

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

Том 6, № 4
Volume 6, No. 4
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



Архив журнала размещен в российских и международных реферативных и индексных базах данных: «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), «КиберЛенинка», «Соционет», Российской государственной библиотеке, Академии Google (Google Scholar), Dimensions, DOAJ, Open Archives Initiative, ResearchBib, WorldCat.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,538 (без самоцитирования).

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.risksafety.ru

Все статьи проходят рецензирование двумя рецензентами. Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

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. Основан в 2013 году.

Первый выпуск журнала «Безопасность лекарств» был осуществлен сотрудниками кафедры общей и клинической фармакологии РУДН в 1994 году. В 2006–2012 годах журнал носил название «Безопасность лекарств и фармаконадзор». 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).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Лепяхин Владимир Константинович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Дроздов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Чельцов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОР:

Шестакова Алина Павловна, ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России (Москва, Россия)

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

[BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Research and practice 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. Was founded in 2013.

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 Peoples' Friendship University of Russia in 1994, in 2006–2012 the journal was called «Safety of medicines and pharmacovigilance». This journal in Russia and member states of the Eurasian economic union devoted to the important parts of clinical pharmacology – drugs safety and pharmacovigilance (detection, assessment and prevention of undesirable consequences of the use of medicines).

EDITOR-IN-CHIEF:

Vladimir K. Lepakhin, Corr. Member of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF:

Boris K. Romanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Renad N. Alyautdin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov
First Moscow State Medical University (Moscow,
Russia)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples'
Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Maxim L. Maksimov, MD, Dr. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of
Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov
First Moscow State Medical University (Moscow,
Russia)

Sergey S. Postnikov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Pirogov Russian National Research Medical
University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of
Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Airat U. Ziganshin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan
State Medical University (Kazan, Russia)

Sergey A. Kasparov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific
Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), Senior Research
Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of
Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr.
Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University
(Volgograd, Russia)

Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples'
Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR:

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.),
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR:

Yulia A. Smirnova, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific
Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products
(Moscow, Russia)

EDITOR:

Alina P. Shestakova, Scientific Centre for Expert
Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 6, №4
Октябрь — декабрь 2018

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

Редакторская колонка

К читателям

Б. К. Романов 149

Оригинальные статьи

Оценка отчетности по фармаконадзору в России

Ю. В. Олефир, Б. К. Романов, Р. Н. Аляутдин, В. К. Лепахин, А. Е. Крашенинников, Е. В. Шубникова . . . 150

Обзоры

К вопросу о безопасности вакцинации против гриппа пациентов пожилого и старческого возраста

О. Н. Ткачева, А. П. Переверзев, Н. К. Рунихина, Ю. В. Котовская 155

Нежелательные реакции при применении препаратов валерианы и корвалола: анализ спонтанных сообщений

С. Л. Морохина, Р. Н. Аляутдин, Д. А. Каперко, Е. В. Шубникова, И. И. Снегирева, Ю. А. Смирнова 162

Нефармакологические методы лечения как способ повышения безопасности фармакотерапии и профилактики полипрагмазии у пациентов старше 60 лет

А. П. Переверзев, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Ю. С. Онучина, Е. Н. Дудинская, А. В. Наумов 174

Сигнальные сообщения в педиатрической практике

Г. В. Кутехова, Е. О. Журавлева, М. А. Дармостукова, И. И. Снегирева, Н. Ю. Вельц,
Р. Н. Аляутдин, Е. В. Шубникова 180

Клинические наблюдения

Случай синдрома Кушинга у ребенка 15 лет после длительного эндоназального применения дексаметазона

С. С. Постников, М. Е. Карманов, Е. В. Кувалдина, А. З. Гаджиева,
М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская, А. Е. Ермилин 187

Разное

Форма извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта
лекарственного препарата 191

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:

ПИ № ФС77-54707 от 17 июля 2013 г.

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

Издатель: ООО «Ваше Цифровое Издательство»

Юридический адрес:

109263, Москва, ул. Шкулева, д. 9, к. 2

Тел./факс: +7(499) 754-99-93

E-mail: isupport@neicon.ru

Сайт: http://elpub.ru

Адрес редакции: 127051, Москва, Петровский б-р,
д. 8, стр. 2

E-mail: birf@expmed.ru

Тел.: +7 (495) 625-43-48, доб. 63-45

Сайт: www.risksafety.ru

Подписано в печать: 26.11.2018

Формат 60×90/8. Печ. л. 6

Бумага мелованная. Печать офсетная

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2018



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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 6, No. 4

October — December 2018

Editor's Note

Editorial

B. K. Romanov 149

Original Articles

Assessment of Pharmacovigilance Reporting in Russia

Yu. V. Olefir, B. K. Romanov, R. N. Alyautdin, V. K. Lepakhin, A. E. Krashenninnikov, E. V. Shubnikova 150

