

ISSN 2312-7821 (Print)
ISSN 2619-1164 (Online)

Том 6, № 3
Volume 6, No. 3
2018

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal
Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation



«Безопасность и риск фармакотерапии» —
рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 2013 году.
Выходит 4 раза в год.

Подписной индекс издания:
в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической
информации» — 57940

С любого номера в региональных агентствах подписки:
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57940

По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Ф57940

Редакция журнала не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов.

Авторские экземпляры не предусмотрены.

С текстом журнала и с правилами для авторов
можно ознакомиться на сайте журнала:
www.risksafety.ru

С подробным изложением пунктов
«Единых требований к рукописям, представляемым
в биомедицинские журналы», разработанным
Международным комитетом редакторов
медицинских журналов, в частности этических
вопросов, можно ознакомиться на сайте
www.ICMJE.org

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

«Безопасность и риск фармакотерапии» — это рецензируемый научно-практический журнал, который ориентирован на специалистов в сфере безопасности лекарственных средств для медицинского применения: клинических фармакологов, специалистов экспертных учреждений, уполномоченных по фармаконадзору фармацевтических организаций, а также сотрудников центров доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов, работников регуляторных и контрольно-надзорных органов в сфере обращения лекарственных средств, сотрудников научно-исследовательских институтов, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических вузов, врачей и провизоров в России и за рубежом.

Первый выпуск журнала «Безопасность лекарств» был осуществлен сотрудниками кафедры общей и клинической фармакологии УДН в 1994 году, в 2006–2012 годах журнал носил название «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Отличительной особенностью издания на протяжении нескольких десятилетий является то, что этот журнал является единственным в России и в государствах — членах ЕАЭС периодическим изданием, посвященным одному из бурно развивающихся разделов клинической фармакологии — фармаконадзору (выявление, оценка и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных средств).

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ЖУРНАЛА:

- Редакторская колонка
- Обзоры
- Оригинальные статьи
- Актуальная информация
- Разное

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Лепахин Владимир Константинович,
д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН,
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук,
доцент, ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

Дармостукова Мария Андреевна,
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук,
профессор, ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

РЕДАКТОР:

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент,
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

Затолочина Карина Эдуардовна, канд. мед. наук,
РУДН, Москва, Россия

Казаков Александр Сергеевич, канд. мед. наук,
ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук,
доцент, ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» Казань, Россия

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук,
профессор, ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

Пастернак Евгения Юрьевна, канд. мед. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

Халин Игорь Владимирович, PhD, Университет
Людвиги Максимилиана, Мюнхен, ФРГ

Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук,
профессор, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», Казань,
Россия

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук,
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва,
Россия

Морохина Светлана Львовна, канд. фарм. наук,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
Москва, Россия

Коробов Николай Васильевич, канд. мед. наук,
ФБУ «ГИЛСНП», Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Астахова Алла Васильевна, канд. мед. наук,
доцент, РУДН, Москва, Россия

Исмаил Нафиза Мухаммад, профессор, IMU,
Куала-Лумпур, Малайзия

Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук,
University of Bristol, Бристоль, Великобритания

Муравьев Юрий Владимирович, д-р мед. наук,
профессор, ФГБУ «НИИР им. В. А. Насоновой»,
Москва, Россия

Немировский Александр Юрьевич, канд. мед. наук,
UCLA, Лос-Анджелес, США

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук,
ст. науч. сотр., ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

Стен Олссон, MB, ChB, FRCP (Lond), FRACP, UMS,
Уппсала, Швеция

Айвор Ральф Эдвардс, UMC, Уппсала, Швеция

Сеткина Светлана Борисовна, канд. фарм. наук,
«ЦЭИЗ», Минск, Республика Беларусь

Спасов Александр Алексеевич, д-р мед. наук, про-
фессор, академик РАН, ВГМУ, Волгоград, Россия

Ястребова Надежда, канд. фарм. наук, UMC,
Уппсала, Швеция

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

«Safety and Risk of Pharmacotherapy» is a peer-reviewed scientific and practical journal aimed at specialists in the field of drug safety — clinical pharmacologists, specialists of expert institutions, pharmacovigilance commissioners of pharmaceutical organizations, as well researchers of preclinical and clinical trial centers, employees of regulatory and supervisory bodies in the sphere of medicinal products circulation, research institutes, teachers and students of medical and pharmaceutical universities, doctors and pharmacists in Russia and abroad.

The first issue of the journal «Safety of medicines» was carried out by the teaching staff of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Friendship University of Peoples in 1994, in 2006–2012 the journal was called «Safety of medicines and pharmacovigilance». A distinctive feature of the publication for several decades is that this journal in Russia and EEC states devoted to the important parts of of clinical pharmacology — drugs safety and pharmacovigilance (detection, assessment and prevention of undesirable consequences of the use of medicines).

SECTIONS:

- Editorial
- Reviews
- Original articles
- Relevant information
- Other

EDITOR-IN-CHIEF:

Lepakhin Vladimir K., MD, PhS, Dsc, Professor, academician of the RAS, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF:

Romanov Boris K., MD, DSc (Med), FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

EXECUTIVE EDITOR:

Darmostukova Maria A., FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

SCIENTIFIC EDITOR:

Alyautdin Renad N., MD, PhS, Dsc, Professor, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

EDITOR:

Velts Natalia Y., PhD, Associate Professor, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Bukatina Tatyana M., PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

Zatolochina Karina E., PhD, EIHE «PFUR», Moscow, Russia

Kazakov Alexander S., PhD, EIHE «PFUR», Moscow, Russia

Maksimov Maxim L., MD, DSc (Med), Associate Professor, GAUZ «Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», Kazan, Russia

Merkulov Vadim A., MD, PhS, Dsc, Professor, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

Pasternak Eugenia Y., PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

Snegireva Irina I., PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

Khalin Igor V., PhD, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany

Ziganshin Airat U., MD, PhS, Dsc, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Pereverzev Anton P., PhD, FSBI «Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov», Moscow, Russia

Morokhina Svetlana L., PhD, FSBI «The First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov», Moscow, Russia

Korobov Nikolai V., PhD, scientific secretary of the FSI «The State Institute of Medicines and Good Practices», Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Astakhova Alla V., PhD, Associate Professor, «PFUR», Moscow, Russia

Ismail Nafiza Muhammad, Professor of International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia

Kasparov Sergey A., MD, PhS, Dsc, Professor, the University of Bristol, Bristol, United Kingdom

Muraviev Yuri V., MD, PhS, Dsc, Professor, FSBI «NIIR named after V. A. Nasonova», Moscow, Russia

Nemirovsky Alexander Y., PhD, UCLA, Los Angeles, USA

Olefir Yuri V., MD, Dsc, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

Sten Olsson, MB, ChB, FRCP (Lond), FRACP, UMC, Uppsala, Sweden

Ivor Ralph Edwards, UMC, Uppsala, Sweden

Setkina Svetlana B., PhD, the Republican Unitary Enterprise «Center for Expertise and Testing in Health Care», Minsk, Republic of Belarus

Spasov Alexander A., MD, Dsc, Professor, Academician of the RAS, Honored Scientist of Russia, VSMU, Volgograd, Russia

Yastrebova Nadezhda, PhD, UMC, Uppsala, Sweden



ISSN 2312-7821

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 6, №3
Июль — сентябрь 2018

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

Редакторская колонка 101

Оригинальные статьи

Рея-подобный синдром у ребенка 3 лет

С. С. Постников, С. В. Михайлова, Г. П. Брюсов, М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская, А. Е. Ермилин 103

Современные аспекты вакцинации против вируса папилломы человека

О. С. Аляутдина, М. А. Дармостукова 111

Миопатии, вызванные взаимодействием колхицина и статинов

А. С. Казаков, М. А. Дармостукова, Т. М. Букатина, И. И. Снегирева, В. К. Лепехин, К. Э. Затолочина 118

К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов

*Н. Ю. Вельц, Т. М. Букатина, Е. О. Журавлева, Г. В. Кутехова, М. А. Дармостукова,
Ю. В. Олефир, Б. К. Романов, С. В. Глаголев, В. А. Поливанов* 123

Актуальная информация

Постмаркетинговые исследования безопасности лекарственных средств:
анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов

*Е. В. Шубникова, Т. М. Букатина, Д. А. Каперко, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева, Г. В. Кутехова* 130

Разное

Форма извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта
лекарственного препарата 138

Правила для авторов 140

Учредитель

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

Издатель

ООО «Ваше Цифровое Издательство»

ISSN

2312-7821

Периодичность

4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-54707 от 17.07.2013

Адрес редакции

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

Тел.

+7 (495) 625-43-48, доб. 61-85

E-mail

birf@expmed.ru

Онлайн-версия журнала

www.risksafety.ru

Подписано в печать

21.08.2018

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2018



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 6, No. 3

July — september 2018

Editorial101

Original Articles

Reye-like Syndrome in Three-year-old Child

S. S. Postnikov, S. V. Mikhaylova, G. P. Bryusov, M. N. Kostyleva, A. N. Gratsianskaya, A. Ye. Yermilin103

Modern Aspects of Human Papillomavirus Vaccination

O. S. Alyautdina, M. A. Darmostukova111

Myopathy Caused by the Interaction of Colchicine and Statins

A. S. Kazakov, M. A. Darmostukova, T. M. Bukatina, I. I. Snegireva, V. K. Lepakhin, K. E. Zatolochina118

On the Issue of Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

N. Yu. Velts, T. M. Bukatina, E. O. Zhuravleva, G. V. Kutekhova, M. A. Darmostukova, Yu. V. Olefir, B. K. Romanov, S. V. Glagolev, V. A. Polivanov123

Relevant information

Post-marketing Drug Safety Research: Analysis of Recommendations of Foreign Regulators

E. V. Shubnikova, T. M. Bukatina, D. A. Kaperko, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova, A. S. Kazakov, I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva, G. V. Kutekhova130

Other

Adverse Drug Reaction Reporting Form138

Information for Authors140

Founder

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

Publisher

«Your Digital Publishing» LLC

ISSN

2312-7821

Publication Frequency

Quarterly

Mass media registration certificate

PI № FS77-54707 dated 17 July 2013

Address

8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051

Tel.

+7 (495) 625-43-48, ext. 61-85

E-mail

birf@expmed.ru

On-line version of the journal

www.risksafety.ru

Passed for printing

21 August 2018

© FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, 2018

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Основа системы фармаконадзора — это сообщения о случаях побочного действия или неэффективности лекарственных средств (ICSR). Для оценки состояния этой системы ВОЗ использует следующий относительный показатель: количество ICSR, ежегодно поступающих в национальный центр (в России это Росздравнадзор), на каждые 100 млн населения. Рекомендации ВОЗ следующие: минимальное значение — не менее 100 ICSR/млн/год, нормальное — не менее 300 ICSR/млн/год. Минимальное значение этого показателя было впервые достигнуто в России в 2013 г. (118 ICSR/млн/год), максимальное — в 2016 г. (188 ICSR/млн/год). Значение этого показателя в 2015, 2017 и 2018 гг. составило 160 ICSR/млн/год (экстраполяция за январь — июль 2018 г.). Таким образом, состояние российской системы фармаконадзора может быть охарактеризовано как «стабильное, на уровне, минимально достаточном для принятия обоснованных решений в сфере безопасности зарегистрированных лекарственных средств для медицинского применения».

Можно ли повысить значение этого показателя до уровня нормального и далее — до уровня «государств с хорошо развитой системой фармаконадзора» (более 600 ICSR/млн/год)? Для ответа на этот вопрос нужно понять — есть ли резервы у сложившейся почти 10 лет назад российской системы?

По состоянию на июль 2018 г. в качестве отправителей ICSR в России было зарегистрировано 7070 субъектов, в том числе: 6105 «пользователей» (обычно это врачи), 920 «фармацевтических компаний», 32 «региональных центра» (обычно это Региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств — РЦМБЛС и территориальные учреждения Росздравнадзора), 8 сотрудников «Информационно-методического центра по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» и 5 администраторов.

Следует отметить, что часть регистрационных записей уже устарела либо внесена неверно, часть отправителей зарегистрирована одновременно в нескольких организациях (это аутсорсинг или следы трудовой биографии специалиста). Примерно на 50 % фармацевтических организаций зарегистрировано сразу несколько отправителей (это может быть и 2, и 6, и даже 11 уполномоченных специалистов), некоторые из которых последовательно или одновременно зарегистрированы и от других фармацевтических компаний.

С учетом всех этих обстоятельств «общий пул репортеров» можно определить примерно в 5000 человек, из которых к «активно работающим» (отправляющим как минимум одно ICSR в год) может быть отнесено примерно лишь 1000 человек, многие из которых давно и хорошо знакомы (лично или заочно) с членами редакционной коллегии нашего журнала. Как правило, особенно активные репортеры являются еще и активными участниками других процессов, связанных с фармаконадзором (конференции, обучающие семинары, общение по переписке и др.). Наиболее активные репортеры стабильно (по нескольку лет) работают на максимальном уровне своих возможностей. Именно они формируют относительное большинство ICSR в рамках всей поступающей к ним информации и в рамках своих временных ресурсов. И именно их работа определяет наблюдаемый стабильный уровень количества поступающих ICSR.

Проведенный в июле–августе этого года редакционный опрос РЦМБЛС показал, что размещенная на веб-сайте Росздравнадзора информация о них устарела и требует корректировки. По состоянию на 10 августа 2018 г. у 22 из 61 РЦМБЛС указаны неправильные адреса электронной почты (либо эти центры уже не функционируют, как в Новосибирске или на Алтае). Редколлегия отмечает активную помощь в получении этих сведений со стороны заместителя директора ГБУЗ КО «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств» Беляевой Ольги Михайловны. Полученные данные были обобщены и переданы в Росздравнадзор.

Несмотря на свою малочисленность, в относительных цифрах региональные центры являются наиболее эффективными репортерами среди всех зарегистрированных отправителей. В 2017–2018 гг. от каждого из них в среднем поступало 115,1 ICSR в год.

Это в 10 раз большая эффективность, чем от каждого допуска от фармацевтических компаний (10,9 ICSR в год в среднем), и почти в 100 раз большая эффективность, чем от пользователей-врачей (1,3 ICSR в год в среднем). За последние 8 лет, несмотря на проблемы с организационным статусом, кадрами и финансированием, региональные центры вышли с уровня в 25 ICSR за 2010 г. до 3682 ICSR за 2017 г. Можно предположить, что дальнейшая интенсификация их работы уже едва ли возможна и едва ли она сможет обеспечить существенную прибавку в расчете на достижение уровня «нормальных значений» и дальнейшее развитие фармаконадзора в России.

Ресурсом для развития остаются фармацевтические компании (2706 ICSR за 2010 г. и 10 067 ICSR за 2017 г.) и практикующие врачи (5822 ICSR за 2010 г. и 8128 ICSR за 2017 г.).

К ним могут быть добавлены также провизоры аптек учреждений и пациенты — с учетом их подготовки или знаний о заболеваниях эта информация может быть весьма оперативной (что особенно важно для скорости формирования «сигналов») и не менее качественной, чем от медицинских специалистов.

В свою очередь, редакция журнала обещает читателям приложить максимум усилий для дальнейшего развития системы фармаконадзора России и ЕАЭС.

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

РЕЯ-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА 3 ЛЕТ

С. С. Постников^{1,2}, С. В. Михайлова², Г. П. Брюсов², М. Н. Костылева^{1,2},
*А. Н. Грацианская¹, А. Е. Ермилин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119571, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме. В статье дается обзор литературы относительно классического и атипичного синдрома Рея, разбираются обстоятельства, способствующие его возникновению, приводятся критерии постановки диагноза с иллюстрацией в виде достоверного случая Рея-подобного заболевания у ребенка 3 лет. Синдром Рея представляет собой заболевание, проявляющееся острой энцефалопатией в сочетании с жировой дистрофией внутренних органов, преимущественно печени. Это состояние было впервые описано в 1963 г. австралийским патологоанатомом, который выявил 21 случай заболевания у детей с гриппом А, принимавших ацетилсалициловую кислоту, при этом 17 детей погибли. В дальнейшем расширился круг инфекций, предшествовавших развитию синдрома Рея — острые респираторные заболевания, ветряная оспа, энтеро- и ротавирусные инфекции, в редких случаях гепатит А и ВИЧ, бактериальные инфекции: микопlasма, хламидии, коклюш, шигелла, сальмонелла. Лекарственные средства, которые могут вызывать развитие этого синдрома: тетрациклин, зидовудин, диклофенак натрия, мефенамовая кислота, парацетамол, амиодарон, варфарин, производные фенотиазина, гистаминолитики (димедрол), вальпроевая кислота. Наряду с лекарственными средствами в качестве триггеров синдрома могут быть инсектициды, гербициды, гепатотоксические грибы. Существует возрастная зависимость развития данного синдрома. Патогенез классического синдрома Рея связывается с генерализованным повреждением митохондрий, прежде всего в мозге, а также в печени, почках, мышцах, миокарде и поджелудочной железе с нарушением в них окисления жирных кислот и формированием жирового перерождения разной степени выраженности. Помимо классического синдрома Рея выделяют атипичный синдром Рея или Рея-подобное заболевание, возникающее у детей до 5 лет с врожденным нарушением окисления жирных кислот. Мы наблюдали в нашей клинике случай Рея-подобного заболевания у девочки трех лет на фоне инфекции и приема лекарственных препаратов из группы антипиретиков. В разделе «Обсуждение» отмечены особенности приводимого случая, дискутируется вопрос о целесообразности (ввиду общности клиники и механизмов развития) разделения синдрома на классический и атипичный. Предлагается новое название для обоих состояний — болезнь Рея, в честь первооткрывателя, выделив две ее формы: с ранним и поздним началом. С учетом морфологических изменений при этом синдроме — стеатоз внутренних органов — авторам представляются целесообразными меры, направленные на терапию вторичной митохондриальной недостаточности и жировой дистрофии.

