пациентам одновременно препараты, которые удлиняют интервал QT, и не применять лекарственных комбинаций, в которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из лекарственных средств.

**Ключевые слова:** синдром удлиненного интервала QT; желудочковые аритмии; взаимодействие лекарственных средств.

**Библиографическое описание:** Демидова ОА, Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 117–125.

В настоящее время в клинической кардиологии серьезной медицинской проблемой является синдром удлинения интервала QT (СУИ QT) как фактор риска нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. СУИ QT — увеличение интервала QT, превышающего норму, проявляется эпизодами потери сознания и нередко заканчивается фибрилляцией желудочков, являющихся непосредственной причиной внезапной смерти. Интервал QT отражает электрическую систолу желудочков (время в секундах от начала комплекса QRS до конца зубца T). Его продолжительность меняется в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Для нивелирования влияния ЧСС на QT, правильнее пользоваться скорректированным интервалом QT–QTc, который рассчитывается по формуле Базетта:

$$QTc(B) = \frac{QT}{\sqrt{RR}},$$

где RR — расстояние между соседними зубцами R на ЭКГ в с. Удлинение интервала QT диагностируют в случае, если длительность QTc превышает 0,44 с.

Различают врожденные и приобретенные формы СУИ QT [1].

Риск внезапной смерти при врожденном СУИ QT в отсутствие лечения достигает 85 %, при этом 20 % детей умирают в течение года после первой потери сознания и около 50 % — в первое десятилетие жизни [2].

Врожденный синдром удлинения интервала QT генетически детерминирован, в процесс вовлечены, как минимум, 5 различных локусов хромосом.

В клинической практике чаще встречается приобретенное удлинение QT интервала. СУИ QT может возникнуть при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе, при кардиомиопатии, на фоне и после перенесенного миокардита. Увеличение дисперсии интервала QT (более 47 мс) может

также являться предиктором развития аритмогенных синкопальных состояний у больных с аортальными пороками сердца. Удлинение интервала QT может наблюдаться и при синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, хронической цереброваскулярной недостаточности и опухоли головного мозга, при нарушениях электролитного баланса.

Самостоятельный и бесконтрольный прием лекарственных средств (ЛС), неблагоприятные комбинации лекарственных препаратов (ЛП) и необходимость их длительного приема создают предпосылки для развития СУИ QT.

Наиболее частой причиной удлинения интервала QT является действие ЛС. ЛП различных фармакотерапевтических групп способны приводить к удлинению интервала QT. К наиболее известным ЛП, обладающим таким эффектом, относятся: антиаритмические, в основном IA и III класса, антибактериальные из групп макролидов и фторхинолонов, ряд антидепрессантов, психотропных и седативных средств, некоторые антигистаминные, диуретические и гиполипидемические препараты. Перечень ЛС, которые приводят к риску удлинения интервала QT и сердечным аритмиям, постоянно обновляется [3].

Различают 4 категории ЛС с риском развития СУИ QT:

**1. ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии** — ЛС, которые вызывают потенциально опасные желудочковые аритмии torsades de pointes (TdP). Такие ЛС не должны приниматься без согласования с лечащим врачом.

**2. ЛС с вероятным риском развития пируэтной тахикардии.** Сюда относятся ЛС, которые удлиняют интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ), однако, на настоящий момент нет четких данных о том, что данная группа препаратов вызывает пируэтную тахикардию. Организация CredibleMeds® регулярно следит за данными ЛС, оценивая риск развития пируэтной тахикардии. В инструкциях по применению ЛС не рекомендуется использовать два или более ЛС из данной категории одновременно, т.к. в комбинации они могут привести к пируэтной тахикардии.

**3. ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии.** К таким ЛС относятся препараты, прием которых сопряжен

с риском развития пируэтной тахикардии или значительным удлинением интервала QT в определенных случаях, например, при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, передозировке или комбинированном приеме ЛС этой группы.

**4. ЛС, прием которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT.** В этот список включены ЛС, прием которых нежелателен у больных с диагностированным или предполагаемым врожденным СУИ QT. В этот перечень ЛС включены препараты, обладающие адренергическими свойствами, которые могут быть опасны для пациентов с данным синдромом. Пациенты с врожденным СУИ QT должны строго соблюдать рекомендации врача, а лечащий врач должен знать о наличии у пациента такой особенности.

Крупное международное исследование SWORD выявило женский пол, как основной фактор риска, связанный с повышенным риском смерти от аритмии после инфаркта миокарда. Результаты обзора литературы и анализа базы сообщений о НПР FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США) показали, что у женщин более часто, чем у мужчин развиваются TdP после приема различных ЛС, таких как антигистаминные препараты (терфенадин), антибиотики (эритромицин), противомаларийные препараты (галофантрин), антиаритмические препараты (хинидин, D-соталол), нейролептики и другие ЛС. Механизмы, объясняющие предрасположенность женщин к удлинению интервала QT и провоцированию TdP под влиянием ЛС, неизвестны [4].

В настоящее время показано, что удлинение QT и связанные с ним фатальные аритмии могут быть вызваны ЛС и из других фармакологических групп. Так, в конце 1980 — начале 1990 гг. начали поступать сообщения о TdP и внезапных смертях при применении антигистаминных ЛС 2 поколения — терфенадина и астемизола [5]. Эти серьезные нежелательные явления (СНЯ) развивались преимущественно при передозировке ЛП у больных с врожденным удлинением QTc, нарушениями функции печени или при одновременном применении ингибиторов фермента CYP 3A4 системы цитохрома P450, который играет ведущую роль в метаболизме

указанных ЛС. Летальные исходы наблюдались при сочетании терфенадина и астемизола с антибиотиками группы макролидов (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин), противогрибковыми средствами (кектоконазол, итраконазол) и хинидином. По данным FDA, в США было зарегистрировано 396 смертей, 39 случаев TdP, 145 случаев удлинения интервала QTc и 207 остановок сердца, связанных с приемом терфенадина [6].

Исследования показали, что терфенадин и астемизол ингибируют калиевые каналы в миокарде, что приводит к задержке реполяризации желудочков и пролонгированию QTc. Подобные эффекты были обнаружены и у других ЛС, при применении которых наблюдались TdP и внезапные смерти. Механизм развития тяжелых кардиотоксических реакций связывают преимущественно с блокадой гена HERG (human ether a-go-go-related gene), который регулирует ток ионов по калиевым каналам IKr.

Данный риск был по-разному оценен регуляторными органами разных стран. Например, в Великобритании терфенадин и астемизол переведены в категорию рецептурных ЛС, а в США оба препарата отозваны с фармацевтического рынка. Этому, в частности, способствовали и результаты специального исследования, проведенного в аптеках Вашингтона. Было показано, что в 16 из 50 аптек, несмотря на предостережения об опасности комбинации этих ЛС, пациентам одновременно выдали терфенадин и эритромицин, даже не предупредив, что сочетанный прием данных ЛС опасен [5–7].

В отношении применения антигистаминных препаратов 2 поколения (эбастин, лоратадин, цетиризин, акривастин, фексофенадин, мизоластин и др.) дискутируется вопрос, является ли кардиотоксичность групповым свойством всего поколения антигистаминных препаратов или характерна лишь для некоторых ЛС из этой группы. Исследователи сходятся во мнении, что пока этот вопрос изучен недостаточно, тем более, что у некоторых антигистаминных ЛС обнаружена способность блокировать калиевые каналы IKr.

К числу ЛС, отозванных с фармацевтического рынка в связи с развитием TdP относится антибактериальный препарат из группы фторхинолонов грепафлоксацин. Удлинение интервала QTc в настоящее время

рассматривают как групповое свойство фторхинолонов [8].

Результаты III фазы клинических исследований показали, что СНЯ при применении спарфлоксацина развиваются не чаще, чем при применении препаратов сравнения. Однако уже в первые 8 месяцев после его выхода на фармацевтический рынок Франции регуляторные органы получили 7 сообщений о серьезных кардиотоксических реакциях, включая 3 случая обратимой желудочковой тахикардии и 2 случая внезапной смерти у пациентов с другими факторами риска удлинения QTc.

Грепафлоксацин и спарфлоксацин способны вступать в фармакодинамические взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими QTc, что может приводить к суммированию эффекта и повышению риска аритмий. В то же время, в отличие от антигистаминных средств, для них не характерны фармакокинетические взаимодействия, приводящие к удлинению QTc. Грепафлоксацин, подобно цiproфлоксацину и ряду других фторхинолонов 2 поколения, может угнетать фермент CYP 1A2 P450, отвечающий за метаболизм теофиллина, однако не вмешивается в метаболизм препаратов, которые взаимодействуют с ферментом CYP 3A4 [8].

Клинические проявления кардиотоксичности также наблюдались при применении левофлоксацина. В специальном исследовании при сравнении ЭКГ 23 пациентов до и после приема левофлоксацина в суточной дозе 500 мг у 4 из них было выявлено удлинение интервала QTc более чем на 30 мсек, а у 2 — более чем на 60 мсек. Абсолютное удлинение интервала до более 500 мсек наблюдалось у 4 пациентов. У одного из них, получавшего одновременно амиодарон, развилась аритмия TdP [9].

Данные сведения послужили основанием для внесения в инструкцию по медицинскому применению препарата предостережения о возможности возникновения в редких случаях TdP.

Кардиотоксичность цiproфлоксацина и других фторхинолонов 2 поколения значительно хуже изучена в специальных исследованиях. Однако об их относительно высокой безопасности можно судить на основании многолетнего опыта широкого применения в медицинской практике. Частота постмаркетинговых сообщений о нежелательных яв-



ниях (НЯ) со стороны сердца составляет при применении ципрофлоксацина 9 на 10 млн назначений, норфлоксацина — 22 на 10 млн [10].