Reviews

Revisiting the Safety of Vaccination against the Flu in Elderly Patients

O. N. Tkacheva, A. P. Pereverzev, N. K. Runikhina, Yu. V. Kotovskaya 155

Adverse Reactions of Drugs Contains Valeriana and Corvalol: Analysis of Spontaneous Reporting

S. L. Morokhina, R. N. Alyautdin, D. A. Kaperko, E. V. Shubnikova, I. I. Snegireva, Yu. A. Smirnova 162

Non-pharmacological Approaches to Treatment of Patients over 60 Years as a Way to Improve Pharmacotherapy Safety and Prevent Polypharmacy

A. P. Pereverzev, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya, Yu. S. Onuchina, E. N. Dudinskaya, A. V. Naumov 174

Signal Messages in Pediatric Practice

G. V. Kutekhova, E. O. Zhuravleva, M. A. Darmostukova, I. I. Snegireva, N. Yu. Velts,
R. N. Alyautdin, E. V. Shubnikova 180

Clinical Observations

The Case of Cushing Syndrome in a Child of 15 Years after Prolonged Endonasal Use of Dexamethasone

S. S. Postnikov, M. E. Karmanov, E. V. Kuvaldina, A. Z. Gadzhieva, M. N. Kostyleva,
A. N. Gratsianskaya, A. E. Ermilin 187

Other

Adverse Drug Reaction Reporting Form 191

Mass media registration certificate:
ПМ № ФС77-54707 of July 17, 2013

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»
Registered office: 9/2 Shkuleva Street, Moscow
109263, Russian Federation
Tel./fax: +7 (499) 754-99-93
E-mail: isupport@neicon.ru
Website: <http://elpub.ru>

Postal address: 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow
127051

E-mail: birf@expmed.ru
Tel.: +7 (495) 625-43-48, ext. 63-45
Website: www.risksafety.ru

Passed for printing: 26 November 2018
Format 60×90/8. Conventional printed sheets: 6
Enamel-paper. Offset printing

© Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2018

Уважаемые читатели!

Уходящий год был богат важными событиями для российского фармаконадзора.

С 1 января 2018 г., по завершении практически трехлетнего периода «проверочной амнистии», началась реализация риск-ориентированного подхода к контрольно-надзорной деятельности. На порядок увеличилось количество проверок Росздравнадзором исполнения требований законодательства в части фармаконадзора разработчиками лекарственных препаратов для медицинского применения — организаций, на имя которых Минздравом России было выдано разрешение на проведение клинических исследований, клинических центров и контрактных организаций. Результаты этой работы еще только предстоит оценить.

В январе–феврале 2018 г. большинство российских держателей регистрационных удостоверений лекарственных средств для медицинского применения впервые столкнулось с проблемой подготовки Периодических отчетов по безопасности. Многие из них не смогли ее преодолеть даже несмотря на то, что на сайте Росздравнадзора размещена видеолекция по надлежащей подготовке этого отчетного документа. Возможно, необходима подготовка дополнительного методического материала.

В июле 2018 г. была начата работа по уточнению данных о Региональных центрах мониторинга безопасности лекарственных средств. Результаты этой работы мы представим на страницах нашего журнала.

С августа 2018 г. осуществляется перевод на русский язык терминов международного классификатора нежелательных явлений — MedDRA. Данную задачу выполняют эксперты под методическим руководством представителя Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ) Елены Обернихиной — менеджера по фармаконадзору GlaxoSmithKline.

В октябре 2018 г. в Москве прошла международная конференция по фармаконадзору, на которую Росздравнадзор и АИРМ пригласили ведущих специалистов с мировым именем и представителей системы российского фармаконадзора. Это мероприятие стало для нас наиболее ярким и важным событием года.

Также в октябре 2018 г. состоялось заседание редакционной коллегии нашего журнала, на котором были приняты важные решения по его реорганизации и развитию.

Переход в 2018 г. журнала на новую платформу <https://www.risksafety.ru>, соответствующую современным международным требованиям, предъявляемым к сайтам научных журналов, позволил подготовить текущий выпуск журнала на более высоком технологическом уровне с использованием системы электронной редакции.

Редакция журнала благодарит своих авторов за подготовку и представление к публикации новых актуальных статей, представляющих интерес для всех работников здравоохранения России. Большую признательность выражаем рецензентам журнала за высококвалифицированную помощь при подготовке к публикации поступающих в редакцию рукописей. Поддержка специалистов помогает нам улучшить качество публикаций и повысить научный уровень журнала.

Надеемся на продолжение и развитие нашего плодотворного сотрудничества.