Ключевые слова: синдром Рея; Рея-подобный синдром; ротавирусная инфекция; нейродегенеративное заболевание; лекарственные средства; ацетилсалициловая кислота; нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования: Постников СС, Михайлова СВ, Брюсов ГП, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Рея-подобный синдром у ребенка 3 лет. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 103–110. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-103-110>

*Контактное лицо: Грацианская Анна Николаевна; annagrats@rambler.ru

REYE-LIKE SYNDROME IN THREE-YEAR-OLD CHILD

S. S. Postnikov^{1,2}, S. V. Mikhailova², G. P. Bryusov², M. N. Kostyleva^{1,2},
*A. N. Gratsianskaya¹, A. E. Ermilin¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation,
1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution Russian Children's Clinical Hospital Ministry of Health of the Russian Federation,
117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

Abstract. The article reviews the literature on classical and atypical Reye's syndrome, explores the circumstances that contribute to its occurrence, provides criteria for diagnosing with an illustration in the form of an authentic case of Reye-like disease in a child of 3 years old. Reye's syndrome is a disease manifested by acute encephalopathy in combination with fatty degeneration of the internal organs, mainly the liver. This condition was first described in 1963 by an Australian pathologist who identified 21 cases of the disease in children with influenza A who were taking acetylsalicylic acid, 17 children died. In the future, the circle of infections that preceded the development of Reye's syndrome-acute respiratory infections, chickenpox, enterovirus and rotavirus infections, in rare cases, hepatitis A and HIV, bacterial infections: mycoplasma, chlamydia, whooping cough, shigella, salmonella. Drugs that can cause the development of this syndrome: tetracycline, zidovudine, diclofenac sodium, mefenamic acid, paracetamol, amiodarone, warfarin, phenothiazine derivatives, histaminolytics (dimedrol), valproic acid. Along with drugs, insecticides, herbicides, hepatotoxic fungi can be used as triggers of the syndrome. There is an age dependence of the development of this syndrome. The pathogenesis of classic Reye's syndrome is associated with generalized damage to the mitochondria primarily in the brain, as well as in the liver, kidneys, muscles, myocardium and pancreas, with the disturbance of oxidation of fatty acids in them and the formation of fat degeneration of varying degrees. In addition to the classic Reye's syndrome, atypical Reye's syndrome or Reye-like disease is isolated, occurs in children under 5 with congenital disturbance of oxidation of fatty acids. We observed in our clinic the case of Reye-like disease in a girl of three years with infection and taking antipyretics. In the discussion section, the features of the given case are noted, the question of the appropriateness (in view of the generality of the clinic and the mechanisms of development) of dividing the syndrome into classical and atypical is discussed. A new name for both conditions is proposed — Reye's disease in honor of the discoverer, highlighting its two forms with an early and late onset. Given the morphological changes in this syndrome — steatosis of internal organs — authors seem to be appropriate measures aimed at treating secondary mitochondrial insufficiency and fatty dystrophy.

Key words: Reye's syndrome; Reye-like syndrome; rotavirus infection; neurodegenerative disease; medicinal products; acetylsalicylic acid; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Postnikov SS, Mikhailova SV, Bryusov GP, Vorontsova VP, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. Reye-like Syndrome in Three-year-old Child. Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2018; 6(3): 103–110. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-103-110>

***Corresponding author:** Anna N. Gratsianskaya; annagrats@rambler.ru

Синдром Рея представляет собой заболевание, проявляющееся острой невоспалительной (токсической) энцефалопатией в сочетании с жировой дистрофией внутренних органов, преимущественно печени (острый микровезикулярный стеатоз) [1].

Это состояние было впервые описано в 1963 г. австралийским патологоанатомом Reye с соавторами, которые наблюдали в 1951–1962 гг. 21 случай заболевания у детей с гриппом А, принимавших ацетилсалициловую кислоту (аспирин), при этом 17 детей погибли.

В дальнейшем расширился круг инфекций, предшествовавших развитию синдрома Рея. Кроме вирусных — острые респираторные заболевания (60–80 %), ветряная оспа (20–30 %), энтеро- и ротавирусные инфекции (5–15 %), в редких случаях гепатит А и ВИЧ, это были еще и бактериальные инфекции: микопlasма, хламидии, коклюш, шигелла, сальмонелла [1–3].

Увеличилось и число лекарственных средств, индуцирующих этот синдром: тетрациклин, зидовудин, диклофенак натрия, меклофенамовая кислота, парацетамол, амиодарон, варфарин, производные фенотиазина, гистаминолитики (димедрол), вальпроевая кислота, утратив тем самым специфичность —

строгую начальную привязанность этого синдрома к аспирину. Кроме лекарственных средств, в качестве триггеров синдрома были замечены также инсектициды, гербициды, гепатотоксические грибы [4, 5].

Выявились семейные случаи (среди sibсов) и возрастные рамки этого синдрома, когда он встречался с наибольшей частотой — дети от 4 до 12 лет, лишь в отдельных случаях поражая грудных детей и лиц старше 18 лет, не имея при этом гендерных предпочтений. Указывается также на сезонную зависимость: декабрь — апрель (что связывается с подъемом заболеваемости вирусными инфекциями в этот период) и возможность рецидивного течения заболевания [6–8].

Пристальное внимание к этому синдрому, сопровождавшемуся при его тяжелом течении высоким уровнем (до 80 %) смертности, позволило Центру по контролю заболеваемости (CDC) в Атланте, США, сформулировать в 1990 г. следующие клинико-лабораторные и морфологические критерии диагноза синдрома Рея:

Острая невоспалительная энцефалопатия:

- а) изменение сознания;
- б) если доступно — люмбальная пункция ($8 < L/\text{мкл}$);

в) если доступно — гистологический образец с признаками дегенерации нейронов, церебрального отека без перивентрикулярного или менингеального воспаления.

Гепатопатия, подтвержденная:

а) биопсией или аутопсией с характерными для синдрома Рея данными — мелкодисперсная жировая дистрофия гепатоцитов, массивный стеатоз, дистрофия, отек и набухание митохондрий, отсутствие воспалительных клеточных инфильтратов;

б) или 3-кратное и более повышение уровней АЛТ, АСТ (при отсутствии желтухи) или аммиака в сыворотке.

Нет других разумных объяснений для церебральных и печеночных изменений.

Позднее американские и английские критерии синдрома Рея упростились: ребенок до 16 лет с необъяснимой невоспалительной энцефалопатией в сочетании с одним или более признаком: трехкратное или более повышение уровней АЛТ и АСТ или аммиака в сыворотке или характерная жировая дистрофия печени [9].

Патогенез классического синдрома Рея (Северо-Американский тип) связывается с генерализованным повреждением митохондрий, прежде всего в мозге (наибольшее их содержание), что и определяет тяжесть состояния, а также в печени (без печеночной недостаточности), почках, мышцах, миокарде и поджелудочной железе (клинически не значимое) с нарушением в них окисления жирных кислот и формированием жирового перерождения разной степени выраженности.

Возможно, что именно полиорганность является отличительным признаком синдрома Рея, иначе к нему можно было бы отнести и случаи печеночной комы при передозировке вальпроатов, которая объясняется авторами [10, 11] ингибированием этими антиконвульсантами β -окисления в митохондриях печени с образованием аберрантных (токсичных) метаболитов.

Не вполне корректно определение синдрома Рея как печеночной энцефалопатии [12, 13], потому что невольно ставит развитие энцефалопатии в зависимость от состояния печени, хотя оба органа при этом синдроме поражаются единым процессом одновременно. Кроме того, нам кажется, что определение синдрома Рея с учетом генерализации процесса нуждается не в упрощенных, а в рас-

ширенных критериях, куда бы в качестве доказательств наличия этого заболевания входили бы (пусть даже только лабораторные) признаки вовлечения и других, кроме печени и головного мозга, органов.

Возможные механизмы повреждения центральной нервной системы (ЦНС) токсическими метаболитами при синдроме Рея разнообразны: прямое повреждение нервной ткани и сосудов, блокада нейротрансмиссии, церебральный отек, демиелинизация, гипоксически-ишемические нарушения, задержка развития мозга [14].

Помимо классического (аспирин-индуцированного) синдрома Рея выделяют атипичный синдром Рея или Рея-подобное заболевание, которое имеет ту же клиническую картину, те же провоцирующие факторы в виде инфекции и приема лекарственных средств (ЛС), но возникает у детей до 5 лет с врожденными (наследственными) нарушениями (чаще всего) окисления жирных кислот (дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы или карнитина), метаболизма органических кислот и аминокислот, а также обмена мочевины, или имеющих органическое поражение ЦНС другой природы [15, 16].

Мы наблюдали в нашей клинике случай Рея-подобного заболевания. Девочка Ш.В., 3 года, поступила в отделение медицинской генетики Российской детской клинической больницы 30.11.2016 с диагнозом «семейное дегенеративное заболевание нервной системы (пробанд — брат 16 лет) из группы лейкодистрофий (найден патогенный вариант гена *HIKESHI* — с.160G в гомозиготном состоянии), спастико-дистонический синдром, симптоматическая эпилепсия, задержка психомоторного развития».

При поступлении: в сознании, общемозговых и менингеальных симптомов нет, отмечается выраженная задержка психомоторного и психоречевого развития, ходит с поддержкой за обе руки и туловище, какого-либо специфического запаха от больной не исходит. В общем и биохимическом анализах крови отклонений от нормы нет, а в анализах мочи незначительные изменения (ОАК от 01.12.2016: эритроциты $4,92 \times 10^{12}$, Hb 127 г/л, лейкоциты $15,6 \times 10^9$, СОЭ 2 мм/ч; Б/Х анализ крови от 01.12.2016: общий билирубин 6,8 ммоль/л, общий белок 76 г/л, АЛТ 19 МЕ/л, АСТ 37 МЕ/л, КФК 110 МЕ/л, мочевины 8,9 ммоль/л, креатинин

32,5 ммоль/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, ЛДГ 265 Е/л, ЩФ 163 МЕ/л, железо 12 мкмоль/л, рН 7,37, K^+ 4,8 ммоль/л, Na^+ 139,1 ммоль/л, Ca^{++} 1,22 ммоль/л; ОАМ от 01.12.2016: удельный вес 1016, реакция 5,5, эритроциты 1–2, лейкоциты 18–20, белок 0,1 г/л).

Обследована в институте медицинской генетики: нарушений обмена органических кислот, аминокислот, β -окисления жиров не выявлено.

На 4-е сут пребывания в отделении (03.12.2016) ребенок заболевает ротавирусной инфекцией (вирус выделен), и в связи с неоднократным подъемом температуры до 39 °С вводился сначала ибупрофен 100 мг *per os*, а затем (04.12.2016) метамизол натрия и клемастин по 0,2 мл в/в, парацетамол 135 мг *per rectum*.

На фоне температуры 39,5 °С 05.12.2016 наблюдались трехкратные приступы тонико-клонических судорог с потерей сознания, отмечено увеличение печени до 2 см ниже реберной дуги без изменения цвета кожных покровов. Вводились метамизол натрия с димедролом по 0,3 мл в/в, реланиум 0,3 мл в/м, и затем снова парацетамол 100 мг *per rectum*. 06.12.2016 температура нормализовалась, судороги прекратились, но ребенок впал в кому и был переведен в отделение реанимации, где в первые сутки было продолжено капельное введение диазепама 0,5 % 2,0 + 8 мл физ. р-ра, и однократно была использована вальпроевая кислота 57,6 мг (сироп 1 мл *per os*).

Компьютерная ЭЭГ от 06.12.2016: данных за наличие локальной, диффузной или генерализованной эпилептиформной активности в настоящее время нет.

Для исключения ротавирусного энцефалита была проведена люмбальная пункция, которая не выявила воспалительных изменений: цитоз 3,6 в 1 мкл, белок 0,16 г/л, глюкоза 4 ммоль/л.

В анализах крови и мочи (от 06.12.2016) выраженные изменения (ОАК: эритроциты 3,8 (3,5–4,5), Hb 84 (110–140), лейкоциты 17,3 (5–12), тромбоциты 268 (150–400), СОЭ 5 (7+/-5); Б/Х крови: общий белок 49 (56–75), билирубин общий 66 (2–13,7), непрямо́й билирубин 50,4, АЛТ 8283, АСТ 21 259, триглицериды 3,32 (0,45–0,82), гамма-ГТП 52 (до 35), КФК 1030 (25–175), ЛДГ 670 (100–320), липаза 277 (22–51), амилаза 86 (0–46), мочеви́на 16,5 (3,3–8,3), рН 7,2 (7,37–7,45), АВЕ(-) 10, SBE(-) 9,9; ОАМ:

удельный вес 1001, рН 5,5, белок 0,1, лейкоциты 28–30, эритроциты 4–6 в п/зр).

Грубые изменения были выявлены на МРТ головного мозга (06.12.2016): картина лейкодистрофии — практически субтотальное поражение белого вещества больших полушарий и мозжечка при нечеткой демаркации серого и белого вещества и компенсированной ликвородинамики. Острый отек правой лобной доли (вторичная ишемия — под вопросом).

Для сравнения МРТ головного мозга годовалой давности (09.08.2015): структурная незрелость с зонами перивентрикулярной лейкопатии в теменных областях.

Проведенное лечение в реанимационном отделении (коррекционное, метаболическое, энцефало-гепатопротекторное): глюкоза 20 % 350 мл, NaCl 0,9 % 400 мл, KCl 4 % 50 мл, сульфат магния 25 % 1 мл, CaCl 10 % 7 мл, аминокислоты для парентерального питания 10 % 90 мл, левокарнитин 5 мл + 150 мл 5 % глюкозы, альбумин 20 % 50 мл, маннитол 30 мл, пираретам 2,5 г, дексаметазон 1 мг × 3 р/сут, тиамин 50 мг, рибофлавин 100 мг, цитофлавин 10 мл, адеметионин 100 мг, эссенциальные фосфолипиды 2,0 г.

С целью детоксикации 06.12.2016 и 07.12.2016 проводился плазмаферез, а для коррекции анемии переливалась эритроцитарная взвесь 06.12.2016, повторно препарат вводили 14.12.2016.

К моменту перевода (14.12.2016) в больницу по месту жительства (в связи с признанием заболевания инкурабельным) сознание к ребенку так и не вернулось, хотя и намечалось некоторое улучшение биохимических показателей крови (общий белок 88 г/л, билирубин общий 12,9, АЛТ 148, АСТ 121, мочеви́на 13, креатинин 23, рН 7,38, АВЕ(-) 3, SBE(-) 2,5, K 4,5, Na 137, Ca 1,08).

Обсуждение. Диагноз Рея-подобного заболевания у нашей пациентки нам кажется несомненным, поскольку отвечает критериям Центра по контролю заболеваемости (1990 г.): острая невоспалительная энцефалопатия с отеком правой лобной доли (по данным МРТ) и гепатопатия со значениями АСТ (21 259 МЕ/л) и АЛТ (8283 МЕ/л), в сотни раз превышающими норму на фоне вирусной инфекции и применения ЛС — ибупрофена, метамизола натрия, парацетамола, димедрола, вальпроевой кислоты у ребенка до 5 лет с наследственным поражением ЦНС.

Кроме того, характерным является также полиорганность поражения с вовлечением миокарда (повышение КФК, ЛДГ, АСТ), почек (повышение мочевины, гематурия, удельный вес 1001), поджелудочной железы (повышение липазы и амилазы), метаболический ацидоз (рН 7,2 при дефиците оснований) и отсутствие желтухи, несмотря на высоченные трансаминазы, повышение триглицеридов (жир печени имеет гистохимические характеристики триглицеридов — нейтральных жиров) [17, 18]. Кроме гипертриглицеридемии, на стеатоз печени указывает также повышение АЛТ, АСТ и гамма-ГТП. Амиктеричность при гиперферментемии в данном случае можно объяснить тем, что повышение АЛТ и АСТ — неспецифический показатель и отражает не только глубину поражения печени (как это обычно принято думать), но встречается также при поражениях миокарда, заболеваниях почек, мышц, острых панкреатитах, гемолизе [19, 20].

Особенностью рассматриваемого случая является стремительность развития симптоматики (2 сут) с утратой стадийности и длительная утрата сознания (больше 2 недель), что находит свое объяснение в тяжести основного заболевания и глубине тех изменений в мозге, которые привнес синдром Рея (субтотальное поражение белого вещества больших полушарий и мозжечка) [7]. Возможно, что в утяжелении состояния имело значение и то, что уже на фоне развившегося синдрома вводились и другие ЛС, известные своим повреждающим митохондрии эффектом: после ибупрофена — метамизол натрия и парацетамол (повторно), клемастин, димедрол, вальпроевая кислота.

Одним из основных патогенетических факторов была ротавирусная инфекция с ее возможной генерализацией и формированием внекишечных очагов — ЦНС, печень, почки, сердце, поджелудочная железа, где также может выявляться вирус [21].