Другой группой антибактериальных средств, способных вызывать удлинение QTc и сердечные аритмии, являются макролиды. Наряду с наличием у них собственной (внутренней) аритмогенной активности, некоторые макролиды являются мощными ингибиторами ферментов системы цитохрома P450, в связи с чем риск проявления их кардиотоксичности значительно повышается вследствие лекарственных взаимодействий.

Являясь мощным ингибитором фермента CYP 3A4, эритромицин нарушает метаболизм и повышает концентрации в крови других препаратов, удлиняющих QTc, например, терфенадина и цизаприда. Взаимодействие эритромицина с диуретиками, истощающими запасы калия, может привести к гипокалиемии, которая, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию аритмий. Эритромицин может вступать в фармакодинамическое взаимодействие с антиаритмическими препаратами классов Ia и III, что приводит к проявлению суммарного влияния на продолжительность интервала QTc.

При применении кларитромицина аритмии по типу TdP развивались как на фоне монотерапии, так и при сочетанном приеме с другими препаратами. Несмотря на то, что кларитромицин несколько уступает эритромицину по ингибирующей активности в отношении фермента CYP 3A4, при его применении сохраняется риск тех же опасных лекарственных взаимодействий, например, с цизапридом. В клинических исследованиях при применении комбинации этих средств отмечалось трехкратное повышение концентраций цизаприда в крови и достоверное удлинение интервала QTc на 25 мсек. Кларитромицин выводится из организма двумя путями. В связи с этим создание в крови концентраций, превышающих терапевтические, может наблюдаться при тяжелых нарушениях функции печени и/или почек.

Азалид азитромицин в отличие от эритромицина и кларитромицина не влияет на ферментную систему цитохрома P450, поэтому более безопасен в отношении лекарственных взаимодействий и кардиотоксичности. Тем не менее, согласно данным FDA, имеется 10 сообщений (на 10 млн назначений) о нежела-

тельных эффектах препарата, связанных с удлинением QTc.

Противогрибковые препараты из группы производных имидазола — кетоконазол, итраконазол и флуконазол могут удлинять интервал QTc. Риск развития аритмий при отсутствии факторов, способствующих повышению концентрации производных имидазола в крови, достаточно низкий. Так, при приеме добровольцами кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней наблюдалось удлинение QTc на 5,5 мсек по сравнению с плацебо ( $p < 0.02$ ).

Все 3 вышеуказанные производные имидазола способны ингибировать фермент 3A4, однако итраконазол в этом отношении превосходит по активности кетоконазол, который, в свою очередь активнее флуконазола. Для кетоконазола и, особенно, итраконазола основным фактором риска развития аритмий являются лекарственные взаимодействия. TdP наблюдались на фоне взаимодействия итраконазола с терфенадином, астемизолом, цизапридом и хинидином.

Наиболее часто вызывают удлинение интервала QTc антипсихотические препараты. Смертность вследствие сердечно-сосудистых причин среди лиц, страдающих шизофренией, достоверно превышает таковую среди населения в целом [11]. Возможно, что наиболее труднообъяснимые случаи внезапных смертей у этих больных могут быть следствием желудочковых аритмий, развивающихся на фоне применения антипсихотических препаратов и их комбинаций.

Особенно высоким потенциалом аритмогенного действия обладают тиоридазин, мезоридазон, пимозид, сультоприд, дроперидол и в меньшей степени — галоперидол и хлорпромазин. Пируэтная тахикардия описана также при применении трифлуоперазина, перициклина, прохлорперазина и флуфеназина [12].

Из антидепрессантов кардиотонический эффект в наибольшей степени проявляют трициклические препараты. Удлинение QTc описано при применении амитриптилина, доксемина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина. При лечении тремя последними препаратами наблюдались случаи внезапной смерти [5].

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение ЛС, что связано с наличием у паци-

ента нескольких заболеваний или с недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие ЛС. По данным Д. С. Бородина [13] более одного ЛС принимает примерно 56 % пациентов в возрасте до 65 лет и 73 % пациентов старше 65 лет. Прием двух ЛС приводил к их взаимодействию у 6 % пациентов. Назначение 5 (или 10) ЛС повышало частоту взаимодействий до 50 (или 100) %.

Совместное применение ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность изоферментов цитохрома P450, их метаболизирующих, требуют от врача особого внимания при назначении [5, 14–16].

По данным обсервационного проспективного исследования [17], ЛС, способные увеличивать длительность интервала QT, назначаются в 2,9 % случаев, при этом одновремен-

ное назначение нескольких таких ЛС отмечалось у 18,6 % больных. У пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, удлинение интервала QT наблюдалось в 24 % случаев, в 6 % случаев развивалась пируэтная тахикардия (TdP). Факторами риска увеличения длительности QT были женский пол, назначение удлиняющих интервал QT ЛП, гипокалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, высокий уровень креатинина, гипотиреоз и инсульт в анамнезе, а также возраст старше 65 лет.

Нами был проведен обзор данных о клинически значимых взаимодействиях ЛС (табл. 1), с вероятным и условным риском развития TdP, которые метаболизируются CYP3A4 [3, 14, 19].

**Амиодарон** может вызывать различные нежелательные реакции при взаимодействии с другими лекарственными препаратами.

**Таблица 1.** Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются CYP3A4.

Исрадипин	Ранолазин	Гидроксизин	Ивабрадин
Доласетрон	Амиодарон	Амиодарон	Бепридил
Итраконазол	Дизопирамид	Анагрелид	Ранолазин
	Дофетилид	Хинидин	Дизопирамид
	Дронедарон	Дизопирамид	Дофетилид
	Ибутилид	Дофетилид	Дронедарон
	Хинидин	Доласетрон	Флекаинид
	Соталол	Дронедарон	Ибутилид
	Ивабрадин	Гатифлоксацин	Прокаинамид
	Бепридил	Ибутилид	Хинидин
	Кларитромицин	Ивабрадин	Соталол
	Эритромицин	Моксифлоксацин	Азитромицин
	Моксифлоксацин	Соталол	Бедаквлин
	Телитромицин	Спарфлоксацин	Ципрофлоксацин
	Циталограм		Кларитромицин
	Доласетрон		Эритромицин
	Флуконазол		Гатифлоксацин
	Итраконазол		Гемифлоксацин
	Кетоконазол		Левифлоксацин
	Позаконазол		Моксифлоксацин
	Вориконазол		Норфлоксацин
	Дифенгидрамин		Спарфлоксацин
	Эфедрин		Телеванцин
	Псевдоэфедрин		Телитромицин
	Анагрелид		Тразодон
			Венлафаксин
			Циталограм
			Эсциталограм
			Флуоксетин
			Сертралин
			Амитриптилин
			Кломипрамин
			Дезипрамин
			Доксепин
			Имипрамин
			Нортириптилин
			Тримипрамин
			Доласетрон
			Гранисетрон
			Ондансетрон
			Флуконазол
			Итраконазол
			Кетоконазол
			Пентамидин
			Позаконазол
			Вориконазол
			Астемизол
			Гидроксизин
			Терфенадин
			Пробукол
			Эфедрин
			Псевдоэфедрин

Не следует назначать комбинацию **амиодарона с ивабрадином** [3]. Из-за брадикардических эффектов, риск удлинения интервала QT и развития TdP может увеличиться, при применении ивабрадина с препаратами, которые удлиняют интервал QT. В клинических исследованиях, уровень брадикардии при применении ивабрадина с ЛС, которое удлиняет интервал QT был 6,0 %, против 1,3 %, когда ивабрадин применялся с плацебо. Такой же эффект ивабрадина был в комбинации с **соталолом, флуконазолом, тизанидином**.

Не следует назначать совместно **амиодарон с соталолом**, а также антиаритмическими ЛС класса IA (дизопирамид, хинидин, прокаинамид) и класса III (амиодарон, дофетилид, соталол), так как они могут вызвать дозозависимое удлинение интервала QT. В случае необходимости назначения соталола, необходимо отменить другие антиаритмические препараты, и сделать перерыв в лечении, который должен составлять не менее 2 – 3 периодов TS последних. После отмены амиодарона соталол можно применять только при нормальном значении интервала QT. В случае удлинения интервала QT более 550 мс прием соталола необходимо прекратить. Комбинацию соталола и амитриптилина не следует назначать, т.к. оба ЛС удлиняют интервал QT.

**Амиодарон** может вызвать дозозависимое удлинение интервала QT. Взаимодействие диуретических ЛС (фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид, торасемид) с амиодароном может привести к гипокалиемии, которая является фактором, предрасполагающим к развитию аритмий.

**Амитриптилин** метаболизируется изоферментом CYP2D6P450, кроме того, в метаболизме амитриптилина участвуют изоферменты CYP2D19 и CYP3A. Изофермент CYP2D6 может ингибироваться амиодароном. Амиодарон может угнетать метаболизм амитриптилина и значительно повышать его концентрацию в плазме крови, что также может привести к удлинению интервала QT. Повышает концентрацию амитриптилина в плазме крови также и **флуконазол**.

Взаимодействие **амиодарона** с азольными противогрибковыми препаратами может значительно увеличить его концентрацию в плазме крови. Предполагаемый механизм такого взаимодействия — азольное ингибирование

CYP 3A4 — изофермента, отвечающего за метаболическое выведение амиодарона.

Основные механизмы взаимодействий ЛС связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при взаимодействии ЛС на уровне метаболизма с участием цитохромов P-450, что приводит к изменению концентрации лекарственного средства в области мишеней и/или рецепторов.