*Заместитель главного редактора
доктор медицинских наук
Романов Б.К.*

Оценка отчетности по фармаконадзору в России

Ю. В. Олефир¹, *Б. К. Романов¹, Р. Н. Аляутдин¹, В. К. Лепяхин¹,
А. Е. Крашенинников², Е. В. Шубникова¹

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

² Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», Большой бульвар, д. 42, стр. 1, территория инновационного центра Сколково, Москва, 143026, Российская Федерация

Резюме. В связи с реализацией в России с 1 января 2018 года риск-ориентированного подхода к контролю фармаконадзора повышается ответственность производителей и разработчиков лекарственных средств в части надлежащей подготовки и представления отчетности. **Целью работы** является оценка состояния системы экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности лекарственных препаратов в соответствии с актуальными требованиями законодательства Российской Федерации и Евразийского экономического союза. Статья продолжает серию публикаций о рекомендациях по подготовке форм отчетности по фармаконадзору. Представлены **результаты** оценки состояния отдельных элементов системы контроля лекарственной безопасности в России в части подготовки форм отчетности в соответствии с актуальными нормативными требованиями национального и международного законодательства для держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения и разработчиков лекарственных средств. **Выводы:** предложены рекомендации по надлежащей подготовке периодической отчетности. Выделен круг проблем, требующих дополнительной оценки, в частности неудовлетворительное состояние системы Региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств в России. Статья адресована клиническим фармакологам, уполномоченным по фармаконадзору, специалистам по фармаконадзору, руководителям медицинских и фармацевтических организаций и исследователям в области медицины.

Ключевые слова: экспресс-отчетность; сообщение; извещение; нежелательное явление; нежелательная реакция; периодический отчет; периодический отчет по безопасности лекарственного средства; периодический отчет по безопасности лекарственного препарата; фармаконадзор

Для цитирования: Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН, Лепяхин ВК, Крашенинников АЕ, Шубникова ЕВ. Оценка отчетности по фармаконадзору в России. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):150–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-150-154>

***Контактное лицо:** Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

Assessment of Pharmacovigilance Reporting in Russia

Yu. V. Olefir¹, *B. K. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹, V. K. Lepakhin¹,
A. E. Krasheninnikov², E. V. Shubnikova¹

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

² Independent Noncommercial Organization «National Pharmacovigilance Research Center», 42/1, Bolshoi Blvd, Moscow 143026, Russian Federation

Abstract. The risk-based approach to pharmacovigilance control implemented in Russia since January 1, 2018 increases the responsibility of manufacturers and developers of medicines. The purpose of the work is to assess the system of Express reporting and Periodic reporting on the safety of drugs in accordance with the relevant requirements of the legislation of the Russian Federation and the Eurasian Economic Union. The article continues a series of publications on recommendations for the preparation of reporting forms on pharmacovigilance. The article presents the results of the assessment of the state of elements of the system of drug safety control in Russia in terms of the preparation of reporting forms in accordance with the current regulatory requirements of national and international legislation for holders of registration certificates of medicines for medical use and developers of medicines. Recommendations for proper preparation of periodic reporting are proposed. The range of problems requiring additional assessment, in particular, the state of the system of regional centers for monitoring the safety of medicines in Russia is highlighted. The article is addressed to clinical pharmacologists, pharmacovigilance

commissioners, pharmacovigilance specialists, heads of medical and pharmaceutical organizations and medical authors.

Key words: express reporting; adverse event; adverse reaction; periodic reporting; periodic safety update report; pharmacovigilance

For citation: Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN, Lepakhin VK, Krashenninnikov AE, Shubnikova EV. Assessment of pharmacovigilance reporting in Russia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):150–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-150-154>

*Contact person: Boris K. Romanov; Romanov@expmed.ru

Переход Российской Федерации на реализацию с 1 января 2018 г. риск-ориентированного подхода к контрольно-надзорной деятельности в сфере фармаконадзора повысил количество и значимость документарных проверок, включающих количественную и качественную оценку отчетности, а минимизация рисков в этой части стала актуальной для всех субъектов системы лекарственной безопасности.

Подготовка экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности лекарственного средства (ЛС) осуществляется на основании Приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» по форме и в сроки, приведенные в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»¹ разработчиками ЛС (организациями, на имя которых выдано разрешение на проведение клинического исследования, или уполномоченными ими юридическими лицами) и держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) всех зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения.

Отчетные формы представляются ДРУ и разработчиками ЛС рекомендуемым способом — направлением в федеральную базу данных «Фармаконадзор» Росздравнадзора (для ДРУ) или в базу данных «МКИЛС» («Мониторинг клинических исследований лекарственных средств») Росздравнадзора (для разработчиков ЛС). Если причиной нежелательного явления в ходе проведения клинического исследования стало применение зарегистрированного ЛП, экспресс-отчетность об этом событии направляется

разработчиком ЛС в базу данных «Фармаконадзор» Росздравнадзора [1–5].

Альтернативным способом является направление отчетности в другие базы данных, за исключением ситуаций с экспресс-отчетностью для независимых этических комитетов по безопасности клинических исследований разрабатываемых ЛС.