Другой особенностью рассматриваемого случая является то, что в качестве триггера выступал ибупрофен, относящийся, как и ацетилсалициловая кислота, диклофенак, мефенамовая кислота, к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), уже упоминавшихся в качестве препаратов, провоцирующих синдром Рея, таким образом, триггерная роль НПВС при синдроме Рея может быть их классовым при-

знаком и, следовательно, требует осторожно-го применения и других препаратов из этой группы в соответствующих обстоятельствах.

Упрощенные критерии синдрома Рея (одни и те же для классического и атипичного синдрома) и однотипность клиники подвинули некоторых авторов к отказу от деления синдрома Рея на классический (аспирин-ассоциированный) и атипичный (Рея-подобное заболевание) и все случаи энцефало-гепатопатии, возникшие вслед за вирусной или бактериальной инфекцией и применением ЛС или случайным отравлением гепатотоксинами, считать неспецифическим гетерогенным заболеванием [16, 17].

Кроме того, полное сходство клинических и лабораторных проявлений и одни и те же провокаторы у синдрома Рея и Рея-подобного заболевания предполагают и общность механизмов их развития — дисфункцию митохондрий [16]. Возможно, основой является функциональная несостоятельность митохондрий вследствие незрелости, малого количества и тем самым ограниченных возможностей или гиперчувствительности, «дремлющая» до поры до времени и проявляющаяся при определенной совокупности обстоятельств — сочетании инфекции и приема ЛС [22, 23].

Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем случае не было глубокого (структурного) повреждения митохондрий, так как у данного пациента патологии β -окисления жиров не отмечалось.

Надо отметить и другое — антипиретики принимают миллионы детей, а синдром Рея или Рея-подобное заболевание развивается только у незначительной части из них, т.е. синдром Рея является тем самым маркером (выявителем) латентной митохондриальной недостаточности, при которой усиливается действие ЛС [1].

Участью митохондрий в генезе развернувшихся событий у нашей пациентки есть лабораторные подтверждения.

Во-первых, если АЛТ — целиком цитоплазматический фермент, то 40 % АСТ находится в митохондриях [20]. Поэтому, видимо, неслучайно в нашем случае такое резкое преобладание значений АСТ над АЛТ.

Во-вторых, сократительная способность миокарда во многом определяется митохондриальной КФК кардиомиоцитов. Фермент достаточно лабилен, чувствителен к изменению рН: накопление кислых продуктов при

метаболическом ацидозе приводит к угнетению его активности в митохондриях и повышению в крови. При этом отмечается также увеличение значений ЛДГ и АСТ [24]. Однако повышение КФК при синдроме Рея определяется двумя ее фракциями: ММ (миокардиальная) и МВ (скелетно-мышечная) [25]. И поскольку нами определялась совокупная КФК, то ее повышение обусловлено повреждением митохондрий как сердечной мышцы, так и скелетной мускулатуры.

И третье: сама глубина и выраженность изменений головного мозга — субтотальное поражение белого вещества мозга и мозжечка, привнесенное синдромом Рея, может свидетельствовать о некоей готовности митохондрий ЦНС к такого рода изменениям.

В связи с представленным случаем и уже упоминавшимся мнением некоторых авторов об общности проявлений и механизмов двух форм синдрома — классического и атипичного, может быть, следует все случаи невоспалительной энцефалопатии и жировой дистрофии печени (а также вовлечения и других органов), развившиеся после вирусной (или бактериальной) инфекции и приема ЛС, называть просто болезнью Рея (в честь первооткрывателя), разделив ее на случаи с ранним (до 4 лет) и поздним началом [16, 17, 22]. Ведь и в классическом описании Reye (1963 г.) 14 детей из 21 были моложе 2 лет (самому младшему — 5 месяцев) и только 7 детей были старше 5 лет.

Нами был сделан вывод, что при разнообразии инфекций и ЛС, провоцирующих болезнь Рея, первоначальной причиной служит не столько инфекция как таковая, а назначение для ее лечения лекарств, которые при уже существующей латентной митохондриальной недостаточности и определяют все дальнейшие события.

В пользу этого предположения говорит тот факт, что синдром Рея может развиваться и без предшествующей инфекции — после случайного отравления гепатотоксинами (инсектициды, гербициды, ядовитые грибы), а отказ от применения ацетилсалициловой кислоты при ОРВИ в США, Англии и Австралии привел к значительному снижению случаев синдрома Рея с 0,32–0,9 до 0,1:100 000 детей в возрасте до 18 лет [1].

Таким образом, при этом заболевании мы имеем дело с тяжелым жизнеугрожающим идиосинкратическим побочным эффектом

лекарственной терапии (лекарственной болезнью).

И последнее: специфического лечения синдрома Рея нет, однако можно было бы предложить (и обсудить) некоторые меры патогенетической терапии с учетом главной морфологической особенности синдрома — жировой дистрофии внутренних органов.

1. Ограничение (исключение) жирового компонента на время проведения парентерального питания.

2. Коррекция:

а) гиперлипидемии — статины (при высоких значениях АЛТ, АСТ), фибраты (при гипертриглицеридемии), никотиновая кислота;

б) жировой дистрофии — эссенциальные фосфолипиды.

3. Коррекция митохондриальной цитопатии и нейтропротекция — левокарнитин, коэнзим Q10 [19, 27–30].

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed with no external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Зборовский АБ, Тюренков ИН, Белоусов ЮБ. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. Медицинское информационное агентство. М.; 2008. [Zborovskiy AB, Tyurenkov IN, Belousov YuB. Adverse drug reaction. *Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo = Medical News Agency*. Moscow; 2008 (In Russ.)]
- Weiner DL, Bechtel KA. Reye syndrome. *MedScape*; 2018 [cited 21 Jan 2018]. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/803683-overview>
- Ikeda K, Sonoda K. A case of Reye's-like syndrome due to suspected Bordetella pertussis infection in an adult. *Kansenshōgaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2009;83(6):658–60.
- Jones DB, Mullick FG, Hoofnagle JH, Baranski B: Reye's syndrome-like illness in a patient receiving amiodarone. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:967–70.
- Schmidt D. Anticonvulsants. In: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*. 12th ed. Amsterdam: Elsevier; 1992:122–43.
- Casteels-Van Daele M, Van Geet C, Wouters C, et al. Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr*. 2000;159:641–8.

7. Reye syndrome — NORD (National organisation for rare disorders); 2018 [cited 21 Jan 2018]. Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/reye-syndrome/>
8. Руина ЕА, Густов АВ, Смирнов АА, Логанова АГ. Рецидивирующий синдром Рея у взрослого мужчины — трудности диагностики (клинический случай). *Медицинский Альманах*. 2016;5:141–5. [Ruina EA, Gustov AV, Smirnov AA, Loganova AG. Recurrent Reye syndrome in an adult male — difficulties in diagnosis (clinical case). *Meditsinskiy Al'manakh = Medical Almanac*. 2016;5:141–5 (In Russ.)]
9. National Reyes Syndrome Foundation UK. Workshop on Reye's syndrome and Reye-like inherited disorders 2018 [cited 21 Jan 2018]. Available at: www.reyessyndrome.co.uk
10. Eadie MJ, McKinnon GE, Dunstan PR, MacLaughlin D, Dickinson RG. Valproate metabolism during hepatotoxicity associated with the drug. *Q J Med*. 1990 Dec;77(284):1229–40.
11. Matsumoto J, Ogawa H, Maeyama R, Okudaira K, Shinka T, Kuhara T, Matsumoto I. Successful Treatment by Direct Hemoperfusion of Coma Possibly Resulting From Mitochondrial Dysfunction in Acute Valproate Intoxication. *Epilepsia*. 1997;38:950–3.
12. Osterloh J, Cunningham W, Dixon A, Combet D. Biochemical relationships between Reye's and Reye's-like metabolic and toxicological syndromes. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1989 Jul-Aug;4(4):272–94.
13. Saranya R, Avabratha KS, Varghese AD, Rai BS. Hepatic encephalopathy: An enigma. *Muller J Med Sci Res*. 2013;4:111–2.
14. Brown JK, Imam H. Interrelationships of Liver and Brain with Special Reference to Reye Syndrome. In: Harkness RA, Pollitt RJ, Addison GM. (eds) *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1991.
15. Jia-Woei Hou. Primary systemic carnitine deficiency presenting as recurrent Reye-like syndrome and dilated cardiomyopathy. *Journal: Chang Gung Med J*. 2002 Dec;25(12):832–7.
16. Gosalakal JA, Kamoji V. Reye syndrome and Reye-like syndrome. *Pediatr Neurol*. 2008;39:198–200.
17. Sukru A, Cengizhan K, Huseyin B, Dursun O. Clinical Presentation, Treatment and Prognosis in Children with Reye-like Syndrome. *J Clin Anal Med*. 2014;5(3):191–4.
18. Запруднов АМ. Синдром Рея в детском возрасте. Парацетамол в педиатрической практике. М.: Стерлинг хелс; 1995. С. 59. [Zaprudnov AM. Reye's syndrome in childhood. Paracetamol in pediatric practice. Moscow: Sterling Heath; 1995; 59 (In Russ.)]
19. Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Иванова ВФ, Ситкин СИ. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. *Фарматека*. 2017;6:14–21. [Radchenko VG, Seliverstov PV, Ivanova VF, Sitkin SI. Algorithm for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and the role of mitochondrial dysfunction in its development. *Farmateka*. 2017;6:14–21. (In Russ.)]
20. Тодоров Й. Клинические лабораторные методы исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура; 1968. [Todorov J. Clinical laboratory methods of research in pediatrics. Sofia: Medicine and Physical Education; 1968 (In Russ.)]
21. Горелов АА, Усенко ДА. Ротавирусная инфекция у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;7(6):78–84. [Gorelov AA, Usenko DA. Rotavirus infection in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Questions of modern pediatrics*. 2015;7(6):78–84 (In Russ.)]
22. Glasgow JF, Middleton B, Moore R, Gray A, Hill J. The mechanism of inhibition of beta-oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts from Reye's syndrome patients and controls. *Biochim Biophys Acta*. 1999 May 31;1454(1):115–25.
23. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct*. 2008 Oct;26(7):741–6.
24. Булатов ВП, Фазлеева ЛК, Алиева МН, Саттарова ЛИ, Солоненко АП. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;5. [Bulatov VP, Fazleeva LC, Alieva MN, Sattarova LI, Solonenko AP. The state of the myocardium of newborns after perinatal hypoxia and methods of correction of posthypoxic cardiac pathology. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Questions of modern pediatrics*. 2008;5 (In Russ.)]
25. Оскирко АН, Кишкурно ЕП, Комир ВВ, Млявая ТВ. Синдром Рея в педиатрической практике. *Медицинский журнал*. 2012;1:139–48. [Oskirko AN, Kishkurno EP, Komir VV, Mlyavaya TV. Reye's syndrome in pediatric practice. *Meditsinsky jurnal = Medical Journal*. 2012; 1: 139–48 (In Russ.)]
26. Bzduch V, Behulova D, Lehnert W, Fabriciova K, Kozak L, Salingova A, et al. Metabolic cause of Reye-like syndrome. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(9):427–9.
27. Ашихмин ЯИ, Щекочихин ДЮ. Рекомендации 2016 года по лечению дислипидемий (ESC/EAS): фокус на применение нестатиновой гиполипидемической терапии. *Фарматека*. 2017;6:20–5. [Ashikhmin YaI, Shchekochikhin DYU. 2016 Guidelines for the Treatment of Dyslipidemia: focus on the use of non-statin lipid-lowering therapy. *Farmateka*. 2017;6:20–5 (In Russ.)]
28. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Фабрицкая СВ, Полетаева ЛВ. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека*. 2017;6:75–80. [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, Fabritskaya SV, Poletaeva LV. Possibilities of medicamentous correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary artery disease and comorbid pathology. *Farmateka*. 2017;6:75–80 (In Russ.)]

29. Лобзин СВ, Головкин ВИ, Попова ЛО. Карнитин и его производные при цереброваскулярных заболеваниях. *Российский семейный врач*. 2013;1:40–4. [Lobzin SV, Golovkin VI, Popova LO. Carnitine and its derivatives in cerebrovascular diseases. *Russian family doctor*. 2013;1:40–4 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.17816/RFD2013140-44>

30. Ушкалова ЕА. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека*. 2003;10(73):40–6. [Ushkalova EA. Place of essential phospholipids in modern medicine. *Farmateka*. 2003; 10 (73): 40–6 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Костылева Мария Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент.

Грацианская Анна Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент.

Ермилин Алексей Евгеньевич. Ассистент кафедры клинической фармакологии.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Постников Сергей Сергеевич. Клинический фармаколог, д-р мед. наук, проф.

Михайлова Светлана Витальевна. Зав. отделением медицинской генетики, д-р мед. наук, проф.

Брюсов Глеб Павлович. Зав. отделением реанимации и интенсивной терапии.

Статья поступила 14.01.2018
Article was received 14 January 2018

AUTHORS

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Sergey S. Postnikov. Professor of the Department of Clinical Pharmacology. MD, DSc (Med).

Maria N. Kostyleva. Associate Professor of Clinical Pharmacology. PhD.

Anna N. Gracianskaya. Associate Professor of Clinical Pharmacology. PhD.

Alexey E. Ermilin. Assistant of the Department of Clinical Pharmacology.

Federal State Budgetary Institution Russian Children's Clinical Hospital Ministry of Health of the Russian Federation, 117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

Sergey S. Postnikov. Clinical pharmacologist, MD, DSc (Med).

Svetlana V. Mikhailova. Head of Department of Medical Genetics. MD, DSc (Med), Prof.

Gleb P. Bryusov. Head of Department of intensive care.

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

*О. С. Аляутдина^{1,2}, М. А. Дармостукова³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Клиника «Медилукс»,
Лебяжий пер., д. 8/4, стр. 2, Москва, 119019, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Вирус папилломы человека относится к ДНК-содержащим вирусам и инфицирует эпителий кожи и слизистых. Одним общим путем является изменение экспрессии клеточных генов путем интеграции вирусного генома в клеточную ДНК. Причина устойчивости инфицирования ВПЧ заключается в наличии сложных механизмов угнетения иммунной реакции макроорганизма. Важным инфекционным агентом, вовлеченным в канцерогенез, являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), вызывающие значимую часть онкологических заболеваний. Вирусы создают предпосылки для малигнизации клеток путем введения онкогена или блокады белков-супрессоров в клетках с целью нарушения регуляции клеточного деления. Два белка, Е6 и Е7, кодируемые ДНК вируса, играют ведущую роль в этом процессе. Выявлено более 100 различных типов ВПЧ, и примерно одна треть из них инфицируют эпителиальные клетки в половых путях. ВПЧ также является причиной карциномы пениса, вульвы, ануса и способствует возникновению более 40 % орофарингеального рака. На сегодняшний день наиболее эффективным путем борьбы с ВПЧ-инфекцией является иммунопрофилактика. На сегодняшний день существуют три коммерчески доступных вакцины против ВПЧ: это Cervarix®, Gardasil®, Gardasil®9. Эти три вакцины эффективно предотвращают инфекции ВПЧ, вызывая продуцирование нейтрализующих антител, которые связываются с вирусными частицами и блокируют их вход в клетки-хозяева. Однако эти вакцины не эффективны для устранения ранее существовавших инфекций. В настоящее время нет терапевтических вакцин против ВПЧ, одобренных для использования у людей. В обзоре обсуждаются виды вакцин против ВПЧ-инфекции и вопросы эффективности вакцинации.

Ключевые слова: ВПЧ; Е6; Е7; р53; вакцинация; безопасность вакцин

Для цитирования: Аляутдина ОС, Дармостукова МА. Современные аспекты вакцинации против вируса папилломы человека. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 111–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>

*Контактное лицо: Аляутдина Ольга Сергеевна; olasa@list.ru

MODERN ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION

*O. S. Alyautdina^{1,2}, M. A. Darmostukova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia

² The clinic "Mediluks",
Lebyazhy lane, 8/4, bld 2, Moscow, 119019, Russian Federation

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Human papillomavirus refers to DNA-containing viruses and infects the skin and mucosal epithelium. One common way is to change the expression of cellular genes by integrating the viral genome into cellular DNA. The reason for the resistance of HPV infection is the presence of complex mechanisms of inhibiting the immune response of the macroorganism. An important infectious agent involved in carcinogenesis are human papillomavirus (HPV) viruses, which cause a significant part of oncological diseases. Viruses create the prerequisites for malignant cells by introducing an oncogene or blockade of suppressor proteins in cells to disrupt the regulation of cell division. Two proteins, E6 and E7, encoded by the DNA of the virus, play a leading role in this process. More than 100 different types of HPV have been identified, and approximately one-third of them infect epithelial cells in

the genital tract. HPV is also the cause of carcinoma of the penis, vulva, anus and contribute to the occurrence of more than 40 % of oropharyngeal cancer. To date, the most effective way to combat HPV infection is immunoprophylaxis. To date, there are three commercially available HPV vaccines: Cervarix®, Gardasil®, Gardasil®9. These three vaccines effectively prevent HPV infections, causing the production of neutralizing antibodies that bind to viral particles and block their entry into host cells. However, these vaccines are not effective in eliminating pre-existing infections. Currently, there are no therapeutic vaccines against HPV, approved for use in humans. The review discusses the types of vaccines against HPV infection and the effectiveness of vaccination.