CYP3A4 является одним из представителей большой группы ферментов цитохрома P<sub>450</sub>, катализирует реакцию сульфоксилирования, приводящую к образованию сульфогруппы. Хотя активность CYP3A4 широко варьирует, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение CYP3A4 на апикальных мембранах энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитах облегчает его влияние на метаболизм ЛС при первичном прохождении через печень.

Комбинированное применение ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P450, требуют от врача особой осторожности.

С целью повышения безопасности фармакотерапии не следует применять одновременно препараты, удлиняющие интервал QT и лекарственные комбинации, в которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из ЛС. Необходимо выбирать ЛС со схожим фармакодинамическим эффектом, но не оказывающих влияния на длительность интервала QT.

Таким образом, при назначении ЛС, необходимо помнить о возможности увеличения риска смерти пациентов с учетом возрастания вероятности развития TdP и контролировать длительность интервала QT [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющихся к настоящему времени данных позволяет считать, что удлинение QTc является достаточно широко распространенной НР ЛС из разных фармакотерапевтических групп. Нередко врачи не имеют достаточно необходимых сведений о ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT. Отсутствие такой информации

часто не дает возможности установить причинно-следственную связь между применением ЛС и НР. В клинической практике совместно применяют ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT. Опасность таких комбинаций может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС между собой на уровне метаболизма. Вероятность удлинения интервала QT увеличивается при назначении ЛС с вероятным и условным риском его удлинения у женщин, у больных с гипокалиемией, гипокальциемией, гипергликемией, высоким уровнем креатинина, при гипотиреозе и инсульте в анамнезе, а также у больных старше 65 лет.

Для профилактики такого рода осложнений врачи должны учитывать потенциальные риски, связанные с влиянием ЛП на интервал QT. При развитии у пациента во время лечения TdP, вызвавший ее препарат должен быть отменен и заменен на другой. Если замена невозможна, то необходимо провести очень тщательный индивидуальный подбор дозы. Пациенты, получающие комбинации ЛС, влияющие на длительность интервала QT, должны быть предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, которые могут быть проявлениями TdP. С целью выявления бессимптомного удлинения интервала QT > 500 мс необходимо регулярно проводить электрокардиографическое обследование [20]. В дальнейшем пациенту должно быть рекомендовано не принимать ЛС, влияющих на продолжительность QT интервала.

Прогнозирование удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС на уровне метаболизма при назначении комбинированной терапии, своевременная оценка продолжительности скорректированного интервала QT с первых дней терапии, а также своевременное выявление индивидуального и семейного анамнеза синкопальных состояний позволят повысить безопасность фармакотерапии при применении ЛС с вероятным и условным риском удлинения данного интервала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кэмм АДж, Люшер ТФ, Серруис ПВ. Болезни сердца и сосудов. М.: «Издательская группа» Гэотар-Медиа»; 2011.
2. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. et al. The Jervel and LangeNielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 783–790.
3. Combined List of Drugs that Prolong QT and / or cause Torsades de Pointes (TdP). Доступно на: <https://www.crediblemeds.org>.
4. Лиманкина ИН. Вопросы кардиоаритмологии. Синдром удлиненного QT. [Интернет]. 2017 [дата обращения 14.02.2017]. Доступно на: <http://medlinks.ru>.
5. Ушкалова ЕА. Лекарственные средства и интервал QT. *Фарматека* 2001; (7): 45–53.
6. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P-450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38(1): 41–57.
7. Marinucci P. Grapefruit juice is source of potentially life threatening adverse drug reactions. *Br. Med. J.* 2001; 322: 46.
8. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *Br. Med. J.* 2001; 244: 22.
9. Iannini PB, Circiumaru I, Byazrova E, Doddamani S, Kramer H, QTc prolongation associated with levofloxacin. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto.
10. Qwens RC. Risk assessment for antimicrobial agent induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 310–9.
11. Gury C, Cancel O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000; 26: 62–72.
12. Лиманкина ИН. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии* 2008; 52: 66–71.
13. Бордин ДС. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Consilium Medicum* 2010; 12; 8.
14. Синдром удлиненного интервала QT. Симптомы и признаки. Доступно на: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol431.html>.
15. Романов Б. К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51(6): 634–642.
16. Арсентьева РХ. Синдром удлиненного интервала QT. *Вестник современной клинической медицины* 2012; 5(3): 72–3.
17. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.
18. Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ, Демидова ОА. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста. *Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2017; 7(1): 47–54.
19. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 309–11.
20. Фурман НВ, Шматова СС. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(3): 311–5.



## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

*Демидова Ольга Александровна.* Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

*Ших Евгения Валерьевна.* Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р. мед. наук, профессор.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2.

*Исмагилов Артур Дамирович.* Аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии.

*Сизова Жанна Михайловна.* Заведующая кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, д-р. мед. наук, профессор.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

# CLINICAL–PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE SAFE USE OF MEDICINES, CAUSING PROLONGATION OF QT INTERVAL

O. A. Demidova<sup>1</sup>, E. V. Shikh<sup>1, 2</sup>, A. D. Ismagilov<sup>2</sup>, Zh. M. Sizova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

**Abstract:** Specific aspects of manifestation of prolonged QT syndrome, developed during the use of drugs belonging to different pharmacological groups are discussed. It analyses data on dangerous combinations of drugs that prolong the QT interval. The combination of drugs with the possible and conditional risk of QT interval prolongation and other drugs, which can influence the activity of metabolizing isoenzymes cytochrome P450, require special care from physicians, especially in elderly patients. Taking into account the possibilities of QT prolongation due to drug interactions it is recommended to avoid the use of potentially unsafe drug combinations.

**Key words:** the long QT syndrome; ventricular arrhythmias; drug interactions.

**For citation:** Demidova OA, Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM. Clinical-pharmacological aspects of the safe use of medicines, causing prolongation of QT interval. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 117–125.

## REFERENCES

1. Kamm AJ, Lusher TF, Serruis PV. Cardiovascular disease. M.: Geotar-Media; 2011.
2. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. et al. The Jervel and Lange Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 783–790.
3. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). Available from: <https://www.crediblemeds.org>.
4. Limankina IN. Voprosy kardiologii. Sindrom udlinennogo QT. [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 14]. Available from : <http://medlinks.ru> (in Russian).
5. Ushkalova EA. Medicines and QT interval. *Farmateka* 2001; (7): 45–53 (in Russian).
6. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P-450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38(1): 41–57.
7. Marinucci P. Grapefruit juice is source of potentially life threatening adverse drug reactions. *Br. Med J.* 2001; 322: 46.

8. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *Br. Med. J.* 2001; 244: 22.
9. Iannini PB, Circiumaru I, Byazrova E, Doddamani S, Kramer H, QTc prolongation associated with levofloxacin. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto.
10. Qwens RC. Risk assessment for antimicrobial agent induced QTc interval prolongation and torsades de points. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 310–9.
11. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000; 26: 62–72.
12. Limankina IN. Long QT Syndrome and safety problems of psychopharmacotherapy. *Vestnik aritmologii* 2008; 52: 66–71 (in Russian).
13. Bordin DS. Safety of treatment as a criterion for choosing a proton pump inhibitor for a patient with gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum* 2010; 12; 8 (in Russian).
14. Long QT Syndrome. Symptoms and signs. Available from: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol43l.html> (in Russian).
15. Romanov B. K. Kal'tsievaya regulyatsiya aktivnosti lizosomal'nykh fermentov miokarda. *Biomedical chemistry* 2005; 51(6): 634–642 (in Russian).
16. Arsentieva RH. Long QT syndrome. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2012; 5(3): 72–3 (in Russian).
17. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.
18. Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM, Demidova OA, Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(1), 47–54 (in Russian).
19. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 309–11.
20. Furman NV, Shmatova SS. Clinical significance of drug-induced intervals QT and QTc prolongation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2013; 9(3): 311–5 (in Russian).

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Demidova OA.* Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. PhD.

*Shikh EV.* Leading research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

*Ismagilov AD.* Postgraduate of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy

*Sizova ZhM.* Head of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy. Doctor of Medical Sciences, professor.

## CONTACT E-MAIL

*Demidova OA;* [olga.demidova25@mail.ru](mailto:olga.demidova25@mail.ru)

## КОНТРОЛЬ ЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ/СПИД ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. В. Журавлева<sup>1,2</sup>, А. Б. Прокофьев<sup>1</sup>, А. С. Подымова<sup>3</sup>,  
Н. Г. Бердникова<sup>2</sup>, С. Ю. Сереброва<sup>1</sup>, Е. Ю. Демченкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),  
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области  
«Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»,  
620102, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46

Статья поступила 24.02.2017. Принята к печати 15.08.2017

**Резюме:** представлен обзор данных по оценке нежелательных лекарственных реакций, которые необходимо контролировать при проведении антиретровирусной терапии у пациентов ВИЧ/СПИД. Особое значение вопросы безопасности лекарственных препаратов приобретают при проведении фармакотерапии наиболее социально значимых заболеваний, к которым относится ВИЧ/СПИД. В настоящее время имеется достаточное количество воспроизведенных препаратов для проведения антиретровирусной терапии, что является основой для обеспечения доступной медицинской помощи. При этом вопросы соотношения эффективности и безопасности воспроизведенных препаратов, оценки их взаимозаменяемости требуют постоянного изучения влияния антиретровирусных препаратов на различные системы организма. Особое внимание необходимо уделять осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы и вопросам гепатотоксичности.

**Ключевые слова:** нежелательная лекарственная реакция; антиретровирусная терапия; воспроизведенные лекарственные препараты; взаимозаменяемость.

**Библиографическое описание:** Журавлева МВ, Прокофьев АБ, Подымова АС, Бердникова НГ, Сереброва СЮ, Демченкова ЕЮ. Контроль за НР при проведении антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении взаимозаменяемых ЛП. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 126–132.