Целью работы является оценка состояния системы экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности ЛП в соответствии с актуальными требованиями законодательства Российской Федерации и Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Задачи исследования: проведение оценки регуляторного воздействия; анализ источников информации для подготовки отчетности; оценка корректирующих действий регуляторных органов и отрасли; оценка целесообразности подготовки рекомендаций по надлежащей подготовке отчетности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования — результаты опроса руководителей медицинских и регуляторных подразделений фармацевтических компаний; административные решения, размещенные в Государственном реестре лекарственных средств с 09.01.2004 по 02.08.2018, результаты опроса авторов медицинских журналов, а также нормативные правовые акты и внутренняя документация регуляторных органов России и ЕАЭС, отечественные и зарубежные руководства по методам оценки безопасности ЛС, научные статьи, федеральные базы данных по лекарственной безопасности.

Проведены информационно-аналитические исследования по оценке нормативного влияния актуальных требований законодательства в сфере фармаконадзора на риски, связанные с обращением ЛС для медицинского применения, с использованием методов системного анализа, экспертного опроса лидеров мнений, а также методов статистической обработки данных.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Available from: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки регуляторного воздействия проведена оценка результатов опроса 38 представителей отрасли и анализ 164 административных решений. Было установлено, что в первые 9 месяцев 2018 года наибольшие сложности возникали с подготовкой ДРУ периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов (ПОБ). Половина опрошенных ДРУ (19 респондентов) отметила наличие отрицательных экспертных заключений по представленным ПОБ, из них более половины (12 респондентов) являлись отечественными производителями ЛС. Результаты анализа административных решений регулятора указывают на преобладающую роль инициативных отраслевых источников — практически все решения были подготовлены на основании писем от заявителей и Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

Опрос разработчиков ЛС показал, что отдельные организации не исполняют регуляторные требования по представлению ежегодных отчетов по безопасности разрабатываемых ЛП. Это относится исключительно к проведению краткосрочных клинических исследований, например при оценке биобезопасности. Иных проблем с подготовкой и представлением необходимой отчетности разработчиками ЛС установлено не было.

Анализ источников информации для отчетности показал, что важным источником информации для проведения оценки отношения пользы и риска в ПОБ являются публикации в профильных средствах массовой информации о побочном действии ЛС и об административных решениях зарубежных и международных регуляторных и научных организаций в части безопасности ЛС. Для оценки качества этой информации проводился опрос авторов 4 медицинских журналов, специализирующихся на проблематике безопасности ЛС.

Результаты проведенного опроса показали высокий уровень понимания авторами медицинских журналов необходимого минимального объема информации, достаточного для качественной работы системы фармаконадзора.

Еще один важный источник информации для ДРУ — это система спонтанных сообщений. Эти сообщения направляются в базу данных «Фармаконадзор» Росздравнадзора различными категориями респондентов (клинические фармакологи, представители фармацевтических компаний, представители региональных подразделений Росздравнадзора и др.) [1, 4, 6, 7]. Традиционно наиболее качественная информация в спонтанных сообщениях поступает от профильных специалистов — клинических фармакологов и провизоров Региональных центров мониторинга безопасности ЛС (РЦМБЛС).

Результаты проведенного с 19 июля по 21 сентября 2018 г. опроса сотрудников РЦМБЛС показали, что у 25 из 61 РЦМБЛС, указанного на веб-сайте Росздравнадзора², произошла смена электронных адресов, многие центры уже не существуют, 3 центра ответили на обращения к ним в течение 3 и более месяцев. Доля спонтанных сообщений из РЦМБЛС ничтожна. Можно сделать заключение, что система РЦМБЛС в России в настоящее время фактически разрушена. При этом инициативная работа центров в отдельных регионах России продолжает осуществляться на очень высоком качественном уровне, позволяющем опираться именно на них при работе с сигналами по безопасности ЛС.

Оценка корректирующих действий показала высокую степень готовности Росздравнадзора к совершенствованию системы отчетности по фармаконадзору. На веб-сайте организации были размещены две лекции в форме презентаций, в которых сотрудниками экспертной организации были даны рекомендации по оценке рисков и по подготовке ПОБ.

Следует особо отметить важное значение для российского фармаконадзора международной конференции по фармаконадзору с привлечением ведущих специалистов мирового уровня, впервые проведенной 11 октября 2018 г. Росздравнадзором при поддержке Ассоциации международных фармацевтических производителей и при участии специалистов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и других экспертных организаций России и стран ЕАЭС. В работе конференции приняло участие более 200 представителей отрасли — прежде всего уполномоченных лиц по фармаконадзору.

² <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitprnglp/documents/42074>

Оценка нормативных требований в части подготовки экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности ЛС указывает на отсутствие изменений в 2018 году и на сохраняющуюся актуальность ранее подготовленных рекомендаций.

При подготовке периодической отчетности следует руководствоваться следующими рекомендациями [3].

1. Необходимость своевременной оценки сроков для подготовки отчетности. Начинать подготовку рекомендуется уже за несколько дней до закрытия отчетного периода. Как и ранее, сроки подготовки определяются индивидуальной квалификацией исполнителя (включающей понимание им актуальных нормативных требований, умение получать всю необходимую информацию и наличие навыков правильно применять надлежащие методы работы с этой информацией), его загруженностью, объемом и характером обрабатываемого материала.