Key words: HPV; E6; E7; p53; vaccination; vaccine safety

For citation: Alyautdina OS, Darmostukova MA. Modern Aspects of Human Papillomavirus Vaccination. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(3): 111–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>

*Corresponding author: Olga S. Alyautdina; olasa@list.ru

Взаимосвязь между вирусными инфекциями и образованием опухолей становится все более очевидной. Считается, что они могут быть связаны с 15–20 % всех раковых заболеваний человека во всем мире, из которых около 80 % — это раковые образования шейки матки и печени [1]. Вирусы «разработали» несколько стратегий для преобразования клетки-хозяина. Одним общим путем является изменение экспрессии клеточных генов путем интеграции вирусного генома в клеточную ДНК. Вирусы также создают предпосылки для малигнизации клеток путем введения онкогена или блокады белков-супрессоров в клетках с целью нарушения регуляции клеточного деления [2–4].

К числу важнейших инфекционных агентов, вовлеченных в канцерогенез, относятся вирусы папилломы человека (ВПЧ), вызывающие значимую часть онкологических заболеваний [5]. ВПЧ представляют собой небольшие двухцепочечные онкогенные ДНК-вирусы размером около 55 нм в диаметре. ВПЧ повсеместно распространены в человеческой популяции. Несмотря на то что организм пытается ограничить инфекцию, ВПЧ инфицируют эпителиальные клетки аногенитального тракта, рук или ног, ротовой полости, что может привести к различным заболеваниям с различными уровнями тяжести в зависимости от типов инфекции ВПЧ.

На сегодняшний день выявлено более 100 различных типов ВПЧ, и примерно одна треть из них инфицирует эпителиальные клетки в половых путях. Семейство ВПЧ делится на две категории: ВПЧ низкого риска и ВПЧ высокого риска (hr-HPVs). Типы ВПЧ низкого риска, такие как ВПЧ 6 и ВПЧ 11, обычно вызывают доброкачественные генитальные бородавки (кондиломы). Эти поражения могут регрессировать даже без лечения [6] из-за опосредованных клетками иммунных реакций [7]. Типы ВПЧ высокого

риска, включающие ВПЧ 16, 18, 31, 35 и 45, связаны с развитием аногенитальных раковых образований и обнаруживается в до 99 % всех цервикальных карцином [8, 9].

В большинстве случаев предраковые поражения могут регрессировать даже без лечения. Однако в ограниченном числе случаев повреждения сохраняются или прогрессируют до инвазивного рака из-за отсутствия или неэффективности иммунологических ответов. Считается, что рак, связанный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), составляет 5 % всех видов рака человека [10]. Рак шейки матки представляет заболевание, которое в большей степени, чем другие виды неоплазий (молочная железа, колоректальный), поражает женщин в возрасте до 45 лет, в результате чего теряется больше лет жизни [11]. ВПЧ является наиболее распространенной причиной рака шейки матки, 4-го наиболее распространенного рака у женщин, что приводит к возникновению приблизительно 528 000 новых случаев заболевания и 266 000 смертей каждый год [1]. ВПЧ-16 и -18 являются наиболее распространенными типами, связанными с раком шейки матки во всем мире, вызывая более 70 % случаев заболеваний. ВПЧ также является причиной карциномы пениса, вульвы, ануса и способствуют возникновению более 40 % орофарингеального рака [12]. Персистирующая инфекция hrHPVs приводит к развитию плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion, SIL): в шейке матки их также называют цервикальной интраэпителиальной неоплазией, CIN (cervical intraepithelial neoplasia); и в вульве — вульварная интраэпителиальная неоплазия (vulvula intraepithelial neoplasia, VIN). SIL могут прогрессировать до злокачественных онкологических заболеваний [3].

Регулируемое деление клеток является необходимым механизмом поддержания гомеостаза в организме. Существуют гены, играю-

щие жизненно важную роль в регулировании клеточного цикла. Эти гены сгруппированы в три основных семейства: гены супрессоров опухолей, протоонкогены и гены восстановления ДНК. Основная функция генов супрессоров опухолей связана с подавлением опухолевого роста. Дефекты этих генов приводят к прогрессии, а активация функции — к существенному замедлению пролиферации или даже реверсии развития опухоли. Функционально гены-супрессоры противоположны онкогенам и часто негативно регулируют деление и рост клеток. Наиболее известными белками-супрессорами являются p53 и pRb. Белок p53 играет важную роль в контроле клеточного цикла и апоптозе. Дефицит p53 может привести к размножению аномальных клеток, что приводит к раку. До 50 % всех опухолей человека состоят из клеток с мутировавшим p53. В нормальных клетках уровень белка p53 низкий. Повреждения ДНК (например, ионизирующая радиация) и другие сигналы клеточного стресса могут спровоцировать увеличение синтеза белков p53, имеющих три основные функции: остановку роста клетки, восстановление ДНК и апоптоз. Прекращение роста останавливает прогрессирование клеточного цикла, предотвращая репликацию поврежденной ДНК. Во время остановки роста p53 может активировать транскрипцию белков, участвующих в репарации ДНК. Апоптоз является «последним средством», чтобы избежать пролиферации клеток, содержащих аномальную ДНК. Белок ретинобластомы (pRb) также относится к числу важнейших белков-супрессоров. Одной из функций pRb является предотвращение прогрессии чрезмерного роста клеток путем ингибирования клеточного цикла, пока клетки не будут готовы к делению. Когда клетка готова к делению, pRb фосфорилируется, становится неактивным и позволяет развиваться клеточному циклу. Любые изменения в этих генах приводят к нарушению баланса, снижают регуляцию клеточных механизмов контроля за делением и, в конечном итоге, вызывают развитие раковых клеток и злокачественную трансформацию [13]. Эти белки являются основными мишенями для онкогенных вирусов.

Геном ВПЧ кодирует шесть ранних регуляторных белков — E1, E2, E4, E5, E6 и E7 — и два поздних структурных белка L1 и L2. Ранние гены кодируют белки, ответственные

за репликацию вирусной ДНК, транскрипцию и онкогенную трансформацию, а поздние гены кодируют белки вирусных капсидов [14].

ВПЧ поражает базальные эпителиальные клетки через анатомически доступные точки в коже, половых органах и орофарингеальных областях. Капсидные белки L1 и L2 присоединяются к рецепторам эпителиальных клеток, и начинается длительный процесс введения вириона, что приводит к цитоплазматическому раздвиганию вируса и проникновению его генома в ядро инфицированной клетки, где оно транскрибируется и затем реплицируется. В начале экспрессируются ранние белки и регулируют жизненный цикл клетки-хозяина и репликацию генома. Они также регулируют экспрессию поздних белков в зависимости от дифференцировки клеток: L1 и L2 экспрессируются только в зрелых плоских клетках. Созревание вирионов происходит после терминальной дифференциации эпителиальных клеток, и их высвобождение совпадает с естественным выпадением стареющих клеток в конце жизненного цикла эпителиальных клеток [15]. Большинство инфицированных клеток устраняется иммунной системой; однако некоторые доброкачественные поражения шейки матки прогрессируют до рака [16, 17]. Непрерывная инфекция приводит к поражениям CIN 1. Прогрессия до повреждений CIN 2/3, вызванных hrHPVs, приводит к инвазивному раку шейки матки (ICC), где вирусный геном может интегрироваться в геном хозяина [15, 18]. В типичном канцерогенезе hrHPV геном вируса интегрируется в хромосомную ДНК хозяина, и последовательность, кодирующая белок E2, нарушается во время встраивания генома. Белок E2 является транскрипционным репрессором E6 и E7; поэтому активность из этих генов становится постоянной после нарушения белка E2. Белок E6 впоследствии способствует деградации белка регулятора рецептора апоптоза хозяина p53 и активирует теломеразу, что приводит к увеличению срока жизни клеток. Белок E7 нацелен на белок ретинобластомы опухолевого супрессора (pRb), что приводит к переходу жизненного цикла клетки в S-фазу и последующую репликацию генома клетки-хозяина. E6 и E7 нарушают регуляцию клеточного цикла и способствуют длительной жизни клеток-хозяев, что приводит к геномной нестабильности и в конечном счете — к раку [15, 19].

ВАКЦИНЫ

В настоящее время реальным и доступным методом предотвращения инфицирования ВПЧ является вакцинация. На сегодняшний день существуют три коммерчески доступных вакцины против ВПЧ: это Cervarix®, двухвалентная вакцина против ВПЧ-16/18; Gardasil®, четырехвалентная вакцина ВПЧ-6/11/16/18; и Gardasil®9, вакцина ВПЧ-6/11/16/18/31/33/45/52/58. Все вакцины используют тот факт, что белок ВПЧ L1 может образовывать вирусоподобные частицы, которые морфологически и антигенно очень похожи на нативные вирионы [20]. Эти три вакцины эффективно предотвращают инфекции ВПЧ, вызывая продуцирование нейтрализующих антител, которые связываются с вирусными частицами и блокируют их вход в клетки-хозяева [21]. Однако эти вакцины не эффективны для устранения ранее существовавших инфекций, поскольку целевые антигены, капсидные белки L1, не экспрессируются в инфицированных базальных эпителиальных клетках [22, 23]. Таким образом, большое количество людей, уже инфицированных ВПЧ, не могут воспользоваться нынешними вакцинами.

Развивающиеся страны несут наибольший урон, вызванный инфекцией ВПЧ и обусловленными ей злокачественными опухолями, что обусловлено нехваткой ресурсов для осуществления эффективных программ вакцинации и скрининга [24]. Таким образом, многие женщины обнаруживают инфекции, только когда они уже прогрессируют после CIN 1 или когда рак уже развился. Кроме того, высокая стоимость этих вакцин делает их недоступными для населения с низким доходом. Хотя программы иммунизации ВПЧ были внедрены в 76 странах и территориях по всему миру, только 1 % женщин в странах с низким и средним уровнем дохода охвачены этими программами [25]. Кроме того, было показано, что заболеваемость вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) влияет на инфицирование ВПЧ, распространенность множественных типов ВПЧ и изменяет канцерогенность типов hrHPV [26–28]. Метаанализ результатов изучения канцерогенности ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин во всем мире, показал, что HPV-16, -18 и особенно HPV-45 у африканских женщин составляли большую долю инфекции ВПЧ [29]. В связи с этим чрезвычайно актуальным является

создание терапевтических вакцин, которые широко нацелены на онкогенные типы ВПЧ и которые являются недорогими.

ЛЕЧЕБНЫЕ ВАКЦИНЫ

В борьбе с ВПЧ-инфекцией важную роль играет клеточный иммунитет. Отмечено, что спонтанный клиренс и медленное прогрессирование ВПЧ-инфекций связаны с сильным клеточно-опосредованным иммунным ответом, включающим, главным образом, Т-хелперные клетки 1-го типа и цитотоксические Т-клетки, происходящие из CD4 и CD8 Т-клеток соответственно [30]. Онкопротеины ВПЧ E6 и E7, необходимые для начала и поддержания малигнизации, могут быть мишенями для иммунокомпетентных клеток. Постоянный синтез и высокий уровень содержания в тканях делает их почти идеальными мишенями для разработки терапевтических вакцин против установленных инфекций и поражений ВПЧ [15, 31, 32]. Другими белками, полезными для нацеливания на ранние этапы вирусных инфекций, являются E1 (вирусная геликаза) и E2, которые экспрессируются на более ранних этапах, чем E6 и E7, до интеграции вирусного генома [33]. Идеальная терапевтическая вакцина будет нацелена на эти белки с целью индуцировать специфические Т-клетки типа 1 и цитотоксические лимфоциты, способные уничтожать инфицированные и злокачественные клетки [30]. Однако в настоящее время нет терапевтических вакцин против ВПЧ, одобренных для использования у людей. Тем не менее было проведено множество обширных исследований, в результате которых были получены перспективные кандидаты на вакцины, проверенные в клинических испытаниях [34–36].

ПЕПТИДНЫЕ ВАКЦИНЫ

Пептидные вакцины стабильны, безопасны и легко воспроизводятся; однако они часто специфичны для комплексов гистосовместимости и должны соответствовать типу лейкоцитарного антигена (HLA) пациента для эффективного представления. В этой связи иммуногенные эпитопы необходимо идентифицировать для каждого человека, что делает эту стратегию нецелесообразной для применения при массовых вакцинациях [37]. Кроме того, они имеют слабую иммуногенность и требуют введения с молекулами

или адъювантами [38–40]. Для преодоления этих ограничений были использованы синтетические длинные перекрывающиеся пептиды (SLP), содержащие пептиды Е6/Е7. Были получены данные, указывающие на то, что они улучшают ответы Т-клеток. В клиническом испытании фазы II вакцинация женщин, положительных на ВПЧ-16 CIN 3, смесью перекрывающихся пептидов Е6/Е7 ВПЧ-16 и адъювантом вызывала активацию CD4+ Т-клеток и ответов цитотоксических лимфоцитов. В конце исследования 79 % вакцинированных женщин показали положительные клинические реакции, а 45 % имели полную регрессию поражений через 12 месяцев после вакцинации [41]. В другом клиническом испытании II фазы пациентки, у которых был перенесенный или рецидивирующий рак шейки матки, связанный с ВПЧ-16, обрабатывали смесью из 13 перекрывающихся пептидов, охватывающих все последовательности Е6/Е7 ВПЧ-16. Из 16 пациенток, прошедших лечение, 56 % продемонстрировали индуцированную вакцинами ВПЧ-специфическую пролиферацию Т-клеток, и 85 % из 13 исследованных пациенток показали иммунные ответы, индуцированные вакцинами.

Таким образом, ВПЧ-вакцинация при рациональном использовании является не только средством профилактики этой опасной инфекции, но и может стать эффективным методом терапии, в том числе индуцированных этим вирусом опухолей.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed with no external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2:342–50.
- DiMaio D, Lai CC, Klein O. Virocrine transformation: the intersection between viral transforming proteins and cellular signal transduction pathways. *Annual Review of Microbiology*. 1998;52:397–421. Review.
- Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Bréchet C, Paterlini-Bréchet P. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut*. 2005;54(8):1162–8.
- Arias-Pulido H, Peyton CL, Joste NE, Vargas H, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 integration in cervical carcinoma in situ and in invasive cervical cancer. *Journal of Clinical Microbiol*. 2006;44(5):1755–62.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 2006;118:3030–44.
- Nasiel K, Roger V, Nasiell M. Behaviour of mild cervical dysplasia during longterm follow-up. *Obstetrics and Gynecology*. 1986;67:665–9.
- Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, et al. Immunological events in regressing genital warts. *American Journal of Clinical Path*. 1994;102:768–74.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Path*. 1999;9:12–9.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2009;348:518–27.
- Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2010. *National Vital Statistics Report*. 2012;60:1–69.
- Alberts B, Johnson A, Walter P, Lewis J, Raff M, Roberts K. Molecular biology of the cell. 5th ed., New York: Garland Science; 2008; Chapter 20; Cancer, pp. 1230–56.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 2009;384:260–5.
- Yang BH, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer*. 2004;109(3):418–24.
- Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*. 2002;89(2):213–28.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342–50.
- Goodman MT, et al. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. *Cancer Res*. 2008;68(21):8813–24.
- Rosa MI, et al. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):e1–617e7.
- Аляутдина ОС, Синицына ОВ. Оптимизация диагностики рака шейки матки. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(6):25–7. [Alyautdina OS, Sinitsina OV. The optimization of diagnostic of cervix cancer. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* = *RMJ*. 2015;21(6):25–7 (In Russ.)]
- Alyautdina OS, Sinitsina OV. The HPV cervical infection and intraepithelial colorectal le-

- sions in women. *Androl Gynecol Curr Res*. 2018. DOI: 10.4172/2327-4360-C1-009
20. Kirnbauer R, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(24):12180–4.
 21. Villa LL, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):271–8.
 22. Hildesheim A, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298(7):743–53.
 23. Hung C-F, et al. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(4):421–39.
 24. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24:S11–S25.
 25. Bruni L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(7):e453–e463.
 26. Massad LS, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(5):606.e1–606.e8.
 27. Poljak M, Šterbenc A, Lunar MM. Prevention of human papillomavirus (HPV)-related tumors in people living with human immunodeficiency virus (HIV). *Expert Rev. Anti-Infect Ther*. 2017.
 28. Rowhani-Rahbar A, et al. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis*. 2007;196(6):887–94.
 29. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of human Papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228–35.
 30. van der Burg SH, Melief CJ. Therapeutic vaccination against human papilloma virus induced malignancies. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(2):252–7.
 31. Lin K, et al. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(1):4–24.
 32. Morrow MP, Yan J, Sardesai NY. Human papillomavirus therapeutic vaccines: targeting viral antigens as immunotherapy for precancerous disease and cancer. *Expert Rev Vaccin*. 2013;12(3):271–83.
 33. M. Šmídková, et al. Plant production of vaccine against HPV: a new perspectives. In: Human Papillomavirus and Related Diseases-From Bench to Bedside-A Clinical Perspective, InTech, 2012.
 34. Vici P, et al. Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert Rev Vaccin*. 2016;15(10):1327–36.
 35. Yang A., et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *J Biomed Sci*. 2016;23(1):75.
 36. Kim HJ. Current status and future prospects for human papillomavirus vaccines. *Arch Pharm Res*. 2017;1–14.
 37. Su JH, et al. Immunotherapy for cervical cancer. *BioDrugs*. 2010;24(2):109–129.
 38. Khong H, Overwijk WW. Adjuvants for peptide-based cancer vaccines. *J Immunother. Cancer*. 2016;4(1):56.
 39. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Дармостукова МА и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(2):61–9. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Glagolev SV, Polivanov VA, Darmostukova MA, et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions, developed in the use of drugs during pregnancy. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017;5(2):61–9 (In Russ.)]
 40. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):3–8. [Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccines interchangeability. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):3–8 (In Russ.)]
 41. Kenter GG, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1838–47.