В России за последние 20 лет количество лекарственных препаратов для проведения антиретровирусной терапии (АРВТ) постоянно увеличивается. На долю воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) в настоящее время приходится около 77%. Это часть общемирового процесса: по мере того как истекают сроки патентов на оригинальные ЛП, появляется все больше воспроизведенных ЛП, что позволяет обеспечить всех нуждающихся пациентов современными, высокоэффективными ЛП при проведении АРВТ. Несмотря на очевидные экономические преимущества воспроизведенных ЛП, они могут отличаться от оригинального препарата по профилю эффективности и безо-

пасности, что требует постоянной оценки клинической эффективности, мониторинга нежелательных реакций (НР), разработки и оценки критериев взаимозаменяемости ЛП при проведении АРВТ [1–3]. Воспроизведенные ЛП должны содержать одинаковую с оригинальным фармацевтическую субстанцию в той же лекарственной форме, с тем же путем введения, дозировки и/или концентрации. ЛП могут различаться по форме, механизму высвобождения, сроку годности и вспомогательным веществам [4–6].

Взаимозаменяемые ЛП должны быть терапевтически эквивалентными [7, 8].

В РФ, согласно Федеральному закону от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений

в Федеральный закон „Об обращении лекарственных средств”» [4], в статье 27.1 утвержден порядок определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяется на основе следующих параметров:

1) эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;

2) эквивалентность лекарственной формы, сопоставимость фармакокинетических характеристик фармакологического действия, способность обеспечить достижение клинического эффекта;

3) эквивалентность состава вспомогательных веществ (различия допустимы, если при проведении исследования биоэквивалентности доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики, безопасности и эффективности);

4) идентичность способа применения;

5) отсутствие клинически значимых различий при проведении исследований биоэквивалентности или, в случае невозможности проведения этого исследования, отсутствие клинически значимых различий безопасности и эффективности ЛП при исследовании терапевтической эквивалентности;

6) соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

При этом важнейшим критерием является оценка их безопасности и эффективности [9, 10]. При оценке безопасности в первую очередь необходимо отметить влияние ВИЧ и АРВТ на кардиометаболические процессы, а также поражение печени.

До эры АРВТ летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляла 1,1 %, а в настоящее время — 9,9 % от всех причин смерти. При этом ВИЧ-инфицированность и АРВТ являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и причиной летальных исходов [11, 12]. Хроническое воспаление поддерживает иммунную активацию, связанную с воспалением и повреждением сосудов (развитие микро- и макро-ангиопатий), способствует повышению титра провоспалительных факторов: ИЛ-6, D-димера, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), ФНО-альфа и др. [13, 14]. На развитие метаболических изменений оказывает влияние широкое распростра-

нение среди ВИЧ-инфицированных такого традиционного фактора риска, как курение, которое и в общей популяции усугубляет развитие дислипидемии (повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП) и нарушений регуляции сосудистой стенки, развитие провоспалительного статуса. У курящих чаще повышена концентрация СРБ.

У ВИЧ-инфицированных выявлено повышение концентрации эндотелиальных молекул адгезии, что приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию ССЗ. Так, на фоне персистенции ВИЧ-инфекции и применения АРВТ повышается концентрация адгезивных молекул сосудистых клеток (VCAM-1) и внутриклеточных молекул адгезии (ICAM-1). Отмечено повышение риска развития ИБС у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако, не было отмечено повышения риска ИБС у мужчин и женщин, получавших АРВТ с числом CD4 500 кл/мкл. Таким образом, наличие ВИЧ/СПИД-независимый фактор риска раннего развития ССЗ, однако оценку влияния ЛП на соотношение критериев эффективности и безопасности важно проводить на протяжении всего периода АРВТ.

Для оценки безопасности проводимой АРВТ у пациентов, страдающих ВИЧ/СПИД весьма важно выявление гепатотоксичности, индуцированной применением ЛП [15, 16]. Она зависит от токсического потенциала ЛП, генетических особенностей и модифицируемых факторов риска (употребления алкоголя, наркотиков, особенностей питания, сопутствующей ко-инфекции вирусными гепатитами и др.). Основными клиническими проявлениями гепатотоксического эффекта ЛП являются острый и хронический гепатиты, холестаза и другие нарушения функции печени.

В настоящее время рассматривают существование нескольких основных механизмов развития гепатотоксичности, которые связаны с антиретровирусными препаратами (АРВ-ЛП):

– реакции гиперчувствительности (характерны для всех классов АРВ-ЛП),

– прямое цитотоксическое действие на клетки печени (более характерно для ритонавира, диданозина, типранавира),

– митохондриальная токсичность, ведущая к лактоацидозу с поражением печени (чаще встречается при применении тимидиновых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы-НИОТ),



– нарушение метаболизма липидов и углеводов, ведущее к стеатозу печени (ассоциируется, как правило, с применением ставуди-на, диданозина и зидовудина),

– синдром восстановления иммунной системы.

Разные классы АРВ-ЛП вызывают гепатотоксические реакции с разной частотой и в разные сроки, что зависит от механизма повреждений [17, 18]. Так, применение НИОТ первого поколения может приводить к жировой дистрофии печени с развитием митохондриальной токсичности. Жировая дистрофия печени обычно ассоциируется с длительной АРВТ (несколько месяцев от начала терапии). Для препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (неНИОТ) более характерны реакции гиперчувствительности в первые 12 недель лечения. Лекарственное поражение печени 3–4 степени тяжести по классификации Чайлд-Пью, развивается в среднем у 8–15 % пациентов, принимающих неНИОТ. Необходимо отметить, что особенностью течения заболеваний, связанных с поражением печени на фоне применения АРВ-ЛП является наличие ВИЧ-ассоциированных состояний. Так у 57 % пациентов ВИЧ имеется верифицированный гепатит С [19, 20]. Повышение трансаминаз при использовании неНИОТ наблюдается при достаточном длительном периоде лечения, в более поздние сроки (более 4 месяцев от начала лечения), чаще всего носит транзиторный характер и самостоятельно редуцируется без отмены препарата. Особенность течения поражения печени у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/гепатит С является отсутствие корреляции развития умеренного и даже выраженного фиброза печени и изменения уровня трансаминаз: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ), что является общепринятыми маркерами процессов фиброза печени. Развитие выраженных проявлений фиброза при проведении АРВТ может протекать на фоне нормальных показателей АЛТ/АСТ и выявляться лишь при применении инвазивных методов исследования.

Токсическое поражение печени встречается и при использовании ингибиторов протеаз (ИП), НИОТ. Частота гепатотоксичности при применении, например, АРВ-ЛП эфавиренз, невирапин невысокая и составляет от 1 до 8 %. В основном изменения в этом

случае касались, изменений лабораторных показателей, было зарегистрировано несколько случаев острой печеночной недостаточности [21, 22]. ИП могут вызвать гепатотоксические реакции на любых сроках лечения, риск гепатотоксичности, как и для АРВ-ЛП других классов, возрастает при сочетании ВИЧ и вирусного гепатита. Основным предрасполагающим фактором может быть высокая концентрация ИП, связанная со сниженным метаболизмом препарата. Описано несколько случаев выраженной гепатотоксичности при использовании индинавира, саквинавира и дарунавира. К АРВ-ЛП с выраженным гепатотоксическим эффектом относятся многие ЛП из группы ИП, в том числе ритонавир, для которого отмечен дозозависимый эффект развития поражений печени, особенно в начальной схеме АРТ. Вместе с тем, использование ритонавира в качестве бустера не повышает риск гепатотоксичности, поэтому усиленные ИП считаются препаратами выбора для пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз или другими факторами риска. Препараты новых классов и следующая генерация препаратов уже существующих классов АРВТ (ралтегравир, этравирин, рилпивирин) обладают значительно меньшим токсическим эффектом [23, 24]. Так, частота повышения трансаминаз при приеме этравирин составляет 7 %, что сравнимо с таковой для ИП.

В среднем у 70–85 % больных ВИЧ-инфекцией гепатотоксичность не сопровождается клинически выраженными симптомами, а уровень трансаминаз часто возвращается к норме на фоне продолжения приема ЛП, вызвавшего это повышение [25, 26]. Однако присоединение таких симптомов, как слабость, тошнота, рвота, желтуха может говорить о более выраженном поражении печени, которое в некоторых случаях может привести к тяжелым последствиям и даже летальному исходу.

Таким образом, возможности применения АРВ-ЛП, вопросы взаимозаменяемости у пациентов ВИЧ/СПИД, пациентов с ВИЧ-ассоциированными состояниями требуют разработки программ оценки как их эффективности, так и безопасности [27]. Дифференцированный подход к применению ЛП из группы АРВ-ЛП требует применения различных биомаркеров, которые позволяют повысить эффективность и безопасность фармако-

терапии [28, 29]. В настоящее время в качестве оптимальных клинико-лабораторных критериев можно отметить уровни активности АЛТ/АСТ. Отмечено, что при исходно нормальном или незначительно повышенном уровне активности АЛТ/АСТ (не более, чем в 2,5 раза от верхней границы нормы) возможно назначение основных классов антиретровирусных препаратов. При наличии более выраженного повышения уровней активности показателей АЛТ/АСТ необходимо проводить тщательный контроль показателей. В качестве препаратов первой линии с точки зрения безопасности, могут быть АРВ-ЛП класса ИП, а также ингибиторы интегразы.

## ВЫВОДЫ

При проведении АРВТ необходимо особое внимание уделять вопросам безопасности ЛП. Развитие НР может отражать класс-специфический эффект различных АРВ-ЛП. При оценке взаимозаменяемости АРВ-ЛП необходимо разрабатывать программы изучения эффективности, безопасности АРВТ, формировать критерии для пациентов, страдающих ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин летальности, уменьшения продолжительности и снижения качества жизни пациентов ВИЧ/СПИД.