2. Необходимость проверки соответствия оформления, названий разделов, порядка их представления и содержания соответствующим актуальным нормативным требованиям (которые могут изменяться).

3. Необходимость установления соответствия информации по безопасности ЛП в течение отчетного периода ранее имевшейся информации и, если требуется, принятия на основании новых данных решения о внесении изменений в регистрационную документацию.

4. Необходимость заполнить все разделы установленной отчетной формы с использованием актуального кодификатора терминологии на русском языке и универсальных методов проведения анализа для оценки степени риска по всем показателям, зарегистрированным для данного ЛП, с целью итогового определения отношения «польза-риск».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют оценить как удовлетворительное современное состояние российской системы экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности ЛП. Предложенные рекомендации по подготовке периодических отчетных форм по фармаконадзору отвечают актуальным требованиям законодательства Российской Федерации и ЕАЭС.

Благодарности. Работа выполнена в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках исполнения гранта № 064.44.2018 от 15.10.2018 «Анкетирование авторов медицинских журналов. Разработка рекомендаций по подготовке периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов».

Acknowledgements. The data reported in this publication was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products and was carried out as part of a publicly funded research project (public accounting No. 064.44.2018).

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. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озеретковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(4):27–31. [Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia: legal and regulatory framework, current stage of development. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(4):27–31 (In Russ.)]
2. Маковеев АН, Березина ВС. Российский фармаконадзор — 2016. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;(2):230–6. [Makoveev AN, Berezina VS. Russian pharmacovigilance — 2016. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2015;(2):230–6 (In Russ.)]
3. Романов БК, Аляутдин РН, Дармостукова МА, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовая форма периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(4):148–60. [Romanov BK, Alyautdin RN, Darmostukova MA, Glagolev SV, Polivanov VA. Standard form of the Periodic Safety Update Report. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(4):148–60 (In Russ.)]
4. Gildeeva GN, Yurkov VI. Pharmacovigilance in Russia: Challenges, Prospects and Current State of Affairs. *J Pharmacovigil*. 2016;(4):206. <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000206>
5. Кузнецов ЕА, Тихонов СА, Березина ВС. Организация системы фармаконадзора в фармацевтической компании. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;(4):172–80. [Kuznetsov YA, Tikhonov SA, Berezina VS. Organization of the pharmacovigilance system in pharmaceutical company. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2015;(4):172–80 (In Russ.)]

6. Гильдеева ГН, Глаголев СВ, Юрков ВИ. Проблемы контроля лекарственной безопасности в РФ: роль специалистов по фармаконадзору. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;(5):114–8. [Gildeeva GN, Glagolev SV, Yurkov VI. Problems of drug safety monitoring in Russia: role of pharmacovigilance experts. *Vestnik Roszdravnadzora* = *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2016;(5):114–8 (In Russ.)]
7. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асещкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54–61. [Murashko MA, Parhomenko DV, Asetskaya IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora* = *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;(3):54–61 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, проф., начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Лепяхин Владимир Константинович, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный научный сотрудник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, канд. фарм. наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

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

Статья поступила 09.11.2018
После доработки 26.11.2018
Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

Yuri V. Olefir, MD, Dr. Sci. (Med.), General Director of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Boris K. Romanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Deputy General Director for Scientific Research of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Renad N. Alyautdin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Vladimir K. Lepakhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Chief Research associate of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Anatoly E. Krashenninikov, Cand. Sci. (Pharm.), General Director of the National Pharmacovigilance Research Center. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Article was received 9 November 2018
Revised 26 November 2018
Accepted for publication 26 November 2018

К вопросу о безопасности вакцинации против гриппа пациентов пожилого и старческого возраста

О. Н. Ткачева, *А. П. Переверзев, Н. К. Рунихина, Ю. В. Котовская

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва, 129226, Российская Федерация*

Резюме. Лица пожилого и старческого возраста входят в группу повышенного риска развития инфекционных заболеваний, которые протекают тяжелее, чем у пациентов более молодого возраста, сопровождаются повышением риска летального исхода, а также могут представлять трудность для диагностики ввиду «смазанной» клинической картины. В соответствии с рекомендациями ВОЗ вакцинация является одним из наиболее эффективных способов профилактики гриппа у пациентов пожилого и старческого возраста. Однако применение вакцин может быть ассоциировано с риском побочного действия. В большинстве случаев они имеют субклинические проявления и/или нетяжелые клинические проявления (нежелательные реакции), однако в относительно небольшом проценте случаев возможно развитие серьезных поствакцинальных осложнений (анафилаксия, синдром Гийена—Барре и др.). В статье представлен обзор данных литературы о потенциальных поствакцинальных осложнениях и нежелательных реакциях на вакцины, а также обобщена информация об изменениях иммунной системы, вызываемых процессом старения. По мнению авторов, информирование специалистов здравоохранения позволит повысить безопасность вакцинации против гриппа пациентов 60 лет и старше. Авторами сделан вывод о том, что польза от применения вакцин, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, продолжает превышать потенциальные риски, а вакцинация против гриппа лиц указанного возраста является эффективным и безопасным способом профилактики заболевания. Для повышения эффективности вакцинации гериатрических пациентов можно рекомендовать в том числе использование вакцин в высоких дозах и применение адъювантов в составе вакцин.