ОБ АВТОРАХ

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

Клиника «Медилукс», Лебяжий пер, д. 8/4, стр. 2, Москва, 119019, Российская Федерация

Аляутдина Ольга Сергеевна. Акушер-гинеколог, руководитель акушерско-гинекологической службы, д-р мед. наук, проф. Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Сеченовского университета.

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

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Статья поступила 24.07.2018
Article was received 24 July 2018

AUTHORS

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia.

The clinic «Mediluks», Lebyazhy lane, 8/4, bld 2, Moscow, 119019, Russian Federation

Olga S. Alyautdina. Obstetrician-gynecologist, head of obstetric-gynecological service. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Sechenov University. PhD, DSc (Med).

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

Maria A. Darmostukova. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018

МИОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ КОЛХИЦИНА И СТАТИНОВ

*А. С. Казаков¹, М. А. Дармостукова¹, Т. М. Букатина¹, И. И. Снегирева¹,
В. К. Лепяхин¹, К. Э. Затолочина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

Резюме: Миопатия является жизнеугрожающим заболеванием, которое может быть вызвано, в том числе, и приемом различных лекарственных средств. Несмотря на то что многие лекарственно-индуцированные миопатии хорошо известны, однако в отношении миопатий, вызванных взаимодействием лекарственных средств, у многих специалистов здравоохранения отсутствует настороженность. Миопатия является хорошо известной нежелательной реакцией при применении статинов, при этом повреждение мышц может варьироваться от незначительной мышечной боли и слабости до угрожающего жизни рабдомиолиза. Колхицин может также вызвать развитие миопатии, в том числе и развитие рабдомиолиза. Комбинация колхицина и статинов может значительно увеличить риск миопатии по сравнению с их приемом по отдельности. В случаях развития миопатии у пациентов, получавших колхицин и статины одновременно, наиболее распространенным проявлением лекарственного взаимодействия была мышечная слабость, встречающаяся практически в каждом случае, а в некоторых случаях мышечная слабость была настолько сильной, что пациент терял способность передвигаться. В трети случаев развитие мышечной слабости сопровождалось мышечной болью, а также отмечалось потемнение мочи до чайного оттенка. Одно из исследований показало, что 40 % пациентов получали одновременно комбинации лекарственных средств, которые повышали риск повреждения мышц. В данной статье рассматриваются случаи повышения риска развития миопатии на фоне совместного применения колхицина и статинов. Сделаны выводы, что одновременное назначение колхицина и статинов требует проведения оценки соотношения «польза–риск», а также назначения препаратов в минимально эффективных дозах.

Ключевые слова: рабдомиолиз; миопатия; колхицин; статины; лекарственное взаимодействие
Для цитирования: Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Снегирева ИИ, Лепяхин ВК, Затолочина КЭ. Миопатии, вызванные взаимодействием колхицина и статинов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 118–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-118-122>
***Контактное лицо:** Казаков Александр Сергеевич; KazakovAS@exptmed.ru

MYOPATHY CAUSED BY THE INTERACTION OF COLCHICINE AND STATINS

*A. S. Kazakov¹, M. A. Darmostukova¹, T. M. Bukatina¹, I. I. Snegireva¹,
V. K. Lepakhin¹, K. E. Zatolochina²

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

Abstract: Myopathy is a life-threatening disease that can be caused, among other things, by the intake of various medications. Despite the fact that many drug-induced myopathies are well known, however, many health professionals are not alert to myopathies caused by drug interactions. Myopathy is a well-known adverse reaction of statins, and muscle damage can range from minor muscle pain and weakness to life-threatening rhabdomyolysis. Colchicine can also cause myopathy, including rhabdomyolysis. The combination of colchicine and statins can significantly increase the risk of myopathy compared with their intake separately. In cases of development of myopathy in patients receiving colchicine and statins simultaneously, the most common manifestation of drug interaction was muscle weakness, occurring in almost every case, and in some cases, muscle weakness was so severe that the patient lost the ability to move. In a third of cases, the development of muscle weakness was accompanied by muscular pain, and darkening of urine to tea shade. One study showed that 40 % of patients received concurrent combinations of drugs that increased the risk of muscle damage. It is concluded that the simultaneous

administration of colchicine and statins requires an assessment of the "benefit-risk" ratio, as well as the administration of drugs in minimally effective doses.

Keywords: rhabdomyolysis; myopathy; colchicine; statins; drug-drug interaction

For citation: Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Snegireva II, Lepakhin VK, Zatolochina KE. Myopathy Caused by the Interaction of Colchicine and Statins. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(3): 118–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-118-122>

***Corresponding author:** Alexander S. Kazakov; KazakovAS@expmed.ru

Миопатия представляет собой хроническое прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, характеризующееся первичным поражением мышц. В настоящее время существуют разные классификации, но наибольшую популярность среди специалистов здравоохранения получил этиопатогенетический принцип разделения, согласно которому выделяют наследственные, воспалительные, метаболические, мембранные, паранеопластические и токсические миопатии. Одним из видов токсических миопатий является лекарственно-индуцированная миопатия. Одним из типичных примеров подобного вида миопатии является статин-ассоциированная миопатия [1, 2].

Миопатия является хорошо известной нежелательной реакцией при применении статинов, при этом повреждение мышц может варьироваться от незначительной мышечной боли и слабости до угрожающего жизни рабдомиолиза (рис. 1). Статин-индуцированная миопатия часто возникает в результате повышенной концентрации статинов в плазме крови, вызванной одновременным приемом с другими лекарственными средствами и развитием реакций лекарственного взаимодействия, обычно с ингибиторами СYP3A4. Для некоторых реакций взаимодействий статинов с другими лекарственными средствами могут быть задействованы другие механизмы [1, 2].

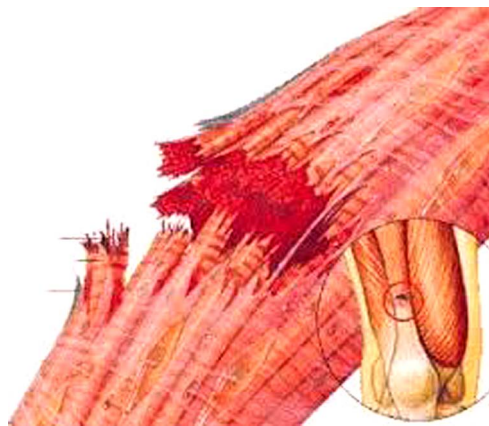


Рис. 1. Рабдомиолиз

Fig. 1. Rhabdomyolysis

Колхицин может также вызвать развитие миопатии, в том числе и развитие рабдомиолиза. Как и в случае со статинами, повреждения мышц часто происходят, когда совместно принимаемые ингибиторы СYP3A4 вызывают значительное увеличение концентрации колхицина в плазме крови. Учитывая, что колхицин, как и статины, может вызывать миопатию при применении в качестве монотерапии, вполне ожидаемо, что совместное применение статинов и колхицина значительно увеличит риск повреждения мышц [2]. Многочисленные опубликованные сообщения в литературных источниках за прошедшие два десятилетия подтверждают, что комбинация колхицина и статинов может значительно увеличить риск миопатии по сравнению с их приемом по отдельности [3–19].

В случаях развития миопатии у пациентов, получавших колхицин и статины одновременно, наиболее распространенным проявлением лекарственного взаимодействия была мышечная слабость, встречающаяся практически в каждом случае. В некоторых случаях мышечная слабость была настолько сильной, что пациент терял способность передвигаться. В трети случаев мышечная слабость сопровождалась мышечной болью, а также потемнением мочи до чайного оттенка.

Начало симптомов наступало через 2–3 недели комбинированной терапии, но в некоторых случаях пациенты отмечали изменения уже через неделю. Иногда латентный период составлял от 2 до 3 месяцев и более. Это является крайне важной информацией, потому что лечащие врачи зачастую не имеют настороженности в отношении лекарственной терапии, получаемой несколько месяцев назад [20].

Одно из исследований статин-индуцированной миопатии показало, что 40 % пациентов получали одновременно другие лекарственные средства, которые повышали риск повреждения мышц, при этом колхицин был вторым по частоте наиболее распространен-

ным взаимодействующим препаратом после гемфиброзила [17].

Один из опубликованных случаев развития лекарственного рабдомиолиза, приведшего к летальному исходу, был вызван в том числе и применением колхицина совместно с симвастатином и является наглядным примером нерационального совместного назначения лекарственных средств [7]. Мужчине, 66 лет, в анамнезе — пересадка сердца и ишемическая болезнь коронарных артерий, были назначены следующие лекарственные средства: циклоспорин 150 мг/сутки, микофенолат 500 мг/сутки, преднизолон 7,5 мг/сутки, симвастатин 30 мг/сутки. За четыре месяца до развития слабости проксимальных мышц дозу симвастатина увеличили до 60 мг/сутки, а также назначили колхицин при обострении подагры по 1,2 мг/сутки. Через некоторое время у него наступила настолько сильная мышечная слабость, что ему было трудно ходить и вставать со стула. В последующем прогрессирующая мышечная слабость привела к одышке и госпитализации по поводу дыхательной недостаточности. По результатам анализов (креатинкиназа — 2538 Ед/л) было предположено развитие миопатии, в связи с чем колхицин и симвастатин были отменены, но назначено внутривенное применение метилпреднизолона и пропифолла. В результате подобной терапии у пациента развился тяжелый рабдомиолиз с креатинкиназой 33 580 Ед/л, приведший к летальному исходу через 5 дней после госпитализации. Биопсия мышц выявила токсическую вакуолизацию, митохондриальное повреждение и отсутствие признаков воспаления.

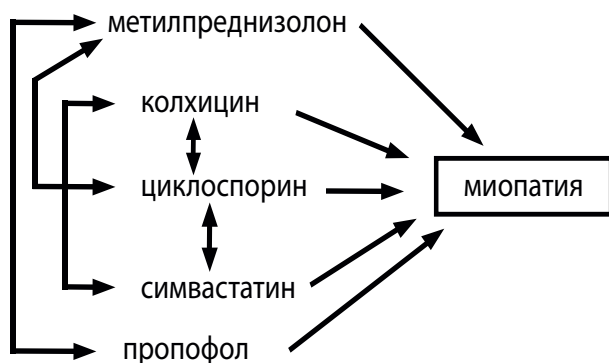


Рис. 2. Препараты, получаемые пациентом одновременно и приведшие к летальному исходу от рабдомиолиза

Fig. 2. Drugs received by the patient at the same time and led to a lethal outcome from rhabdomyolysis

На рис. 2 показано, что пациент получал 5 препаратов, которые могут вызывать миопатию даже при применении в качестве монотерапии (представлены одиночными стрелками), и 5 комбинаций препаратов, которые вызывают усиление повреждения мышц как результат реакций лекарственного взаимодействия (представлены двойными стрелками). Хотя невозможно определить, какие препараты в первую очередь «несут ответственность» за этот трагический случай, способность циклоспорина повышать плазменные концентрации колхицина, метилпреднизолона и симвастатина высоковероятно сыграла значительную роль в неблагоприятном исходе.

Таким образом, если пациентам все-таки необходимо одновременное назначение колхицина и статинов, необходимо провести оценку соотношения «польза–риск», назначать препараты в минимально эффективных дозах, проводить регулярный мониторинг состояния мышечной системы пациента и незамедлительно отменять применение препаратов при выявлении любых мышечных болей или мышечной слабости, а также при изменении показателей лабораторных анализов и цвета мочи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was supported by the FSBI “SCEEMP” of the Ministry of Health of Russia and was carried out as part of a publicly funded research project (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Американская «Ассоциация мышечной дистрофии» (MDA); 2018 [процитировано 20 июня 2018]. Доступно на: <https://www.mda.org>
2. Центр нервно-мышечных заболеваний Washington University (Neuromuscular Disease Center); 2018 [процитировано 20 июня 2018]. Доступно на: <https://neuromuscular.wustl.edu/index.html>
3. Hsu W-C, Chen WH, Chang MT, Chiu HC. Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(5):266–8.
4. Baker SK, Goodwin S, Sur M, Tarnopolsky MA. Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and col-

- chicine. *Muscle Nerve*. 2004;30(6):799–802. DOI: 10.1002/mus.20135
5. Justiniano M, Dold S, Espinoza SR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(5):266–8. DOI: 10.1097/RHU.0b013e318156d977
 6. Sahin G, Korkmaz C, Yalcin AU. Which statin should be used together with colchicine? Clinical experience in three patients with nephrotic syndrome due to AA type amyloidosis. *Rheumatol Int*. 2008;28(3):289–91. DOI: 10.1007/s00296-007-0435-1
 7. Francis L, Bonilla E, Soforo E, et al. Fatal toxic myopathy attributed to propofol, methylprednisolone, and cyclosporine after prior exposure to colchicine and simvastatin. *Clin Rheumatol*. 2008;27(1):129–31. DOI: 10.1007/s10067-007-0696-9
 8. Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7–8):1466–9. DOI: 10.1345/aph.1H064
 9. Phanish MK, Krishnamurthy S, Bloodworth LL. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2003;114(2):166–7.
 10. Vasudevan AR, Uthamalingam S, Kumar S, Tamarin F, Brensilver JM. Colchicine-induced rhabdomyolysis: the whole is greater than the sum of its parts!. *Am J Med*. 2003;115(3):249.
 11. Torgovnick J, Sethi N, Arsura E. Colchicine and HMG Co-A reductase inhibitors induced myopathy — a case report. *Neurotoxicology*. 2006;27(6):1126–7. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.09.003
 12. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7–8):1368–9. DOI: 10.1345/aph.1E653
 13. Sarullo FM, Americo L, Di Franco A, Di Pasquale P. Rhabdomyolysis induced by co-administration of fluvastatin and colchicine. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010;74(3):147–9. DOI: 10.4081/monaldi.2010.264
 14. Alayi G, Cengiz K, Canturk F, Durmus D, Akyol Y, Menekse EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7–8):1358–61. DOI: 10.1345/aph.1E593
 15. Bouquie R, Deslandes G, Renaud C, Dailly E, Haloun A, Jolliet P. Colchicine-induced rhabdomyolysis in a heart/lung transplant patient with concurrent use of cyclosporin, pravastatin, and azithromycin. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):28–30. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3182056042
 16. Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, et al. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database. *Drug Saf*. 2013;36(9):779–87. DOI: 10.1007/s40264-013-0055-5
 17. Siriangkhawut M, Tansakul P, Uchaipichat V. Prevalence of potential drug interactions in Thai patients receiving simvastatin: the causality assessment of musculoskeletal adverse events induced by statin interaction. *Saudi Pharm J*. 2017;25(6):823–9. DOI: 10.1016/j.jsps.2016.12.006
 18. Лиджиева АА, Смолярчук ЕА, Кокорина АЕ, Смирнов ВВ, Егоренков ЕА. Использование биотехнологических препаратов как способ повышения безопасности фармакотерапии: современное состояние проблемы и перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(3):145–50. [Lidzheva AA, Smolyarchuk EA, Kokorina AE, Smirnov VV, Egorenkov EA. Biotechnological preparations as a means of improving the safety of pharmacotherapy: state of the art and prospects of development. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(3):145–50 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2016-16-3-145-150>
 19. Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Мовсесянц АА, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(2):67–77. [Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva ZI, Soldatov AA, Movsesyants AA, Merkulov VA, Bondarev VP. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(2):67–77 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2016-16-2-67-77>
 20. Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Соловьев ЕА, Устюгова ЕА, Саяпина ЛВ, Бондарев ВП. Опыт российского и зарубежного законодательства в области регулирования внесения пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):11–5. [Olefir YuV, Merkulov VA, Soloviev EA, Ustyugova EA, Sayapina LV, Bondarev VP. Russian and foreign legislation on regulation of post approval variations in the dossier for the medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(4):11–5 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

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

Казаков Александр Сергеевич. Ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Букатина Татьяна Михайловна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Лепяхин Владимир Константинович. Главный эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

Затолочина Карина Эдуардовна. Ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Статья поступила 20.07.2018
Article was received 20 July 2018

AUTHORS

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

Alexander S. Kazakov. Leading Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Maria A. Darmostukova. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Tatyana M. Bukatina. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Irina I. Snegireva. Head of Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Vladimir K. Lepakhin. Chief Expert of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. MD, PhS, DSc (Med), Prof. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

Karina E. Zatolochina. Assoc. prof. PhD.