ВИЧ/СПИД является независимым фактором риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, что требует особого подхода при проведении фармакотерапии.

ВИЧ-инфицированные лица с сопутствующей инфекцией хронического гепатита С подвергаются более высокому риску развития фиброза печени и печеночной недостаточности.

Обосновано, что в большинстве рекомендаций для пациентов с сочетанной патологией ВИЧ/гепатит С, необходимо в качестве приоритетного направления фармакотерапии рассматривать ЛП для лечения хронического гепатита С.

Наличие ВИЧ-ассоциированных заболеваний требует дифференцированного подхода к выбору АРВТ, с учетом взаимодействия ЛП, особенностей режима дозирования, критериев клинической эффективности и безопасности.

Доказано, что польза от АРВТ в краткосрочной и долгосрочной перспективе превы-

шает потенциальные риски, связанные с проявлениями токсичности и развитием НЛР.

Применение воспроизведенных АРВТ-ЛП в широкой клинической практике при проведении фармакотерапии пациентов, страдающих ВИЧ/СПИД, требует дальнейшей разработки критериев оценки взаимозаменяемости, клинической эффективности и безопасности АРВТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and classification of generic drugs across the world. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2015; 13(1): 5–11.
2. Bhatnagar P, Dhote V, Mahajan SC, Mishra PK, Mishra DK. Solid dispersion in pharmaceutical drug development: From basics to clinical applications. *Curr. Drug. Deliv.* 2014; 11(2): 155–171.
3. Breitenbach J. Melt extrusion can bring new benefits to HIV therapy. *Am. J. Drug. Deliv.* 2006; 4(2): 61–64.
4. Shah N. Amorphous solid dispersions: Theory and practice. London: Springer; 2014.
5. Zucman D, Camara S, Gravisse J, Dimi S, Vasse M, Goudjo A, Choquet M, Peytavin G. Generic antiretroviral drugs in developing countries: Friends or foes? *AIDS* 2014; 28(4): 607–609.
6. Чистяков ВВ. Некоторые особенности биоаналитической части изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; (3): 24–28.
7. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон „Об обращении лекарственных средств”». Доступно на: <http://kremlin.ru/acts/bank/39223>.
8. Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Etravirine as a switching option for patients with HIV RNA suppression: A review of recent trials. *AIDS Res. Treat.* 2014. doi: 10.1155/2014/636584.
9. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Васильев АН, Снегирева АА, Верстакова ОЛ. Оценка фармакологической безопасности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; (1): 10–13.
10. Глаголев СВ, Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН. Рекомендации по планированию и проведению аудита системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2016; (3): 5–13.
11. Newman A. *Pharmaceutical amorphous solid dispersions*. New Jersey: John Wiley and Sons; 2015.
12. Garren KW, Rahim S, Marsh K, Morris JB. Bioavailability of generic ritonavir and lopinavir/ritonavir tablet products in a dog model. *J. Pharm. Sci.* 2009; 99(2). doi:10.1002/jps.21712.
13. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C и др. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2008; 13(5): 655–661.

14. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgpathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2014; 4(6): 595–617.
15. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, и др. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2001; 167: 316–8.
16. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, и др. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23–31.
17. Flexner C. HIV protease inhibitors. *№ Engl J Med.* 1998; 338: 1281–1292.
18. Gisolf HE, Dreezen C, Danner SA, и др. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 1234–9.
19. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, и др. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182–9.
20. Lapadula G, Costarelli S, Castelli F. Risk of liver enzyme elevation during treatment with ritonavir-boostered protease inhibitors among HIV-monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients. Abstract book 14th European AIDS Conference 2013; PE11/6.
21. Petan JA, Undre N, First MR, Saito K, Ohara T, Iwabe O, Mimura H, Suzuki M, Kitamura S. Physicochemical properties of generic formulations of tacrolimus in Mexico. *Transplant. Proc.* 2008; 40(5): 1439–1442.
22. Вельц НЮ, Аляутдин РН, Казаков АС, Букатина ТМ, Дармостукова МА. Правила надлежащей лабораторной практики. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 28–32.
23. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, De Smedt G, Beets G, Peeters M, Vandermeulen K, Woodfall J, Richard MW. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2008;13 (5): 655–661.
24. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin. Inf. Dis.* 2004; 38: 55–64.
25. Rubio R, Serrano O, Carmena J. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir based regimens in real-life conditions. *HIV Med.* 2010; 11(9): 545–553.
26. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(1): 16–24.
27. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgpathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2014; 4(6): 595–617.
28. Katlama C, Clotet B, Mills A. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010; 15: 1045–1052.
29. Abrescia N, Abbraccio M, Figoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment naïve female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 763–765.

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

*Журавлева Марина Владимировна.* Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

*Прокофьев Алексей Борисович.* Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.  
*Сереброва Светлана Юрьевна.* Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

*Демченкова Елена Юрьевна.* Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2.

*Бердникова Надежда Георгиевна.* Доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД». Российская Федерация, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46.

*Подымова Анжелика Сергеевна.* Главный врач, канд. мед. наук.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Журавлева Марина Владимировна; elmed@yandex.ru



# CONTROL OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN HIV/AIDS ANTIRETROVIRAL TREATMENT WITH INTERCHANGEABLE MEDICINES

M. V. Zhuravleva<sup>1, 2</sup>, A. B. Prokofiev<sup>1</sup>, A. S. Podymova<sup>3</sup>,  
N. G. Berdnikova<sup>2</sup>, S. Yu. Serebrova<sup>1</sup>, E. Yu. Demchenkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health

of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> State Budgetary Institution of Sverdlovsk region

«Sverdlovsk Regional AIDS Prevention and Control Center»,

Yasnaya street 46, Ekaterinburg 620102, Russian Federation

**Abstract:** Review on assessment data of ADR, which must be monitored during antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS are presented. Questions of drug safety acquire particular importance in conducting pharmacotherapy of the most socially significant diseases, which include HIV/AIDS. Currently there is a sufficient number of generic drugs for antiretroviral therapy, which form the basis for affordable health care. The correlation of efficacy and safety of generic drugs, their interchangeability assessment require constant study of the antiretroviral drugs influence on various systems of the body. Particular attention should be given to the cardiovascular disorders and hepatotoxicity.

**Key words:** Adverse Drug Reaction (ADR); antiretroviral therapy (ARVT); generic drugs; interchangeability.

**For citation:** Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Podymova AS, Berdnikova NG, Serebrova SYu, Demchenkova EYu. Control of Adverse Drug Reactions in HIV/AIDS antiretroviral treatment with interchangeable medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 126–132.

## REFERENCES

1. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and classification of generic drugs across the world. *Appl. Health Econ. Health-Policy* 2015; 13(1): 5–11.
2. Bhatnagar P, Dhote V, Mahajan SC, Mishra PK, Mishra DK. Solid dispersion in pharmaceutical drug development: From basics to clinical applications. *Curr. Drug. Deliv.* 2014; 11(2): 155–171.
3. Breitenbach J. Melt extrusion can bring new benefits to HIV therapy. *Am. J. Drug. Deliv.* 2006; 4(2): 61–64.
4. Shah N. Amorphous solid dispersions: Theory and practice. London: Springer; 2014.
5. Zucman D, Camara S, Gravisse J, Dimi S, Vasse M, Goudjo A, Choquet M, Peytavin G. Generic antiretroviral drugs in developing countries: Friends or foes? *AIDS* 2014; 28(4): 607–609.
6. Chistyakov VV. Certain aspects of the bioanalytical part of drug bioequivalence studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (3): 24–28 (in Russian).
7. Federal Law 2014 Dec 12 № 429-FZ. Available from: <http://kremlin.ru/acts/bank/39223> (in Russian).
8. Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Etravirine as a switching option for patients with HIV RNA suppression: A review of recent trials. *AIDS Res. Treat.* 2014. doi: 10.1155/2014/636584.
9. Yengalycheva GN, Syubaev RD, Vasiliev AN, et al. Drug pharmacological safety evaluation in preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (1): 10–13 (in Russian).
10. Glagolev SV, Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; 3: 5–13 (in Russian).
11. Newman A. Pharmaceutical amorphous solid dispersions. New Jersey: John Wiley and Sons; 2015.
12. Garren KW, Rahim S, Marsh K, Morris JB. Bioavailability of generic ritonavir and lopinavir/ritonavir tablet products in a dog model. *J. Pharm. Sci.* 2009; 99(2). doi:10.1002/jps.21712.
13. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C и др. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2008; 13(5): 655–661.
14. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgapathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2014; 4(6): 595–617.
15. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2001; 167: 316–8.
16. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23–31.



17. Flexner C. HIV protease inhibitors. № Engl J Med. 1998; 338: 1281–1292.
18. Gisolf HE, Dreezen C, Danner SA, et al. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 1234–1239.
19. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002; 35: 182–9.
20. Lapadula G, Costarelli S, Castelli F. Risk of liver enzyme elevation during treatment with ritonavir-boosted protease inhibitors among HIV-monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients. Abstract book 14th European AIDS Conference 2013; PE11/6.
21. Petan JA, Undre N, First MR, Saito K, Ohara T, Iwabe O, Mimura H, Suzuki M, Kitamura S. Physicochemical properties of generic formulations of tacrolimus in Mexico. Transplant. Proc. 2008; 40(5): 1439–1442.
22. Velts NYu, Alyautdin RN, Kazakov AS, Bukatina TM, Darmostukova MA. The rules of good laboratory practice. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016;(1): 28–32 (in Russian).
23. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, De Smedt G, Beets G, Peeters M, Vandermeulen K, Woodfall J, Richard MW. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. Antivir. Ther. 2008;13 (5): 655–661.
24. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. Clin. Inf. Dis. 2004; 38: 55–64.
25. Rubio R, Serrano O, Carmena J. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir based regimens in real-life conditions. HIV Med. 2010; 11(9): 545–553.
26. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy. Curr Opin Infect Dis 2008; 21(1): 16–24.
27. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgapathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. Am. J. Pharm. Tech. Res. 2014; 4(6): 595–617.
28. Katlama C, Clotet B, Mills A. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the Duet-1 and Duet-2 trials. Antivir Ther 2010; 15: 1045–1052.
29. Abrescia N, Abbraccio M, Figoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment naïve female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 763–765.