Ключевые слова: вакцинация; вакцины против гриппа; пожилые пациенты; immunosenescence; безопасность вакцин; нежелательные реакции; иммунитет

Для цитирования: Ткачева ОН, Переверзев АП, Рунихина НК, Котовская ЮВ. К вопросу о безопасности вакцинации против гриппа пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):155–161. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-155-161>

***Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Revisiting the Safety of Vaccination against the Flu in Elderly Patients

O. N. Tkacheva, *A. P. Pereverzev, N. K. Runikhina, Yu. V. Kotovskaya

*Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Russian Clinical and Research Center of Gerontology,
16, 1-st Leonova st., Moscow 129226, Russian Federation*

Abstract. Elderly patients are at higher risk of developing infectious diseases that might have more severe progression than those of younger age groups, accompanied by an increased risk of death. These medical conditions in elderly may also present difficulties for diagnosis due to a «blurred» clinical picture. By WHO recommendations the vaccination against influenza is one of the most effective ways to prevent this type of infection in elderly patients. However the use of vaccines may be associated with a risk of adverse drug reactions. In most cases, they have subclinical manifestations and/or non-severe clinical manifestations (adverse reactions), but in a relatively small percentage of cases, the use of vaccines may be associated with a risk of developing serious post-vaccination complications (anaphylaxis, Guillain-Barre syndrome etc.). This article represents data on the safety of influenza vaccines in patients over 60 years old, with due regard to immunosenescence. According to the authors opinion, this will improve the safety of vaccination against influenza patients 60 years and older. At the end of the article, the authors conclude that despite the potential risks, the by the benefits of the use of influenza vaccines con-

tinue to overweight potential risks and vaccination of elderly people is effective and safe way to prevent influenza. To improve the effectiveness of vaccination of patients 60 years and older the use of high dose vaccines and adjuvants can be recommended.

Key words: vaccination; influenza vaccines; elderly patients; immunosenescence; vaccine safety; adverse reactions; immunity

For citation: Tkacheva ON, Pereverzev AP, Runikhina NK, Kotovskaya YuV. Revisiting the Safety of Vaccination against the Flu in Elderly Patients. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):155–161. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-155-161>

***Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Лица пожилого и старческого возраста входят в группу повышенного риска развития инфекционных заболеваний, которые протекают тяжелее, чем у лиц более молодого возраста, сопровождаются повышением риска летального исхода, а также могут представлять трудность для диагностики ввиду нечеткой клинической картины [1, 2].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹ вакцинация является одним из наиболее эффективных способов профилактики гриппа у пациентов пожилого и старческого возраста [1–3]. Иммунореактивность таких пациентов отличается от таковой у лиц других возрастных групп. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается снижение иммунного ответа по сравнению с более молодыми пациентами вследствие процесса старения иммунной системы, который в англоязычной литературе обозначается термином «immunosenescence». Ключевым фактором в данном процессе является снижение спо-

¹ Influenza. Vaccine use. WHO; 2018. <http://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>

собности иммунной системы к адекватной реакции на появление как новых, так и уже известных антигенов, в основе чего лежит уменьшение эффективности процесса захвата и презентации антигенов, снижение количества Т- и В-клеток в крови вследствие инволюции тимуса и другие факторы (табл. 1) [1, 3].

Применение любых вакцин может быть ассоциировано с риском развития побочных действий, которые отражают реакцию организма на их введение. Чаще всего они имеют субклинические и/или нетяжелые клинические проявления, однако в редких случаях возможно развитие серьезных поствакцинальных осложнений, таких как тяжелые аллергические реакции, судороги, синдром Гийена—Барре, коллаптоидные реакции, энцефалопатии, сывороточная болезнь и др. [4]. Возникновение аллергических реакций при применении вакцин возможно как на антигены, так и на вспомогательные вещества (консерванты, адъюванты и др.), а также остатки субстратов (например, куриный белок), на которых выращивались штаммы возбудителя. Поэтому во избежание развития осложнений

Таблица 1. Основные изменения иммунной системы, которые происходят вследствие процесса старения организма («immunosenescence») [1, 3]

Table 1. Major changes in the immune system due to immunosenescence [1, 3]

Тип клетки	Изменение функциональной активности клеток вследствие процесса старения организма
НК-клетки	Снижение эффективности элиминации инфицированных клеток / цитотоксичность; снижение продукции цитокинов
Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Снижение хемотаксиса, элиминации патогенов / бактерицидное действие, фагоцитоза, TLR-сигнальной функции
Дендритные клетки	Нарушение фагоцитоза и презентации антигенов
Т-клетки	Снижение количества наивных Т-клеток, продуцируемых организмом (CD4 и CD8); увеличение количества Т-клеток, имевших контакт с антигенами (CD4 и CD8); снижение варибельности Т-клеток
CD4 Т-клетки и В-клетки	Снижение аффинитета антител к антигенам
В-клетки	Снижение количества наивных В-клеток, продуцируемых организмом; снижение эффективности ответа на появление новых антигенов

следует тщательно собирать аллергологический анамнез у вакцинируемого.