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Н. Ю. Вельц¹, Т. М. Букатина¹, Е. О. Журавлева¹, Г. В. Кутехова¹, М. А. Дармостукова¹,
Ю. В. Олефир¹, Б. К. Романов¹, С. В. Глаголев², В. А. Поливанов³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Славянская площадь, д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская площадь, д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

Резюме. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из лидеров продаж в натуральном исчислении как в Российской Федерации, так и во всем мире. Сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия делает препараты данной группы востребованными у пациентов с различными заболеваниями. Реализация НПВП в аптеках происходит как по рецепту, так и без рецепта, поэтому оценка безопасности использования данной группы препаратов остается актуальной. В сложившейся практике самолечения (ответственное самолечение) препаратов группы НПВП является дополнительным фактором, влияющим на безопасность их приема. Согласно проведенным исследованиям, около 40 % пациентов, принимающих НПВП, считают их прием абсолютно безопасным для здоровья, и более 30 % принимающих безрецептурные НПВП используют их в превышающих рекомендованные дозировки доз. Проанализированы спонтанные сообщения о нежелательных явлениях при применении НПВП, поступившие в базу данных Росздравнадзора «Фармаконадзор» в период с 07.12.2008 по 31.08.2017. Критерием включения являлось наличие в сообщении информации о применении НПВП off-label, сообщения о нежелательном явлении, которое может быть связано с применением этого препарата, либо ошибочные сообщения на действующее вещество, которое отсутствует в данном препарате. Наиболее частыми ошибками применения были увеличение суточной дозы, применение у лиц, которым противопоказан этот препарат, изменение способа приема. Выявлено 9 сигнальных сообщений о возникновении непредвиденной нежелательной реакции — чувства жжения в анусе при применении суппозиториев ибупрофена, а также 7 сообщений о «неэффективности» активного вещества, отсутствующего в медицинском изделии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; применение off-label; безрецептурный отпуск; безопасность лекарственных средств; фармаконадзор

Для цитирования: Вельц НЮ, Букатина ТМ, Журавлева ЕО, Кутехова ГВ, Дармостукова МА, Олефир ЮВ и др. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 123–129. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-123-129>

*Контактное лицо: Вельц Наталья Юрьевна; Velts@expmed.ru

ON THE ISSUE OF SAFETY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

*N. Yu. Velts¹, T. M. Bukatina¹, E. O. Zhuravleva¹, G. V. Kutekhova¹,
M. A. Darmostukova¹, Yu. V. Olefir¹, B. K. Romanov¹, S. V. Glagolev², V. A. Polivanov³

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), 4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation

³ Federal State Dudgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor, 4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation

Abstract. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are leaders in selling both in the Russian Federation and worldwide. The combination of analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects make the drugs of this group very popular in patients with various diseases. The realization of NSAIDs in pharmacies occurs both by prescription and over-the-counter, so the safety assessment of the use of this group of drugs remains relevant. In the current practice, self-administration (responsible self-medication) of drugs of the NSAID group is an additional factor affecting the safety of their intake. According to the studies, about 40 % of patients taking NSAIDs consider that NSAIDs are absolutely safe, and more than 30 % of those taking OTC NSAIDs use them in excess of the recommended dosages. We analyzed 3963 individual case safety reports (ICSR) in the federal database «Pharmacovigilance» from 07.12.2008 to 31.08.2017. The inclusion criterion was the presence of information on the off-label application of NSAIDs in the ICSR, reports of adverse effects that may be associated with the use of this drug or erroneous reports on the active substance, which was not present in this drug. The most frequent mistakes in the application were an increase of the daily dose, a change in the method of administration to patient who are contraindicated with this drug. There were 9 ICSR of burning sensation in the anus with the introduction of ibuprofen suppositories (not in the label), and 7 ICSR of ineffectiveness of the active substance, which was not present in this drug.

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; off-label; over-the-counter drugs; drug safety; pharmacovigilance

For citation: Velts NYu, Bukatina TM, Zhuravleva EO, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Olefir YuV, et al. On the Issue of Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(3): 123–129. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-123-129>

*Corresponding author: Natalia Yu. Velts Velts@expmed.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из лидеров продаж в натуральном исчислении (по объему потребления) как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия делает препараты данной группы востребованными у пациентов с различными заболеваниями [2–4].

Реализация НПВП в аптеках происходит как по рецепту, так и без рецепта, поэтому оценка безопасности использования данной группы препаратов остается актуальной. В сложившейся практике самолечение (ответственное самолечение) препаратов группы НПВП является дополнительным фактором, влияющим на безопасность их приема [4]. Согласно проведенным исследованиям, около 40 % пациентов, принимающих НПВП, считают их прием абсолютно безопасным для здоровья, и более 30 % принимающих безрецептурные НПВП используют их с нарушением режима дозирования, превышая рекомендованные дозировки [5].

В федеральной базе данных Росздравнадзора «Фармаконадзор» зарегистрировано 3963 спонтанных сообщения о нежелательных явлениях (НЯ) или неэффективности при применении препаратов НПВП в России за период с 07.12.2008 по 31.08.2017.

Анализ информации, содержащейся в этих сообщениях, связанный с выявленными нежелательными реакциями, представлен ранее в статье «Нестероидные про-

тивовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения» [6].

Целью данной работы является анализ данных о безопасности применения наиболее часто используемых НПВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен экспертный анализ степени достоверности причинно-следственной связи (метод «шкала Наранжо») и отношения пользы и риска (метод «троек») в спонтанных сообщениях о НЯ при применении препаратов НПВП в России, поступивших в базу данных Росздравнадзора «Фармаконадзор» в период с 07.12.2008 по 31.08.2017 [3].

Критерием включения являлось наличие в сообщении информации о применении НПВП с нарушением предписания в инструкции по медицинскому применению (ИМП) — так называемое «off-label»; сообщение о НЯ, которое может быть связано с применением этого препарата, либо сообщение с неверно указанным действующим веществом, которое отсутствует в составе данного средства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто подобные сообщения поступали на препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту (АСК), что, несомненно, можно связать с их широким безрецептурным отпуском. Благодаря длительному относительно «благополучному» периоду применения в медицинской практике многие пациенты ошибочно считают прием АСК обманчиво

безопасным, поэтому очень часто используют препарат для самолечения.

Описания из сообщений в базе Росздравнадзора «Фармаконадзор»:

Пациентка, 20 лет. В период с 13.00 до 22.00 с целью купирования головной боли приняла 15 таблеток цитрамона. В 02.00 появилась рвота с примесью крови. Прибывшая бригада скорой медицинской помощи (СМП) оказала помощь и транспортировала пациентку в стационар для госпитализации.

Особенно опасно применение АСК у детей и беременных женщин, о чем указано в ИМП — в результате применения возможно развитие серьезных нежелательных реакций [7].

Описания из сообщений в базе Росздравнадзора «Фармаконадзор»:

Пациентка, 26 лет. С 31-й недели беременности принимала АСК + магния гидроксид в дозировке 75 мг в сутки в течение двух недель. С этого времени стала отмечать, что плод реже шевелится. По результатам УЗИ на 33–34-й неделе — антенатальная гибель плода. Учитывая то, что урежение шевеления плода (а впоследствии отсутствие), со слов женщины, совпадает с началом приема препарата, отсутствием значимых экстрагенитальных заболеваний и обычным течением беременности, не исключена связь антенатальной гибели плода с приемом АСК + магния гидроксида.

Возможность безрецептурного приобретения лекарственных препаратов приводит к тому, что они могут применяться у пациентов, имеющих противопоказания для приема.

Описания из сообщений в базе Росздравнадзора «Фармаконадзор»:

Пациентка, 8 лет. Находилась у бабушки, заболела ОРЗ. Бабушка купила в аптеке Ампициллин 250 мг и АСК 500 мг, и по причине того, что плохо видит, рекомендовала девочке самой пить купленные лекарства. Девочка пила лекарства без контроля взрослых в течение двух дней, затем появились боли в животе, трехкратная рвота. При исключении хирургической патологии госпитализирована в стационар с диагнозом: токсическая энцефалопатия, токсический гепатит. На фоне проводимой терапии — положительная динамика по неврологическому статусу и по лабораторным показателям. На 7-е сутки перевод в неврологическое отделение для реабилитации по неврологической симптоматике.

Пациентка, 7 лет. Начался подъем температуры, кашель. Бабушка лечила самостоятельно по 1 таблетке АСК 3 раза в день и по 1 таблетке парацетамола 3 раза в день. Через 2 дня произошло ухудшение состояния, многократная рвота. Доставлена в клинику с нарушением сознания, токсическим угнетением дыхания, многократной рвотой, с кровью в моче. Несмотря на проводимое лечение, состояние продолжало прогрессивно ухудшаться. На 6-й день на фоне нарастания сердечно-сосудистой недостаточности произошла остановка сердца. Реанимационные мероприятия без положительного эффекта, констатирована смерть.

Пациент, 3 года. Ребенок заболел остро с повышением температуры до 39–40 °С. Мать самостоятельно давала мальчику АСК по 1/2 таблетки от взрослой дозы, при этом не может указать точную суточную дозу (через каждые два-три часа в течение суток). Через 3 дня ребенок стал заторможенным, отмечались кратковременные потери сознания. Впервые обратились к врачу на 4-й день, ребенок был осмотрен и транспортирован в стационар с явлениями интоксикации и отека мозга. На момент поступления диурез был сохранен. На фоне проводимых реанимационных мероприятий на 5-й день ребенок умер. При патологоанатомическом вскрытии были выявлены признаки острых токсико-дистрофических изменений гепатоцитов, отек мозга.

Приведенные примеры показывают, что указанное в инструкции АСК противопоказание — возраст ребенка до 15 лет, не является для пациентов критически значимым, то есть очевиден дисбаланс между информированностью о фармакологических свойствах и рисках развития нежелательных реакций на препарат [8, 9].

Не следует забывать, что применение АСК у детей до 15 лет может привести к опасному жизнеугрожающему состоянию — синдрому Рейе. Связь синдрома Рейе с салицилатами была продемонстрирована в нескольких эпидемиологических исследованиях по всему миру. Менее чем у 0,1 % детей, которые принимали АСК, развивался синдром Рейе, но более 80 % пациентов с диагнозом Рейе принимали АСК за последние 3 недели. Рекомендации органов здравоохранения о том, что дети не должны принимать салицилаты, привели к немедленному снижению частоты синдрома Рейе [10].

Отдельно стоит отметить сообщения, ошибочно поступившие в базу Росздравнадзора «Фармаконадзор» с определением неверно указанного действующего вещества, отсутствующего в его составе.

В Российской Федерации зарегистрировано несколько форм лекарственного препарата Кетонал® (действующее вещество — кетопрофен) и медицинское изделие пластырь разогревающий Кетонал Термо®, в составе которого — железный порошок, вода, соль, активированный уголь, о чем производитель указывает на упаковке, в инструкции и на официальном сайте.

В базу Росздравнадзора «Фармаконадзор» ошибочно поступило 7 сообщений о неэффективности пластыря разогревающего Кетонал Термо®, в которых отправителем указано, что неэффективным веществом является кетопрофен, хотя в составе этого пластыря не содержится кетопрофен, а присутствуют железный порошок, вода, соль, активированный уголь, а данные сообщения должны направляться в базу Росздравнадзора «Мониторинг безопасности медицинских изделий».

Другими популярными среди населения НПВП являются препараты с ибупрофеном. Они часто рекламируются в средствах массовой информации, отпускаются без рецепта, имеют формы и дозировки, разрешенные к применению в детском возрасте.

В базу данных Росздравнадзора «Фармаконадзор» поступило 1 сообщение на несоблюдение способа приема ибупрофена пациентом, что расценивается как ошибка его применения.

Описание из сообщений в базе Росздравнадзора «Фармаконадзор»:

Пациентка, 71 год. Прикладывала таблетку ибупрофена на больной зуб. Зубная боль не прошла и стала сильнее. После того как зубная боль усилилась, пациентка сплюнула таблетку и промыла рот. Способ применения, такой как «на зуб» не утвержден в инструкции по медицинскому применению.

При анализе спонтанных сообщений также были отмечены сигнальные случаи возникновения непредвиденных реакций при использовании препарата. Так, в базе имеются 4 сообщения о 9 случаях возникновения чувства жжения при введении ибупрофена в форме «суппозитории ректальные [для детей]».

Описания из сообщений в базе Росздравнадзора «Фармаконадзор»:

Случай 1, 2, 3. Мальчик 10 мес. плакал и кричал из-за чувства сильного жжения в заднем проходе каждый раз после введении суппозитория ректального. После отмены лекарства ребенок успокаивался. Бабушка ребенка, который кричал и плакал при ректальном введении суппозитория, по просьбе своей дочери (матери ребенка) испытала препарат на себе. После введения одного суппозитория испытала сильное жжение в анусе. Мать ребенка, который плакал и кричал при введении суппозитория, также решила попробовать препарат на себе. После введения одного суппозитория она также испытала чувство сильного жжения в заднем проходе.

Случай 4, 5. Мальчик, 12 мес. плакал и кричал при ректальном введении суппозитория с ибупрофеном. Мать ребенка решила испытать препарат на себе, чтобы понять причину беспокойного поведения ребенка. После введения одного суппозитория испытала сильное жжение в анусе.

Случай 6, 7. Ребенку 3 лет для снижения температуры был введен 1 суппозиторий ибупрофена. Ребенок негативно реагировал на введение препарата, противился введению. Мать ребенка ввела себе одну свечу того же препарата той же серии *per rectum*, после чего испытала чувство сильного жжения в прямой кишке.

Случай 8, 9. Мать вводила свечи ребенку для снижения высокой температуры. После каждого введения свечи у девочки 7 мес. отмечалось беспокойное поведение — она «сучила ножками, плакала, а потом тужилась изо всех сил, чтобы ее выдавить». Мама решила ввести себе свечу, чтобы понять, почему ее 7-месячная дочка очень беспокойно себя ведет после каждого введения свечи. После введения свечи отмечалось чувство жжения, которое самостоятельно прошло через 15 мин.

Представленные описания демонстрируют, что ни длительный опыт применения НПВП даже в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению (ИМП), ни хорошая изученность препаратов данной группы не гарантируют, что пациенты не столкнутся с развитием новых непредвиденных нежелательных реакций, информация о которых не включена в настоящее время в ИМП [11–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты массово используются населением, чему способствует широкий спектр их действия, распространенность состояний, являющихся показанием к их применению, и возможность приобрести эти препараты без рецепта.

Безрецептурный отпуск НПВП тем не менее не делает эти препараты более безопасными. Назначать их рекомендуется медицинским работникам, что позволит избежать ошибок в применении, прежде всего превышения рекомендованной суточной дозы, отсутствия учета всех взаимодействий, наличия противопоказаний и т.п.

В ходе анализа информации, находящейся в базе Росздравнадзора «Фармаконадзор», были выявлены сообщения о приеме НПВП с нарушением предписаний в ИМП, в том числе и с летальным исходом, сигнальные сообщения о непредвиденной нежелательной реакции, не описанной в ИМП, которая, возможно, связана с применением ибупрофена, а также ошибочно отправленные сообщения на неверно указанное действующее вещество, которое отсутствует в данном медицинском изделии.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was supported by the FSBI "SCEEMP" of the Ministry of Health of Russia and was carried out as part of a publicly funded research project (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амелин АВ, Волчков ВА, Дмитриев ВА и др. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Игнатова ЮД, Кукеса ВГ, Мазурова ВИ. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. [Amelin AV, Volchkov VA, Dmitriev VA, et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs / Ed. Ignatova YD, Kukes VG, Mazurov VI. Moscow: GEOTAR Media; 2010 (In Russ.)]
2. Фармакология / под ред. Аляутдина РН. М.: ГЭОТАР Медиа; 2004. [Pharmacology / ed. Alautdin RN. Moscow: GEOTAR Media; 2004 (In Russ.)]
3. Енгальцева ГН, Сябаев РД, Горячев ДВ. Исследования фармакологической безопасности лекар-

ственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):92–7. [Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Studies of pharmacological safety of medicines: expert evaluation of the results. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):92–7 (In Russ.)]

4. Каратеев АЕ. Ошибки и проблемы при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. *РМЖ*. 2008;10:650. [Karateev AE. Errors and problems with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *RMZh* = *RMJ*. 2008;10:650 (In Russ.)]
5. Wilcox C, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2218–24.
6. Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ, Кутехова ГВ. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(1):11–8. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18. [Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Kutekhova GV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Bezopasnost i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(1):11–8. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18 (In Russ.)]
7. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Лепяхин ВК, Романов БК и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;(2):61–9. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Lepakhin VK, Romanov BC, et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions that develop with the use of drugs during pregnancy. *Bezopasnost i risk farmakoterapii* = *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2017;(2):61–9 (In Russ.)]
8. Красных ЛМ, Смирнов ВВ, Василенко ГФ, Горюшко ОА, Егоренков ЕА, Зозина ВИ. Различия в фармакокинетике ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):117–21. [Krasnykh LM, Smirnov VV, Vasilenko GF, Goroshko OA, Egorenkov EA, Zozina VI. Differences in the pharmacokinetics of ibuprofen in mono- and multi-component drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):117–21 (In Russ.)]
9. Бурова ЕД, Ходько СВ, Гуцина СВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского при-*

- менения. 2017;7(1):25–2. [Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, Makarova MN, Makarov VG. Risk-management to ensure the quality of preclinical studies of drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(1):25–2 (In Russ.)]
10. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):195–204.
11. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рычихина ЕМ, Лепакхин ВК, Романов БК и др. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(1):20–6. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Richihina EM, Lepakhin VK, Romanov BK, et al. Improving the system of evaluating information on the safety of medicines in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(1):20–6 (In Russ.)]
12. Енгальцева ГН, Сюбаев РД, Тиханова АЛ, Васильев АН. Экспертные критерии доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у пациентов педиатрической популяции. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(3):12–8. [Engalycheva GN, Syubaev RD, Tikhanova AL, Vasilyev AN. Expert criteria for preclinical evaluation of drug therapy safety in pediatric patients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(3):12–8 (In Russ.)]
13. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров И. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. *РМЖ*. 2008;3:29–33. [Alyautdin RN, Romanov BK, Huseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov I. Experimental screening evaluation of the stress-protection action of herbal remedies. *RMZh = RMJ*. 2008;3:29–33 (In Russ.)]
14. Журавлева МВ, Обжерина АЮ. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение клинической фармакологии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2011;(2):31–4. [Zhuravleva MV, Obzherina AYU. Topical issues of improving the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the importance of clinical pharmacology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2011;(2):31–4 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

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

Вельц Наталья Юрьевна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Букатина Татьяна Михайловна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Кутехова Галина Викторовна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

AUTHORS

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

Natalia Y. Velts. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Tatyana M. Bukatina. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Eugenia O. Zhuravleva. Head of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Galina V. Kutekhova. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук, старший научный сотрудник. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук, доцент. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Славянская площадь, д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

Глаголев Сергей Владимирович. Заместитель начальника Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции — начальник Отдела организации фармаконадзора, канд. мед. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора. Славянская площадь, д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

Поливанов Виталий Анатольевич. Директор Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств.