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Zhuravleva MV.* Deputy director of the Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

*Prokofiev AB.* Director of the Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

*Serebrova SYu.* Chief Researcher of the Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

*Demchenkova EYu.* Senior Researcher of the Clinical Pharmacology Center. PhD.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

*Berdnikova NG.* Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy. PhD.

State Budgetary Institution of Sverdlovsk region «Sverdlovsk Regional AIDS Prevention and Control Center », Yasnaya street 46, Ekaterinburg 620102, Russian Federation.

*Podymova A. S.* Chief doctor. PhD.

## CONTACT E-MAIL

Marina. V. Zhuravleva, elmed@yandex.ru

## АНАЛИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности, сотрудниками Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 16 административных решения зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

### 1. Бупренорфин, бупренорфин + налоксон

**Сообщение о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении», «Нежелательные реакции», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» инструкции ЛС.**

*Бупренорфин; бупренорфин + налоксон* — агонист и антагонист опиоидных рецепторов, применяемые у пациентов с послеоперационным болевым синдромом (сильной и средней интенсивности), болевым синдромом, обусловленным травмами и ожогами, при проведении диагностических процедур.

#### FDA, США

##### **«Меры предосторожности при применении»**

При приеме бупренорфина, бупренорфина + налоксона более одного месяца зарегистрированы случаи развития недостаточности надпочечников, клинически проявляющаяся неспецифическими симптомами: тошнота, рвота, анорексия, усталость, слабость, головокружение, низкое кровяное давление. Необходимо провести тесты для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности. При подтверждении данного диагноза рекомендуется назначить пациентам кортикостероиды, прекратить прием бупренорфина; бупренорфина + налоксона.

##### **«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны нервной системы: серотониновый синдром (при совместном применении со серотонинергическими препаратами)
- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность надпочечников (при приеме опиоидов более одного месяца).

##### **«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»**

При совместном применении бупренорфина, бупренорфина + налоксона с серотонинергическими препаратами были зарегистрированы случаи развития серотонинового синдрома.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

### 2. Варениклин

**Риск развития психоневрологических нежелательных реакций.**

*Варениклин* — относится к фармакотерапевтической группе лекарственных веществ, используемых при никотиновой зависимости. Применяется в качестве средства против табакокурения у взрослых.

#### FDA, США

У пациентов, которые принимали варениклин, были зарегистрированы серьезные психоневрологические нежелательные реакции. Данные нежелательные реакции (НР) проявлялись сменой настроения (депрессия, маниакальный синдром), психозом, галлюцинациями, бредом, гомицидальными идеями, агрессией, возбуждением, тревогой и паникой, суицидальными идеями, попытками совершения самоубийства. Пациенты, которые отказывались от курения, испытывали синдром отмены никотина, в том числе подавленное настроение. Однако данные НР были также зарегистрированы у пациентов, которые продолжали курение во время лечения варениклином.

Психоневрологические НР наблюдались у пациентов с/без сопутствующих психических заболеваний, у некоторых пациентов было отмечено обострение их психических заболеваний. При совместном применении варениклина и алкоголя некоторые НР (агрессивное

поведение, направленное на самого себя или других) усугублялись. Пациентам рекомендуется прекратить прием варениклина и немедленно обратиться к врачу при развитии возбуждения, подавленного настроения, изменения поведения или мышления, суицидальных идей и поведения. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам консультировать пациентов и медицинский персонал о риске развития данных НР. При развитии данных НР врач должен оценить соотношение «польза/риск» приема варениклина, что может потребовать проведения дальнейшей терапии под более тщательным контролем состояния пациента, либо снижение дозы варениклина или отмену его приема. Необходимы постоянный мониторинг пациентов и поддерживающая терапия до устранения симптомов НР.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

### 3. Дилтиазем

**Взаимодействие с ивабрадином, статинами.**

*Дилтиазем* — блокатор «медленных» кальциевых каналов, применяемый у пациентов при артериальной гипертензии, для профилактики приступов стенокардии (в том числе, стенокардии Принцметала), профилактики приступов наджелудочковых аритмий (пароксизмальная тахикардия, мерцание или трепетание предсердий).

#### FDA, США

*Ивабрадин:* совместное применение дилтиазема и ивабрадина увеличивает действие ивабрадина, что может привести к нарушению проводимости и усилению брадикардии. Специалисты здравоохранения не рекомендуют одновременно использовать дилтиазем и ивабрадин.

*Статины:* дилтиазем является ингибитором СYP3A4, в связи с этим он может значительно увеличить АUC некоторых статинов. При совместном применении дилтиазема и статинов увеличивается риск развития миопатии и рабдомиолиза. Специалисты здравоохранения не рекомендуют одновременно использовать дилтиазем и статины, которые метаболизируются СYP3A4. Если дилтиазем применяют совместно со статинами, то необходимо уменьшить дозу как дилтиазема, так

и статинов, проводить мониторинг пациентов и следить за развитием симптомов мышечной токсичности.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

### 4. Дипептидилпептидазы-4 ингибиторы (ДПП-4)

**Сообщения о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкцию ЛС.**

*Дипептидилпептидазы-4 ингибиторы (ДПП-4)* — группа гипогликемических средств, применяемых при сахарном диабете 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, а также у взрослых пациентов в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.

#### 4.1. Алоглиптин

##### FDA, США

**«Меры предосторожности при применении»**

При приеме алоглиптина были выявлены случаи буллезного пемфигоида, требовавшие госпитализации. При его отмене и проведении соответствующей местной и системной иммуносупрессивной терапии состояние пациентов полностью восстанавливалось. Пациентам рекомендуется в случае возникновения пузырей или эрозий при приеме алоглиптина обращаться к лечащему врачу. При подозрении буллезного пемфигоида рекомендуется прекратить прием алоглиптина и обратиться к дерматологу для проведения диагностики и назначения соответствующего лечения.

**«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия тяжелой степени
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: буллезный пемфигоид.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

## 4.2. Ситаглиптин

### FDA, США

#### «Меры предосторожности при применении»

При приеме ситаглиптина были выявлены случаи буллезного пемфигоида, требовавшие госпитализации. При его отмене и проведении соответствующей местной и системной иммуносупрессивной терапии состояние пациентов полностью восстанавливалось. Пациентам рекомендуется в случае возникновения пузырей или эрозий при приеме ситаглиптина обращаться к лечащему врачу. При подозрении буллезного пемфигоида рекомендуется прекратить прием ситаглиптина и обратиться к дерматологу для проведения диагностики и назначения соответствующего лечения.

#### «Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: буллезный пемфигоид.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, январь 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

## 4.3. Алоглиптин, линаглиптин, линаглиптин + метформин, линаглиптин + эмпаглифлозин, саксаглиптин, саксаглиптин + метформин, ситаглиптин, ситаглиптин + метформин

### Health Canada, Канада

#### «Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгии (сильной боли в суставах).

#### Описание НР

Регуляторный орган Канады получил 10 сообщений из Канады и 20 международных сообщений, связанных с риском развития сильной боли в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин). Было отмечено, что в 17 случаях сильная боль в суставах развивалась в течение первых 30 дней приема ингибиторов ДПП-4. Состояние пациентов улучшилось (прошла боль в суставах) при отмене ингибиторов ДПП-4. Также специалисты здравоохранения выделяют факторы риска, которые могут способствовать развитию дан-

ной НР: подагра, предшествующий ревматоидный артрит, болезнь Крона, ожирение.

В регуляторном органе США (FDA) известны 33 случая развития сильной боли в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4.

**Источник:** *Summary Safety Review, Health Canada, апрель 2017 года*, [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_index-eng.php)

## 4.4. Алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин

### Health Canada, Канада

#### «Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны сердца: сердечная недостаточность.

**Источник:** *Summary Safety Review, Health Canada, июнь 2017 года*, [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_index-eng.php)

## 5. Золедроновая кислота

### Риск остеонекроза.

*Золедроновая кислота* — лекарственный препарат, относящейся к группе ингибиторов костной резорбции, бифосфонат. Показания к применению: метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественная миелома, в том числе, для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга; Гиперкальциемия (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция  $\geq 12$  мг/дл или 3 ммоль/л), обусловленная злокачественными опухолями.

### FDA, США

#### «Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: остеонекроз (челюсти, тазобедренного сустава, бедренной кости, наружного слухового канала) у пациентов с онкологическими заболеваниями.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, февраль 2017 год* (<http://www.fda.gov>)



## 6. Калия хлорид

**Дополнение сведениями раздела «Нежелательные реакции» инструкции ЛС.**

*Калия хлорид* — препарат калия, применяемый у пациентов с гипокалиемией различного генеза; при аритмии, обусловленной гипокалиемией.