Цель работы: анализ и систематизация данных литературы о безопасности вакцинации против гриппа пациентов пожилого и старческого возраста.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи.

1. Изучение данных научной литературы об особенностях иммунного статуса у пациентов пожилого и старческого возраста.

2. Анализ и обобщение современных подходов к повышению эффективности и безопасности вакцинации пациентов пожилого и старческого возраста.

В работе были использованы информационно-аналитические методы: поиск научной информации в открытых источниках научной литературы и медицинской документации, ее систематизация и анализ. Объекты исследования — научные статьи, материалы баз данных лекарственных средств, инструкции по применению вакцин.

В Российской Федерации лица пожилого и старческого возраста в соответствии с национальным календарем профилактических прививок подлежат обязательной вакцинации против гриппа.

Для профилактики сезонного гриппа в Российской Федерации зарегистрированы и могут применяться следующие вакцины (информация приведена в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств², далее — ГРЛС).

1. Гриппол® Квадтивалент. Вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная (Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + Азоксимера бромид). Держатель регистрационного удостоверения: ООО «НПО Петровакс Фарм».

2. СОВИГРИПП®. Вакцина гриппозная инактивированная субъединичная. Держатель регистрационного удостоверения: АО «НПО «Микроген».

3. Гриппол плюс. Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + Азоксимера бромид. Держатель регистрационного удостоверения: ООО «НПО Петровакс Фарм».

4. Ультрикс®. Вакцина гриппозная инактивированная расщепленная. Держатель регистрационного удостоверения: ООО «ФОРТ».

5. Ваксигрип. Инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа. Держатель регистрационного удостоверения: Санофи Пастер С.А.

6. Инфлювак®. Вакцина гриппозная субъединичная инактивированная. Держатель регистрационного удостоверения: Эбботт Биолоджикалз Б.В.

7. Флюваксин. Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]. Держатель регистрационного удостоверения: ЗАО «Мед-инторг».

8. Флю-М [Вакцина гриппозная инактивированная расщепленная]. Держатель регистрационного удостоверения: ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства.

9. МикроФлю [Вакцина гриппозная инактивированная цельновирионная]. Держатель регистрационного удостоверения: ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства.

10. Ультравак®. Вакцина гриппозная аллантоисная живая. Держатель регистрационного удостоверения: АО «НПО «Микроген».

Перечень основных компонентов вакцин (активные и вспомогательные вещества) для профилактики гриппа, зарегистрированных в Российской Федерации, представлен в таблице 2 [4].

Согласно инструкциям по медицинскому применению, опубликованным в ГРЛС, введение любых вакцин, в том числе против гриппа, может быть ассоциировано с риском развития таких нежелательных реакций, как субфебрильная температура, недомогание, слабость, боль в горле, насморк, головная боль, аллергические реакции (в том числе немедленного типа), невралгии, парестезии, неврологические расстройства, миалгии. По данным активного мониторинга эффективности и безопасности вакцинации против гриппа в Австралии (число пациентов, вошедших в исследование, — 102 911, получены данные 73 892 пациентов; число лиц старше 65 лет — 4710), использование вакцин против гриппа может приводить также к развитию судорог, повышению тонуса мышц, потере сознания [5]. Некоторые из приведенных выше нежела-

² Государственный реестр лекарственных средств. 2018. <http://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 2. Основные компоненты вакцин для профилактики сезонного гриппа, зарегистрированных в Российской Федерации [4]

Table 2. The main components of vaccines for the prevention of seasonal flu, registered in the Russian Federation [4]