Статья поступила 14.07.2018
Article was received 14 July 2018

Maria A. Darmostukova. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Yury V. Olefir. General Director. MD, Senior Research Associate. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Boris K. Romanov. Deputy General Director for Science Research. MD, Assistant Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), 4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation.

Sergey V. Glagolev. Deputy Head of Department — Chief of Department of Pharmacovigilance. PhD.

Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor, 4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation.

Vitaly A. Polivanov. Director of the Centre for Monitoring Effective, Safe and Rational use of Medicinal Products.

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018

ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АНАЛИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

*Е. В. Шубникова, Т. М. Букатина, Д. А. Каперко, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
А. С. Казаков, И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева, Г. В. Кутехова

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

Резюме. Мониторинг информации по безопасности различных лекарственных средств становится более актуальным с каждым днем, так как увеличивается число лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, появляются генерические препараты, биоаналогичные препараты. Длительное пострегистрационное применение того или иного лекарственного препарата позволяет накопить достаточную доказательную базу и опыт применения в различных популяционных группах, изучить особенности применения этого препарата. Информацию о безопасном применении новых лекарственных препаратов можно получить в отдельных научных публикациях. Помимо публикаций в специализированной научной литературе, регуляторные органы различных государств на основании новой информации дают заключения о необходимости внесения изменений в инструкции по медицинскому применению. При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов по ограничению обращения лекарственных средств и/или по необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности сотрудниками УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 16 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о ряде ЛС, зарегистрированных в России. Все рекомендации мы считаем важной информацией по безопасности лекарственных средств, которая адресована специалистам в области медицины, в частности, лицам, уполномоченным по фармаконадзору в фармацевтических компаниях. Кроме того, данная информация может быть интересна врачам различных специальностей, которые в своей практике используют бупренорфин, венлафаксин, гадолиниевые контрастные лекарственные средства гидроксиэтилкрахмал, даклизумаб, дулоксетин, деносуаб, кладрибин, кломифена цитрат, милнаципран, метотрексат, пеметрексет, радия дихлорид, рифампицин, фебуксостат, флупиртин.

Ключевые слова: пострегистрационные исследования; профиль безопасности; лекарственные средства; инструкции по медицинскому применению; фармаконадзор

Для цитирования: Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Каперко ДА, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Казаков АС и др. Постмаркетинговые исследования безопасности лекарственных средств: анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 130–137. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-130-137>

*Контактное лицо: Шубникова Елена Владимировна; shubnikovaev@expmed.ru

POST-MARKETING DRUG SAFETY RESEARCH: ANALYSIS OF RECOMMENDATIONS OF FOREIGN REGULATORS

*E. V. Shubnikova, T. M. Bukatina, D. A. Kaperko, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova,
A. S. Kazakov, I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva, G. V. Kutekhova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The monitoring of information on the safety of various drugs is becoming more relevant day by day, as the number of drugs on the pharmaceutical market increases, generic drugs, bio-analogous drugs appear. Long-term post-marketing use of a medicinal product allows to accumulate a sufficient evidence base and experience of application in various population groups, to study the features of the use of this drug. Information on the safe use of new drugs can be obtained in selected scientific publications. In addition to publications in the specialized scientific literature, regulators of different countries on the basis of new information give opinions on the need to make changes in instructions for

medical use. When analyzing the recommendations of Russian and foreign regulatory authorities on restricting the circulation of medicines and / or the need to amend the instructions for their medical use in connection with the change in the assessment of the safety profile, we identified 16 administrative decisions of foreign regulatory bodies containing information about the following drugs registered in Russia. We consider all recommendations to be important information on the safety of medicines, which is addressed to specialists in the field of medicine, in particular to persons authorized by pharmacovigilance in pharmaceutical companies. In addition, this information may be of interest to physicians of various specialties who in their practice use buprenorphine, venlafaxine, gadolinium contrast drugs hydroxyethyl starch, daclizumab, duloxetine, denosumab, cladribine, clomifene citrate, milnacipran, methotrexate, pemetrexet, radium dichloride, rifampicin, phoebusostat, flupirtine.

Key words: post-marketing studies; safety profile; medicines; instructions for medical use; pharmacovigilance

For citation: Shubnikova EV, Bukatina TM, Kaperko DA, Velts NYu, Darmostukova MA, Kazakov AS, et al. Post-marketing Drug Safety Research: Analysis of Recommendations of Foreign Regulators. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(3): 130–137. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-130-137>

*Corresponding author: Elena V. Shubnikova; shubnikovaev@expmed.ru

1. Бупренорфин

Бупренорфин — опиоидный анальгетик, частичный агонист μ -опиодных рецепторов и частичный антагонист κ -опиодных рецепторов. Применяют для лечения болевого синдрома.

В феврале 2018 года Агентство по контролю лекарственных средств США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих бупренорфин + налоксон (сублингвальные таблетки), информацией о риске развития глоссодинии, глоссита, эритемы слизистой рта, гипостезии полости рта и стоматитов [1].

2. Венлафаксин

Венлафаксин — антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина. Применяется при лечении депрессий.

В декабре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих венлафаксин, информацией о риске развития кардиомиопатии такоубо.

Кардиомиопатия такоубо — приобретенная кардиомиопатия, характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка, клиническими и электрокардиографическими изменениями, которые могут соответствовать картине острого инфаркта миокарда, а также высвобождением кардиоспецифических маркеров при отсутствии коронарной болезни сердца [1].

3. Гадолиниевые контрастные лекарственные средства

Гадолиниевые контрастные лекарственные средства — парамагнитные контрастные средства для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), обеспечивающие повышение контрастности изображения. Применяются для обнаружения опухолей, очагов инфекции, источника кровотечений.

В декабре 2017 года Агентство по контролю лекарственных средств Великобритании (MHRA) со ссылкой на информацию Европейского медицинского агентства (ЕМА) после повторного анализа безопасности контрастных лекарственных средств, содержащих гадолиний, одобрило рекомендации, касающиеся ограничения применения некоторых линейных гадолиниевых контрастных лекарственных средств, и приостановку действия регистрационных удостоверений других в связи с большой вероятностью высвобождения гадолиния и его накопления в тканях головного мозга [2].

В исследовании Philipp R. et al. (2018) сравнили способность накопления гадолиния, гадодиамида, гадотерата в тканях головного мозга. Забор тканей головного мозга проводили через 1 неделю, 1 месяц и 2, 3, 4, 5 и 12 месяцев после последней инъекции. Образцы мозга и плазмы отбирали для определения общей концентрации гадолиния с использованием масс-спектрометрии. Смоделировали кинетику гадолиния в тканях с целью оценки площади под кривыми и периодов полувыведения из тканей в течение 12-месячного периода без инъекции.

Гадодиамид вызывал изменения в подкорковых ядрах. Семьдесят пять процентов

общего гадолиния, обнаруженного после последней инъекции гадодиамида ($3,25 \pm 0,30$ нмоль/г), сохранялись в мозжечке через 1 год ($2,45 \pm 0,35$ нмоль/г) за счет связывания растворимого гадолиния с макромолекулами. Изменения в подкорковых ядрах не наблюдались при введении гадотерата, что согласуется с его быстрым, зависящим от времени, вымыванием до фоновых уровней ($0,07 \pm 0,03$ нмоль/г).

После повторного введения гадодиамида большая часть гадолиния была сохранена в головном мозге за счет связывания растворимого гадолиния с макромолекулами. После повторной инъекции гадотерата наблюдались только следы интактного хелатированного гадолиния с временным зазором [3].

В обзоре ЕМА отмечается, что не выявлено отрицательных последствий, связанных с отложением гадолиния в тканях. Рекомендовано ограничить применение ряда внутривенных линейных соединений, содержащих гадолиний, для того чтобы минимизировать риски, связанные с отложением гадолиния в тканях головного мозга. Внутривенные линейные соединения гадолиния (гадоксетовая, гадобеновая кислоты) могут использоваться для исследований печени. Кроме того, гадопентетовая кислота может вводиться внутрь сустава при проведении томографии, так как доза препарата очень мала. Все остальные внутривенные продукты (гадодиамид, гадоверсетамид) должны быть ограничены для использования в странах ЕС [4, 5].

4. Гидроксиэтилкрахмал

Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) — коллоидное плазмозамещающее средство. ГЭК длительно циркулирует в кровяном русле (коллоидоосмотичность), увеличивает объем циркулирующей крови, повышает артериальное давление, скорость оседания эритроцитов. Применяется при гиповолемии, ожогах, травмах, операциях и сепсисе.

На протяжении десятилетий врачи интенсивной терапии использовали растворы ГЭК для лечения гиповолемии и острой кровопотери.

В январе 2018 года комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств (PRAC), ЕМА рекомендовал приостановить продажу инфузионных растворов ГЭК.

Голосование явилось кульминацией пятилетних споров, вызванных публикацией двух рандомизированных исследований, в кото-

рых сообщалось, что применение ГЭК несет серьезные риски. На основе этих публикаций в 2013 году регуляторные органы различных стран начали выносить предупреждения. США добавили предупреждения в маркировку лекарств о повышенном риске смерти и необходимости заместительной терапии при почечной недостаточности, а также ГЭК противопоказаны пациентам с тяжелыми заболеваниями или пациентам с сепсисом или ожогами.

Шведский регулятор обратился к ЕМА с просьбой рассмотреть этот вопрос, сославшись на исследования, в которых было установлено использование ГЭК в запрещенных группах. После 11-недельного процесса в январе ЕМА принято решение о запрете использования ГЭК и изъятия из обращения на фармацевтическом рынке [4].

5. Даклизумаб

Даклизумаб — иммунодепрессивное средство, гуманизированное моноклональное мышинное антитело. Действует как антагонист рецепторов интерлейкина-2 на поверхности Т-лимфоцитов.

В январе 2018 года МНРА обновило рекомендации по ограничению применения препарата даклизумаб у пациентов с рассеянным склерозом в связи с риском развития тяжелых повреждений печени.

Даклизумаб был одобрен в 2016 году FDA для лечения рассеянного склероза. Согласно данным клинических исследований, лекарственное средство предотвращает рецидивы рассеянного склероза эффективнее, чем интерферон бета-1а.

МНРА с целью снижения риска для пациента рекомендует назначать препарат только взрослым с рецидивирующей формой множественного склероза и только в случае отсутствия адекватного ответа на терапию двумя болезнью-модифицирующими препаратами или если другие стандартные препараты противопоказаны.

Рекомендуется не использовать препарат для лечения пациентов с предшествующими заболеваниями печени. Перед началом лечения следует провести скрининг на гепатит В и С, а также оценить уровень печеночных трансаминаз. В случае повышения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы в 2 раза, а также при наличии в анамнезе других аутоиммунных заболеваний терапия даклизумабом противопоказана.

Следует проводить мониторинг показателей АСТ, АЛТ и билирубина перед применением каждой дозы препарата. Необходимо прекратить лечение, если уровень АСТ и АЛТ выше нормы в 3 и более раз. Лабораторные показатели необходимо оценивать на протяжении 6 месяцев после проведенной терапии.

Пациенту следует незамедлительно обратиться к врачу в случае появления признаков печеночной дисфункции: тошноты, рвоты, боли в животе, слабости, потери аппетита, желтушности кожи и склер и потемнения мочи [3, 4].

6. Дулоксетин

Дулоксетин — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. За счет нарушения обратного нейронального захвата этих медиаторов на уровне спинного мозга активируется торможение сенсорных нейронов и повышается порог болевой чувствительности при болевом синдроме. Используется для лечения депрессии, болевой формы диабетической нейропатии.

На основании результатов пострегистрационных исследований FDA приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению дулоксетина информацией о риске развития стресс-индуцированной кардиомиопатии такоцубо.

Кардиомиопатия такоцубо (takotsubo) — это ослабление сократимости левого желудочка, как правило, в результате сильного эмоционального или физического стресса. Точная причина неизвестна, но специалисты считают, что гормоны (например, адреналин) вызывает изменения в клетках сердечной мышцы и/или коронарных сосудах, которые препятствуют эффективному сокращению левого желудочка. Исследователи предполагают, что пожилые женщины более уязвимы из-за снижения уровня эстрогенов после менопаузы.

Симптомы такоцубо неотличимы от симптомов сердечного приступа. На электрокардиограмме (ЭКГ) могут проявляться аномалии, подобные тем, которые возникают при некоторых сердечных приступах — в частности, повышение сегмента ST.

Никаких признаков обструкции коронарных артерий на ангиограмме не отмечается. Регистрируется быстрое, но небольшое увеличение сердечных биомаркеров. При коронарном синдроме изменения концентрации биомаркеров более выражены.

Эхокардиограмма позволяет обнаружить аномалии движения стенок левого желудочка. Наиболее распространенная аномалия при кардиомиопатии такоцубо — это расширение нижней части левого желудочка (вершины). Во время сокращения этот выпуклый желудочек напоминает такоцубо, горшок, используемый японскими рыбаками для захвата осьминогов [1].

7. Деносумаб

Деносумаб — человеческое моноклональное IgG2 антитело, которое с высокой специфичностью связывает RANKL-цитокин, снижая количество и активность остеокластов. В результате деносумаб способствует уменьшению костной резорбции и увеличению массы и прочности кости. Применяется для лечения остеопороза, костных метастазов, гигантоклеточной опухоли костей.

В январе 2018 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих деносумаб, информацией о риске развития множественных спонтанных переломов позвонков после прекращения приема препарата (парадоксальный эффект отмены) [1].

8. Кладрибин

Кладрибин — иммунодепрессивное средство, проявляет цитотоксическое действие в отношении делящихся и неделящихся клеток, ингибируя синтез и репарацию ДНК. Применяется для лечения волосатоклеточного лейкоза, хронического лимфолейкоза.

Проведенный в декабре 2017 года ЕМА обзор безопасности выявил три случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, принимающих кладрибин. При этом один из пациентов умер. Отмечено, что кладрибин может индуцировать длительную лимфопению, которая, вероятно, играет роль в развитии ПМЛ.

У пациентов с неврологическими симптомами целесообразно провести дифференциальную диагностику с ПМЛ. Оценка ПМЛ должна включать неврологическое обследование, МРТ головного мозга, ПЦР анализ СМЖ на наличие JC-вирусной ДНК. При подозрении на развитие ПМЛ следует немедленно прекратить терапию кладрибином [3].

9. Кломифена цитрат

Кломифена цитрат — стимулятор продукции гонадотропинов, специфически связывается с эстрогенными рецепторами гипоталамуса и гипофиза, повышая секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. Это, в свою очередь, стимулирует созревание и активность фолликула в яичнике, а также последующее образование и стимулирование функции желтого тела. Применяют для лечения бесплодия, маточных кровотечений, аменореи, галактореи, поликистоза яичников, андрогенной недостаточности и для диагностики нарушений гонадотропной функции гипофиза.

В декабре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих кломифена цитрат, информацией о риске развития панкреатита и гипертриглицеридемии [1].

10. Милнаципран

Милнаципран — антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина. Препарат применяется для лечения депрессий, нормализует эмоциональную сферу, повышает концентрацию внимания, ускоряет и улучшает когнитивные функции.

FDA было установлено, что лечение этим антидепрессантом может сопровождаться развитием кардиомиопатии такоубо. Рекомендовано дополнить инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих милнаципран, информацией о риске развития кардиомиопатии такоубо [1].

11. Метотрексат

Метотрексат — противоопухолевый, цитостатический препарат антиметаболит, подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Блокирует синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Особо чувствительны к действию препарата быстро пролиферирующие ткани: клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника, мочевого

пузыря, полости рта. Используется для лечения острого лимфо/миелобластного лейкоза, миеломной болезни, лимфомы, трофобластических опухолей, грибкового микоза, тяжелых форм псориаза, ревматоидного артрита, рассеянного склероза.

В январе 2018 года PRAC/EMA сообщил о случаях развития легочных альвеолярных геморрагий на фоне применения метотрексата при ревматических и других аутоиммунных заболеваниях. Эта нежелательная реакция может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо провести срочное обследование пациента для подтверждения диагноза. Рекомендовано дополнить инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих метотрексат, информацией о риске развития легочных альвеолярных геморрагий [4].

12. Пеметрексет

Пеметрексет — противоопухолевое средство, антиметаболит. Противоопухолевое действие препарата реализуется путем нарушения процессов клеточного деления. Ингибирует ключевые фолат-зависимые ферменты, участвующие в биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Применяется для лечения местнораспространенного или метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, злокачественной мезотелиомы плевры.

В январе 2018 года PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих пеметрексет, информацией о риске развития нефрогенного несахарного диабета.

Специалисты PRAC сообщают о случаях развития нефрогенного несахарного диабета и некроза почечных канальцев при применении лекарственного препарата пеметрексед как при монотерапии, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Большинство нежелательных явлений регрессировало после отмены препарата. Следует постоянно контролировать состояние пациентов в отношении развития острого тубулярного некроза, снижения функции почек и появления симптомов нефрогенного несахарного диабета (полиурия, жажда, обезвоживание и гипернатриемия) [4, 5].