### FDA, США

#### **«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны иммунной системы: сыпь, ангионевротический отек;
- Нарушения со стороны сердца: асистолия;
- Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: диспноэ.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, январь 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

## 7. Лоперамид

**Сообщение о внесении изменений в разделы «Противопоказания для применения», «Меры предосторожности при применении», «Нежелательные реакции» инструкции ЛС.**

*Лоперамид* (акт. в-во: лоперамида гидрохлорид) — агонист периферических мю-опиоидных рецепторов, противодиарейное средство, применяемое в клинической практике при симптоматической терапии острой и хронической диарее различного генеза (аллергического, эмоционального, лекарственного, лучевого; при изменении режима питания и качественного состава пищи, при нарушении метаболизма и всасывания; как вспомогательное средство при диарее инфекционного генеза) и для регуляции стула у пациентов с илеостомой.

### FDA, США

#### **«Противопоказания»**

Противопоказан детям до 2 лет (США) (до 6 лет в России), в связи с риском развития остановки дыхания и серьезных осложнений со стороны сердца.

#### **«Меры предосторожности при применении»**

##### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов возможны колебания интервала QT. Следует прекратить при-

ем лоперамида пожилым пациентам, принимающих препараты, которые могут привести к удлинению интервала QT (например, IA и III класс антиаритмических препаратов), а также пациентам при наличии факторов риска развития желудочковой тахикардией типа «пируэт».

##### *Дети*

Лоперамид противопоказан детям до 2 лет, в связи с риском развития остановки дыхания и серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. У детей в возрасте до 2-х лет были зарегистрированы пострегистрационные случаи развития следующих НР: остановка сердца, синкопе, угнетение дыхания. Пациенты детского возраста, в отличие от взрослых, более подвержены развитию НР со стороны ЦНС таких как, изменение психического состояния, сонливость, угнетение дыхания. Также было сообщено о риске развития паралитической кишечной непроходимости, связанной с вздутием живота. В большинстве случаев данная НР регистрировалась при острой дизентерии, передозировке лоперамидом и у детей в возрасте до 2-х лет.

Безопасность и эффективность применения лоперамида у детей с хронической диареей не установлены.

#### *Риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы*

При применении у взрослых пациентов дозы лоперамида, превышавшей рекомендованную суточную дозу, были зарегистрированы нежелательные реакции со стороны сердца: удлинение интервала QT/QTc, желудочковая тахикардия типа «пируэт», другие желудочковые аритмии, остановка сердца. Случаи синкопе и желудочковой тахикардии были также зарегистрированы у взрослых пациентов, получавших рекомендованную, согласно инструкции, дозу лоперамида. Кроме того, сообщалось о случаях остановки сердца, обморока, угнетения дыхания у педиатрических пациентов в возрасте до 2-х лет.

#### **«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковые аритмии, остановка сердца

- Нарушения со стороны обмена веществ и питания: дегидратация.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год*  
(<http://www.fda.gov>)

## 8. Линкомицин

**Внесение изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

*Линкомицин* (акт. в-во: линкомицина гидрохлорид) — антибиотик-линкозамид, применяемый в клинической практике для терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к линкомицину микроорганизмами (прежде всего, стафилококками и стрептококками, особенно микроорганизмами, устойчивыми к пенициллинам), а также при аллергии к пенициллинам): сепсис, подострый септический эндокардит, хроническая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, отит, остеомиелит (острый и хронический), гнойный артрит, послеоперационные гнойные осложнения, раневая инфекция, а также для местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи.

### FDA, США

#### **«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость
- Нарушения со стороны сердца: остановка сердечно-легочной деятельности
- Нарушения со стороны сосудов: гипотония, тромбофлебит
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд
- Общие расстройства и нарушения в месте введения: уплотнение, боль, раздражение, стерильный абсцесс в месте инъекции.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год*  
(<http://www.fda.gov>)

## 9. Маравирок

**Дополнение раздела «Противопоказания для применения» инструкции ЛС. Безопасность применения маравирока у детей в возрасте от двух до восемна-**

**дцати лет (данные открытого клинического исследования).**

*Маравирок* — противовирусное (ВИЧ) средство для терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших или получавших антиретровирусную терапию, инфицированных ВИЧ-1 с тропизмом только к CCR5-ко-рецептору в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

### FDA, США

#### **«Противопоказания»**

Противопоказано совместное применение маравирока с мощными ингибиторами изофермента CYP3A пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

#### **«Возможные нежелательные реакции при применении»**

*Данные клинического исследования в возрастной группе от 2-х до 18 лет*

Опубликованы результаты открытого клинического исследования A4001031 безопасности применения маравирока у детей в возрасте от 2-х до 18 лет. Выборка включала 103 пациента с CCR5-тропной ВИЧ-1-инфекцией в возрасте от 2 до 18 лет и весом не менее 10 кг, получавших маравирок два раза в день в сочетании с оптимизированной базовой терапией. При расчете дозы маравирока учитывались площадь поверхности тела пациента, наличие и/или отсутствие сопутствующего приема сильнодействующих ингибиторов CYP3A и/или их индукторов. Средняя продолжительность терапии маравирока составила 131 неделю (72 % пациентов получили лечение в течение 48 недель, 62 % пациента из них получали лечение в течение 96 недель).

У 103 пациентов, которые принимали участие в клиническом исследовании, через 96 недель профиль безопасности был схож с профилем безопасности взрослых. Наиболее частыми побочными реакциями были: рвота (12 %), боль в животе (4 %), диарея (4 %), тошнота (4 %), головокружение (3 %). Три пациента (3 %) были исключены из клинического исследования из-за неблагоприятных событий.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год*  
(<http://www.fda.gov>)

## 10. Питавастатин

**Дополнение раздела «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

*Питавастатин* (акт. в-во: питавастаин кальция) — гиполипидемический препарат — ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Применяется при первичной гиперхолестеринемии, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемиию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона) или смешанную гиперхолестеринемиию (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемиию (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

### FDA, США

**«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны нервной системы: судороги, периферическая нейропатия
- Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом
- Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: эректильная дисфункция.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

## 11. Соматропин

**Сообщение о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

*Соматропин* — соматотропный гормон, применяемый в клинической практике у детей при нарушении процесса роста вследствие недостаточности секреции гормона роста, при синдроме Шерешевского–Тернера, хронической почечной недостаточности у детей, сопровождающейся задержкой роста, остеопорозе, синдромах иммунодефицита, которые сопровождаются потерей массы тела. У взрослых — в качестве заместительной тера-

пии при подтвержденном выраженном врожденном или приобретенном дефиците гормона роста.

### FDA, США

**«Меры предосторожности при применении»**

При подкожном введении соматропина в течение длительного периода возможно развитие липоатрофии. Специалисты здравоохранения рекомендуют массажировать круговыми движениями место инъекций, чтобы избежать развития липоатрофии.

**«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, ангионевротический отек.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

## 12. Тапентадол

**Сообщение о дополнении информацией разделов «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

*Тапентадол* — анальгезирующее наркотическое средство, применяемое у пациентов при хроническом болевом синдроме средней и высокой степени тяжести, требующем назначения опиоидных анальгетиков.

### FDA, США

**«Меры предосторожности при применении»**

*Недостаточность надпочечников*

При приеме тапентадола более одного месяца зарегистрированы случаи развития недостаточности надпочечников. Недостаточность надпочечников может включать неспецифические симптомы: тошнота, рвота, анорексия, усталость, слабость, головокружение, низкое кровяное давление. При этом необходимо незамедлительно провести диагностические тесты для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности. При подтверждении диагноза необходимо начать лечение кортикостероидами, прекратить прием тапентадола.

### *Тяжелая гипотензия*

Прием тапентадола может привести к развитию тяжелой гипотензии, включая отростатическую гипотензию и обмороки.

#### **«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность надпочечников (при приеме опиоидов более одного месяца).

- Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: андрогенный дефицит (при хроническом употреблении опиоидов).

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

## **13. Фентанил**

**Сообщение о внесении изменений в разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

*Фентанил (трансдермальная терапевтическая система)* — анальгезирующее наркотическое средство, применяемое для купирования хронического болевого синдрома сильной степени выраженности.

### **FDA, США**

#### **«Противопоказания»**

- Пациенты с дыхательной недостаточностью;
- Пациенты с острой или тяжелой бронхиальной астмой без контроля врача и при отсутствии необходимого реанимационного оборудования.

#### **«Меры предосторожности при применении»**

##### *Серотониновый синдром*

При совместном применении фентанила с серотонинергическими препаратами были зарегистрированы случаи развития серотонинового синдрома. Данная НР может развиваться при приеме рекомендуемых доз. Симптомы

мы серотонинового синдрома проявляются нарушениями психического состояния пациентов (возбуждение, галлюцинации, кома), расстройствами вегетативной нервной системы (тахикардия, гипертермия, изменения кровяного давления), нервно-мышечными расстройствами (гиперрефлексия, нарушение координации, ригидность), расстройствами желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея). Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам прекратить прием фентанила при развитии данных симптомов.

##### *Недостаточность надпочечников*

При приеме фентанила более одного месяца зарегистрированы случаи развития недостаточности надпочечников. Недостаточность надпочечников может включать неспецифические симптомы: тошнота, рвота, усталость, слабость, головокружение, низкое кровяное давление. При этом необходимо незамедлительно провести диагностические тесты для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности. При подтверждении диагноза необходимо начать лечение кортикостероидами, прекратить прием фентанила.

##### *Тяжелая гипотензия*

У пациентов с первично-сосудистым шокком при приеме фентанила может возникнуть вазодилатация, которая может привести к снижению сердечного выброса и кровяного давления.

#### **«Возможные нежелательные реакции при применении»**

- Нарушения со стороны нервной системы: серотониновый синдром;
- Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: андрогенный дефицит (при хроническом употреблении опиоидов);
- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность надпочечников.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

*Букатина Т. М., Пастернак Е. Ю., Романов Б. К., Аляутдин Р. Н., Лепяхин В. К., Казаков А. С., Затолочина К. Э., Снегирева И. И., Дармостукова М. А., Журавлева Е. О., Романова Т. В., Вельц Н. Ю., Максимов М. Л., Каперко Д. А., Кутехова Г. В.*



## ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

 Первичное

 Дополнительная информация к сообщению  
№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* _____ Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Вес _____ кг							
Возраст _____ Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____ недель							
Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____							
Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция						Дата начала НР	
<b>Описание реакции*</b> (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Критерии серьезности НР:	
						<input type="checkbox"/> Смерть	
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни	
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление	
						<input type="checkbox"/> Инвалидность	
Дата разрешения НР _____						<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии	
						<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие	
						<input type="checkbox"/> Не применимо	
Предпринятые меры							
<input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС							
<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)							
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия							
Исход							
<input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояние <input type="checkbox"/> Состояние без изменений							
<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____							
<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо							
Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да    Результат _____ <input type="checkbox"/> Не применимо							
<b>Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)</b>							
	<b>Наименование ЛС (торговое)</b>	<b>Производитель</b>	<b>Номер серии</b>	<b>Доза, путь введения</b>	<b>Дата начала терапии</b>	<b>Дата окончания терапии</b>	<b>Показание</b>
1							
2							
3							
4							
5							
<b>Данные сообщаемого лица</b>							
<input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной							
<b>Контактный телефон/e-mail:*</b> _____							
Ф.И.О. _____							
Должность и место работы _____							
Дата сообщения _____							

\* Поле обязательно к заполнению.

### Примечание:

1. Распечатанное и полностью заполненное извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства следует отправить по адресу: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
2. Другим способом отправки извещения является отправка в электронной форме по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.
3. Для медицинских и фармацевтических организаций — рекомендуемым способом отправки является представление этой информации в Автоматизированную информационную систему «Фармаконадзор»: <http://npr.roszdravnadzor.ru>. Для получения доступа к АИС «Фармаконадзор» необходимо направить на адрес pharm@roszdravnadzor.ru сведения по следующей форме для получения на указанный E-mail пароля и логина:

Сведения необходимые для получения персонифицированного доступа к системе АИС «Нежелательные побочные реакции»

Название организации	Ф.И.О. руководителя организации	Юридический адрес	Почтовый адрес	ИНН	ОГРН	ФИО уполномоченного по фармаконадзору	Должность	Телефон	E-mail

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ, НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» является рецензируемым научно-практическим журналом, в котором публикуются оригинальные научные и обзорные статьи, посвященные актуальным и значимым проблемам клинической фармакологии — вопросам безопасности лекарственных средств для медицинского применения. Решение о возможности публикации статьи в журнале принимается главным редактором (заместителем главного редактора) с учетом мнения рецензентов и членов редакционной коллегии. Если рецензии положительны, но содержат замечания и пожелания, редакция направляет их автору для доработки. После доработки или аргументированного ответа по всем пунктам замечаний и предложений, при отсутствии возражений со стороны членов редакционной коллегии решение о публикации статьи принимается главным редактором (заместителем главного редактора). В случае отклонения статьи редакция направляет автору рецензию либо письмо редактора. В случае обнаружения рекламных материалов или скрытой рекламы статья не будет опубликована. Редакция не вступает в дискуссию с авторами отклоненных статей. Рукописи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право изменять принятые работы без существенного изменения их смысла.

При подготовке статьи авторам следует руководствоваться требованиями к рецензируемым научным изданиям, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 25.07.2014 № 793 (в ред. от 03.06.2015) и положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (5-я редакция) — так называемым Ванкуверским стилем (<http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouver.pdf>; <http://www.m-vesti.ru/rules/vancouver.html>).

Статьи представляют в виде бумажной версии (в 1 экземпляре) и электронной версии, полностью идентичной распечатанному на бумаге экземпляру. Каждая статья должна иметь направление от учреждения, в котором она выполнена. Печатный вариант статьи и

сопроводительные документы следует направлять по адресу: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, на имя главного редактора (генерального директора Учреждения).

Электронную версию необходимо представлять в одном из форматов MS Word (\*.doc, \*.docx или \*.rtf) по электронной почте на адрес [Alyautdin@expmed.ru](mailto:Alyautdin@expmed.ru) или на съемных носителях (CD-диски). При оформлении статьи используется шрифт Times New Roman, размер 14, межстрочный интервал — 1,5 строки. Текст должен располагаться на одной стороне листа, устанавливаются поля следующего размера: верхнее и нижнее — 2 см, слева — 3 см, справа — 1,5 см. Статьи должны быть тщательно выверены и отредактированы. Авторы несут полную ответственность за безупречное языковое оформление текста, особенно за правильную научную терминологию. Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами. Указываются полностью фамилия, имя и отчество, место работы, телефон, почтовый и электронный адреса автора, с которым редакция будет вести переписку.

К статье должно быть приложено резюме на русском языке, объемом 150–250 слов, отражающее основное содержание работы, с указанием названия статьи, фамилий всех авторов, *ключевых слов и словосочетаний* к статье (от 4 до 10). Ключевые слова должны отражать содержание статьи и быть написаны через точку с запятой, что облегчает классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Резюме является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Необходимо помнить, что информация, чтобы попасть в зарубежную базу данных, должна быть понятна и интересна в первую очередь зарубежному медицинскому сообществу, которое, не зная русского языка, могло бы без обращения к полному тексту получить наиболее полное представление о тематике и уровне публикуемых исследований российских ученых. Поэтому резюме должно быть ин-

формативным (не содержать общих слов), содержательным (отражать основное содержание статьи), структурированным (следовать логике описания результатов в статье).

На первой странице указываются: шифр УДК, название статьи, фамилии, имена и отчества и должности авторов (полностью), полное название учреждения в котором выполнена работа с полным почтовым адресом. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5 слов); на английском языке следует дополнительно представить: название статьи, фамилии, инициалы и должности авторов, название и адрес учреждения в котором выполнена работа, резюме статьи, ключевые слова, и отдельным блоком список литературы в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы. Фамилии авторов рекомендуются транслитерировать по системе BGN (<http://www.translit.ru>).

Описание результатов оригинальных научных исследований должно быть структурировано по разделам: обоснование актуальности и новизны, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все обозначения, сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны соответствовать разделу «Обозначения и сокращения» журнала, либо должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными изданиями в открытых источниках.

В конце статьи, после списков литературы, необходимо представить сведения об авторах: название учреждения (полностью) в котором выполнена работа, фамилия, имя, отчество, место работы, должность, номер телефона и адрес электронной почты авторов. Указать также фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес, телефон, адрес электронной почты. Редакция не несет ответственности за искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

**Таблицы** помещают в конце статьи, каждая на отдельной странице. Таблицы должны иметь номер и заголовок. Номер таблицы ставится слева от заголовка. Таблицы необходимо формировать, используя опцию Word «таблица» без абзаца в графе. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте статьи необходимо привести ссылку на таблицу. Пустых ячеек в таблице не допускается; в случае отсутствия данных следует указывать НД (нет данных). **Графики** необходимо представлять в программе Microsoft Excel с цифровыми данными. Каждый график в отдельном файле. **Математические формулы и уравнения** следует выделять из текста в отдельную строку. Выше и ниже каждой формулы и уравнения должно быть оставлено не менее одной свободной строки. **Рисунки и фотографии** должны быть содержательными. Они могут быть черно-белыми и цветными. Количество обозначений на рисунке или фотографии необходимо свести к минимуму, все объяснения следует давать в подрисуночной подписи. Электронные варианты рисунков и фотографий должны быть размером не менее чем 9–12 см, 300 точек на дюйм, формат tif, цветовая платформа CMYK. Обязательно наличие распечатки рисунка, представленного в электронном виде. Необходимо, чтобы все таблицы/рисунки, приложенные к тексту статьи, были упомянуты в тексте. **Сокращения слов и аббревиатуры** допускаются по тексту статьи, если первоначально приведено полное название. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ. Статью может сопровождать **словарь терминов** (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении); словарь размещается в конце статьи перед списком литературы.

**Цитаты**, приводимые в статьях, должны быть выверены и на полях подписаны автором. В сноске обязательно должно быть указание на источник (его наименование, издание, год, том или выпуск, страница). **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в порядке их цитирования. Редакция оставляет



за собой право выборочно проверять соответствие ссылок цитируемым сведениям. В случае обнаружения ложного цитирования статья не публикуется. В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования.

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Эти правила используются Национальной медицинской библиотекой США (National Library of Medicine США, NLM; <https://www.nlm.nih.gov>).

Библиографическое описание книги: автор(ы), точка, название, точка, город (место издания), двоеточие, название издательства, точка с запятой, год издания. Если ссылка дается на главу книги: автор(ы); название главы; после точки ставится «В кн.:» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы), точка, название статьи, точка, название журнала, год, точка с запятой; номер тома издания, в скобках номер журнала, двоеточие, цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все авторы, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.». Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «eds.» или «ed.», если редактор один. ФИО авторов оформляется прямым шрифтом.

Для учета требований таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно,

должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому список литературы должен быть представлен в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные — в романском алфавите), как было принято ранее (**ЛИТЕРАТУРА**); и отдельным блоком тот же список литературы (**REFERENCES**) — в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке на романском алфавите. Фамилии авторов публикаций, на которые делаются ссылки (если они не транслитерированы) рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.net>. В переводе заглавий статей на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам. Романский текст русскоязычных источников должен иметь следующую структуру: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в круглых скобках (in Russian).

Предоставление статьи в редакцию для публикации подразумевает, что автор(ы) передает(ют) журналу право на издание представленных материалов, гарантирует(ют) оригинальность представленных материалов (они не должны быть переданы в другое издание) согласие автора(ов) с данными правилами.