13. Радия дихлорид [223 Ra]

Радия дихлорид [223 Ra] — терапевтический альфа-излучающий радиофармацевтический препарат с таргетным противоопухолевым воздействием на костные метастазы. Применяется для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

В декабре 2017 года MHRA со ссылкой на информацию ЕМА предупредило о риске развития переломов и летальных исходов при совместном применении радия хлорида [223 Ra] с абиратерона ацетатом и преднизолоном.

Предварительный анализ результатов клинических исследований показал увеличение риска переломов и смерти у пациентов, проходящих терапию данной комбинацией. В этом исследовании умерли 27 % пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с 20 % пациентов из группы плацебо + абиратерон ацетат + преднизолон. Частота переломов также была выше на фоне терапии радия дихлоридом (24 % против 7 %).

Рекомендовано не использовать данную комбинацию препаратов для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы до тех пор, пока не будет проведен полный анализ данных исследования [2, 4].

14. Рифампицин

Рифампицин — бактерицидное антибактериальное средство широкого спектра действия. Препарат нарушает синтез РНК в бактериальной клетке. Эффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микроорганизмов. Применяется в составе комбинированной терапии туберкулеза, лепры, бруцеллеза.

В январе 2018 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих рифампицин, информацией об изменении цвета зубной эмали. Применение рифампицина может привести к постоянному окрашиванию зубов в желтый, оранжевый, красный или коричневый цвет [1].

15. Фебуксостат

Фебуксостат — противоподагрическое средство, ингибитор ксантиноксидазы. В результате селективного ингибирования ксантиноксидазы происходит снижение концен-

трации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применяется для лечения гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов.

В ноябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих фебуксостат, информацией о риске смерти от сердечно-сосудистой патологии.

В исследовании приняли участие более 6000 пациентов с подагрой. У всех были диагностированы различные патологии сердечно-сосудистой системы. Специалисты обнаружили, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, принимавших фебуксостат, был достоверно выше, чем у пациентов, использующих аллопуринол [1].

16. Флупиртин

Флупиртин — избирательный активатор ионных калиевых каналов нейронов (selective neuronal potassium channel opener — SNEPCO). Открывает K^+ -каналы, помогающие нейрону вернуться в состояние покоя. Прекращается поступление ионов Ca^{2+} в клетку, Mg^{2+} вновь блокирует NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецептор — опосредованно подавляется активация NMDA-рецепторов. Происходит стабилизация мембранного потенциала и снижение возбудимости нейронов без передачи импульсов на мотонейроны и в головной мозг. За счет непрямого антагонизма по отношению к NMDA-рецепторам, принимающим активное участие в нисходящих механизмах модуляции боли и GABA-ергических процессах, оказывает анальгезирующее, миорелаксирующее и нейропротективное действие. Применяют флупиртин для купирования боли, вызванной мышечным спазмом, злокачественными новообразованиями, альгодисменореей.

В феврале 2018 года PRAC/ЕМА рекомендовал отозвать регистрационные удостоверения на препараты, содержащие неопиоидный анальгетик флупиртин, на территории стран ЕС. Такое решение является результатом расследования PRAC, в ходе которого эксперты пришли к выводу, что польза от препарата не превышает риски.

В 2013 году были введены ограничения применения флупиртина в связи с сообщениями о серьезных повреждениях печени.

Было разрешено принимать его для лечения острой боли у взрослых пациентов только в случае, когда другие анальгетики не могут быть назначены. При этом длительность терапии не должна превышать две недели и необходимо ежедневно мониторировать печеночные ферменты. Однако исследование показало, что введенные ограничения не выполняются, а тяжелые повреждения печени, включая развитие печеночной недостаточности, продолжают случаться. Поэтому PRAC/ЕМА считает целесообразным прекратить применение данного анальгетика [4].

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was supported by the FSBI "SCEEMP" of the Ministry of Health of Russia and was carried out as part of a publicly funded research project (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ОБ АВТОРАХ

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

Шубникова Елена Владимировна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Букатина Татьяна Михайловна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Каперко Дмитрий Алексеевич. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Вельц Наталья Юрьевна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агентство по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США. FDA [Internet]. 2018 (дата обращения 10.03.2018). Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>
2. Агентство по контролю лекарственных средств Великобритании. GOV.UK [Internet]. 2018 (дата обращения 15.01.2018). Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>
3. Philippe R, Fingerhut S, Factor C, Vives V, Letien J. One-year Retention of Gadolinium in the Brain: Comparison of Gadodiamide and Gadoterate Meglumine in a Rodent Model. *Radiology*. 2017;288:2.
4. Европейское медицинское агентство. ЕМА [Internet]. 2018 (дата обращения 10.02.2018). Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
5. УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Internet]. 2018 (дата обращения 10.01.2018). Available from: <http://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety>

AUTHORS

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

Elena V. Shubnikova. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Tatyana M. Bukatina. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Dmitry A. Kaperko. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Natalia Y. Velts. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Maria A. Darmostukova. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Казakov Александр Сергеевич. Ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Кутехова Галина Викторовна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Alexander S. Kazakov. Leading Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology, PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Irina I. Snegireva. Head of Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Eugenia O. Zhuravleva. Head of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Galina V. Kutekhova. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Статья поступила 21.07.2018
Article was received 21 July 2018

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018

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)*	Производи- тель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата оконча- ния терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция						Дата начала НР	
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований) Дата разрешения НР _____						Критерии серьезности НР:	
						<input type="checkbox"/> Смерть	
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни	
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление	
						<input type="checkbox"/> Инвалидность	
						<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 состояния <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							
Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							
Данные сообщającego лица							
<input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной							
Контактный телефон/e-mail: _____							
ФИО _____							
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	ФИО руководителя организации	Юридический адрес	Почтовый адрес	ИНН	ОГРН	ФИО уполномоченного по фармаконадзору	Должность	Телефон	E-mail

К опубликованию принимаются рукописи статей, соответствующие формальным требованиям журнала, прошедшие процедуру двойного слепого рецензирования и получившие рекомендацию к публикации на заседании редколлегии журнала. Решение о публикации принимается с учетом научной значимости и актуальности материалов. Оригинальность текста рукописи должна быть не менее 70 %. Количество ссылок на собственные работы не должно превышать 20 % в списке литературы.

Рукописи статей, отклоненные редакционной коллегией, повторно не принимаются и не рассматриваются. Рукописи статей представляют в электронном виде файла формата MS Word (*.doc, *.docx или *.rtf). Каждая рукопись должна иметь направление от учреждения, в котором выполнена работа.

Объем рукописи экспериментальной работы не должен превышать 6000 слов, объем рукописи обзорной статьи — 9000 слов. Указанный объем включает: текст рукописи, таблицы, подписи к рисункам, резюме, список литературы, в том числе все разделы, переведенные на английский язык. При форматировании текста устанавливаются поля: верхнее и нижнее — 2 см, слева — 3 см, справа — 1,5 см; шрифт Times New Roman, кегль 14 и полуторный интервал между строками — для основного текста рукописи; шрифт Times New Roman, кегль 12 и одинарный интервал между строками — для текста резюме, ключевых слов, таблиц, подписей к рисункам, списка литературы и информации об авторах.

Рукописи должны быть тщательно выверены и отредактированы. Авторы несут полную ответственность за безупречное языковое оформление текста, особенно за правильную научную терминологию. Редакция оставляет за собой право сокращать принятые работы без изменения их смысла.

Редакция просит авторов не включать рекламные материалы в тексты рукописей. В случае обнаружения скрытой рекламы рукопись статьи не будет опубликована.

Если в работе представлены результаты собственных исследований с участием животных или людей как объектов исследования, в рукописи статьи авторы должны указать, что все стадии соответствуют законодательству и нормативным документам исследовательских организаций, а также

одобренны соответствующими комитетами (с указанием названия документа). В рукописи должно быть четко отражено, что от участвующих в исследованиях людей получено информированное согласие.

Плата за публикацию рукописей не взимается.

Рукописи статей по итогам «заочных научных конференций» к публикации не принимаются.

Структура рукописи

- В левом верхнем углу приводится шифр УДК.
- В правом верхнем углу — шифр специальности (специальностей).
- Название рукописи (полное и сокращенное), сокращенный вариант названия рукописи должен отражать основной смысл названия и быть не более 80 знаков с пробелами — для размещения в колонтитулах на страницах журнала.
- Инициалы и фамилия(и) автора(ов). В верхнем индексе звездочкой отмечается контактное лицо для переписки и цифрой — место работы автора (если разные авторы работают в разных учреждениях).
- Полное название учреждения, в котором была выполнена работа, с указанием ведомственной принадлежности (если учреждений несколько, то аффилиация авторов отмечается верхним индексом после каждой фамилии и перед названием учреждения), адрес с указанием индекса города, названия улицы, номера дома.
- Резюме (150–250 слов, резюме должно максимально характеризовать содержательную часть рукописи, отражать цель работы, методы, полученные результаты и выводы).
- Перечень ключевых слов (должен включать от 5 до 10 слов или словосочетаний из текста рукописи). Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются через точку с запятой. После ключевых слов точка не ставится.
- Выходные данные статьи для цитирования.
- *Контактное лицо: (ФИО и e-mail).

Продублированные на английском языке: название рукописи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения с полным адресом, резюме, ключевые слова, выходные данные для цитирования, контактное лицо. **Имена и фамилии авторов** рекомен-

дуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.net>.

- Текст рукописи. Редколлегия рекомендует стандартизировать структуру представляемого материала, излагая его в следующей последовательности: «ВВЕДЕНИЕ», заканчивающееся формулировкой цели работы и ее задач; «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ»; «РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ»; «ВЫВОДЫ» или «ЗАКЛЮЧЕНИЕ». Названия разделов в рукописях обзорного характера определяются автором.
- Информация о наличии или отсутствии конфликта интересов и об источнике финансирования (дублируются на английском языке).
- Раздел «ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES» (в порядке цитирования источников в тексте рукописи, для русскоязычных источников — выходные данные дублируются на английском языке).
- Раздел «Об авторах» (указываются полное название учреждения с адресом, фамилии, имена и отчества полностью, должности и названия подразделения в указанном выше учреждении, ученые степени и звания). Продублированные на английском языке сведения об авторах (необходимо приводить полное имя автора, первую букву отчества и фамилию. Пример: Vera I. Ivanova).
- Рисунки и таблицы располагаются в конце рукописи статьи после раздела «об авторах».

РЕЗЮМЕ должно быть информативным (не содержать общих слов), содержательным (отражать основное содержание рукописи), структурированным (следовать логике описания результатов в рукописи). Для оригинальных статей резюме должно повторять структуру рукописи, включающей *введение, цель, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение*. Метод или методологию проведения работы в резюме целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом

отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение. Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в рукописи статьи.

В тексте резюме следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке). В качестве помощи для написания резюме можно использовать ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования».

ВВЕДЕНИЕ должно содержать краткую оценку современного состояния проблемы, обоснование ее актуальности и формулировку цели и задач работы. Формулировка цели работы должна соответствовать названию рукописи статьи.

Раздел **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ** должен содержать сведения о методах исследования, достаточные для их воспроизведения. Следует приводить детали процесса рандомизации. Необходимо привести методы, использованные для обеспечения «слепого» контроля. При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на актуальные источники. Необходимо указать, какие компьютерные программы применялись в работе.

Раздел **«РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ»** должен быть написан кратко и логично. Данные таблиц и рисунков не должны дублировать друг друга. Изложение результатов должно заключаться в выявлении обнаруженных закономерностей, а не механическом пересказе содержания таблиц и графиков.

Раздел **«ВЫВОДЫ»** (или **«ЗАКЛЮЧЕНИЕ»**) должны соответствовать *цели* исследования; полученные результаты должны демонстрировать решение поставленных задач. Основной вывод должен содержать ответ на вопрос, поставленный во вводной части рукописи.

Обязательным разделом рукописи является информация о наличии/отсутствии конфликта интересов и об источнике финансирования.

Автор рукописи обязан давать ссылки на источник, откуда он заимствует материалы или отдельные результаты. Использование заимствованного материала (частей чужого текста или собственных ранее опубликованных работ, цитат, таблиц, формул, графиков и т.п.) без ссылки на автора и источник заимствования квалифицируется как плагиат, который является безусловным основанием для отказа в публикации статьи.

Таблицы должны иметь номер и заголовок. Номер таблицы ставится сверху справа, ниже дается ее название. 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 рукописи необходимо привести ссылку на таблицу.

Материал таблиц (как и рисунков) должен быть понятным и не дублировать текст рукописи. Цифровой материал таблиц должен быть обработан статистически.

Графики необходимо представлять в виде вставки из программы Microsoft Excel либо с помощью инструмента «Диаграммы» Microsoft Word в редактируемой форме.

Математические и химические формулы, уравнения и символы должны набираться в рамке MathType целиком. *Набор формул из составных элементов, где частью формулы является таблица, или текст, или внедренная рамка, не допускается. Также не допускается вставлять в текст формулы как графические элементы (рисунки).*

Латинские названия объектов исследований в названии рукописи и в тексте пишутся с соблюдением общепринятых правил таксономической номенклатуры: бинарные видовые — курсивом (*Drosophila melanogaster*), таксонов более высокого ранга — прямым шрифтом (Drosophila или Drosophilidae).

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 подрисунковой подписи. Сначала приводится название рисунка (фотографии), а затем — расшифровка цифровых или буквенных обозначений. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение, метод окрашивания. Разрешение рисунков и фотографий должно быть не менее 300 точек на

дюйм, формат JPEG, TIFF, PNG. Необходимо, чтобы все таблицы/рисунки, приложенные к тексту рукописи, были упомянуты в тексте.

Цитаты, приводимые в статьях, должны быть выверены. В квадратных скобках обязательно должно быть указание на источник.

Ссылки на источники литературы в тексте оформляют номерами в квадратных скобках в порядке их цитирования. При цитировании источников следует отражать актуальные работы не только российских, но и зарубежных коллег за последние 5–7 лет. Если цитируемая статья имеет цифровой идентификатор объекта DOI и/или PMID его/ их необходимо указать в конце ссылки. Необходимо избегать ложного цитирования. Редакция оставляет за собой право выборочно проверять соответствие ссылок цитируемым сведениям. В случае обнаружения ложного цитирования рукопись статьи не публикуется.

В ссылках на рукописи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких рукописей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Раздел «ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES» оформляется 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 (для последней страницы указываются только изменившиеся цифры, пример: 482–6, вместо 482–486 или 359–63, вместо 359–363).

Названия отечественных журналов следует давать полностью. Исключение составляют журналы, чьи названия зафиксированы в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>) и других аналогичных изданиях.

Если количество авторов не превышает 6 человек, то в библиографическом описании упоминаются все авторы, если авторов больше шести, то указываются 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.

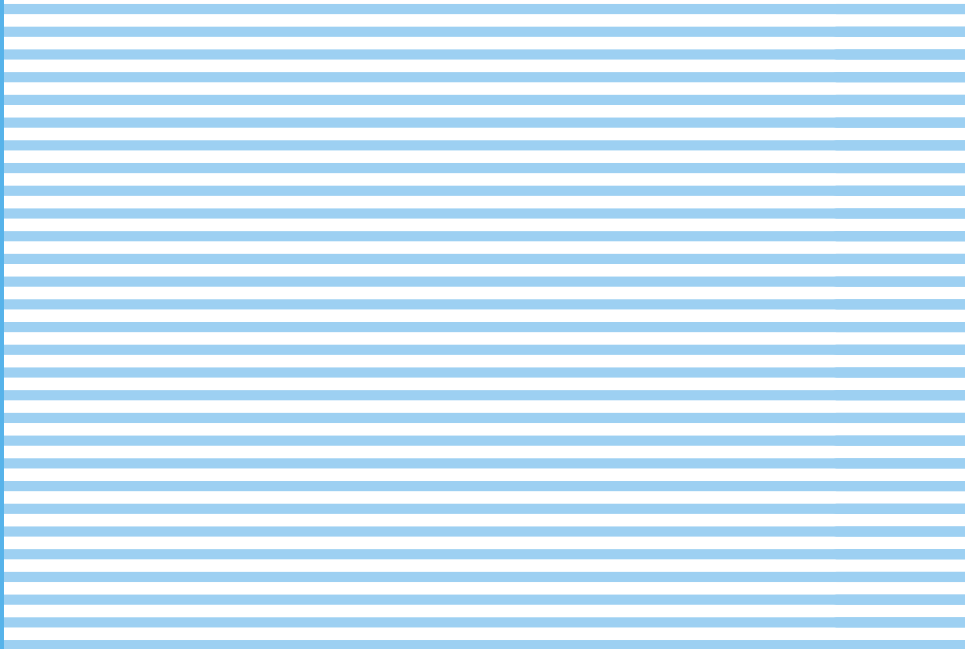
Для учета требований таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок рукописи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому для русскоязычных

источников приводится в квадратных скобках перевод на английский язык. 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 рукописей 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.

Английский перевод русскоязычных ссылок должен иметь ту же структуру, что и оригинал: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (перевод и/или транслитерация), указание на язык статьи в круглых скобках (In Russ.). После закрытия квадратной скобки точка не ставится (для правильного индексирования в e-library).

После перевода на английский язык указываются (если есть) ссылка на электронный ресурс Available from: или цифровой идентификатор объекта (DOI: и/или PMID:).



ISSN 2312-7821



9 772312 782004