Вакцина	Состав
Гриппол® Квадριвалент	Антиген вируса гриппа типа А (H1N1), антиген вируса гриппа типа А (H3N2), антиген вируса гриппа типа В (линия Yamagata), антиген вируса гриппа типа В (линия Victoria), азоксимера бромид. Вспомогательные вещества: фосфатно-солевой буферный раствор, тиомерсал
СОВИГРИПП®	Антиген вируса гриппа подтипа А (H1N1), антиген вируса гриппа подтипа А (H3N2), антиген вируса гриппа подтипа В. Вспомогательные вещества: адъювант СОВИДОН™, консервант тиомерсал, фосфатно-солевой буферный раствор. В варианте вакцины без консерванта отсутствует тиомерсал
Гриппол плюс	Антиген вируса гриппа типа А (H1N1), антиген вируса гриппа типа А (H3N2), антиген вируса гриппа типа В, азоксимера бромид. Вспомогательные вещества: фосфатно-солевой буферный раствор
Ультрикс®	Антиген вируса гриппа типа А (H1N1), антиген вируса гриппа типа А (H3N2), антиген вируса гриппа типа В. Вспомогательные вещества: консервант мертиолят (возможен вариант вакцины без консерванта), фосфатно-солевой буферный раствор
Ваксигрип	Антиген вируса гриппа типа А (H1N1), антиген вируса гриппа типа А (H3N2), антиген вируса гриппа типа В. Вспомогательные вещества: буферный раствор
Инфлювак®	Антиген вируса гриппа подтипа А (H1N1), антиген вируса гриппа подтипа А (H3N2), антиген вируса гриппа подтипа В. Вспомогательные вещества: буферный раствор, цитрат натрия, СТАВ, сахараза, формальдегид, полисорбат
Флюваксин	Антиген вируса гриппа подтипа А (H1N1), антиген вируса гриппа подтипа А (H3N2), антиген вируса гриппа подтипа В. Вспомогательные вещества: буферный раствор, тиомерсал
Флю-М	Антиген вируса гриппа типа А (H1N1), антиген вируса гриппа типа А (H3N2), антиген вируса гриппа типа В. Вспомогательные вещества: стабилизатор — Тритон X-100, консервант — тиомерсал (возможен вариант вакцины без консерванта), фосфатно-солевой буферный раствор
МикроФлю	Гемагглютинин вируса гриппа подтипа А (H1N1), гемагглютинин вируса гриппа подтипа А (H3N2), гемагглютинин вируса гриппа подтипа В. Вспомогательные вещества: стабилизатор — альбумин человека
Ультравак®	Реассортантный вирус гриппа подтипов А (H1N1) и А (H3N2). Реассортантный вирус гриппа типа В. Вспомогательные вещества: стабилизатор М-2: сахараза, лактозы моногидрат, глицин, натрия глутамат моногидрат, трометамол, натрия хлорид, желатин

тельных реакций являются прогнозируемыми и дозозависимыми. Было отмечено, что риск развития осложнений выше при использовании вакцины против гриппа в комбинации с другими вакцинами, а также у детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, и ниже у лиц 65 лет и старше [5].

Во многих вакцинах против гриппа, произведенных в Российской Федерации, доза содержит 5 мкг гемагглютинина каждого штамма (общая доза 15–20 мкг гемагглютинина). Для вакцин зарубежного произ-

водства, производимых без адъюванта, стандартная доза составляет 45 мкг гемагглютинина (по 15 мкг гемагглютинина каждого штамма) [6]. Как отмечалось выше, вакцинация пожилых людей характеризуется сниженным иммунным ответом в сравнении с лицами среднего возраста, и применения вакцин в стандартных дозах может быть недостаточно для эффективной профилактики гриппа. В ряде стран перспективным способом повышения эффективности вакцинопрофилактики у лиц старше 65 лет в настоящий

момент является применение высоких доз вакцины против гриппа. Так, в США вакцина Fluzone® High-Dose, Sanofi-Pasteur, лицензированная Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) (в настоящее время в Российской Федерации данная вакцина не зарегистрирована), которая рекомендована для применения у лиц старше 65 лет, содержит 60 мкг гемагглютинаина каждого штамма (H1N1, H3N2, B). Общая антигенная «нагрузка» после введения 1 дозы данного препарата составляет 180 мкг гемагглютинаина.

В научной литературе вопрос о безопасности применения высоких доз вакцины против гриппа у пожилых людей остается дискуссионным. В 2017 г. Wilkinson K. и соавт. провели метаанализ и представили систематический обзор эффективности и безопасности применения вакцины против гриппа в высоких дозах в сравнении с обычным режимом дозирования у пациентов 65 лет и старше, в котором было показано значительное снижение риска развития лабораторно подтвержденной гриппозной инфекции (отношение рисков 0,76, 95 % доверительный интервал от 0,65 до 0,90; I² 0 %, 2 исследования, 41 141 пациент), отсутствие летальных исходов, синдрома Гийена—Барре или анафилактических реакций как в группе пациентов, получивших стандартную дозу вакцины, так и в группе лиц, которым вводилась вакцина в высокой дозе. Однако в одной из статей, вошедших в систематический обзор, авторами описывается случай развития паралича Белла у пациента, которому проводилась вакцинация против гриппа в стандартной дозе [2].

Другим потенциальным способом повышения эффективности иммунизации против гриппа лиц старше 60 лет может быть применение живых вакцин. Однако данный способ профилактики нежелателен ввиду парадоксального риска ухудшения иммунного ответа, обусловленного в большей степени наличием предшествующего иммунитета к аналогичным штаммам, а не процессами старения, что приводит к необходимости поиска альтернативных способов вакцинации в данной возрастной группе [7]. Также некоторыми исследователями отмечается, что применение живых аттенуированных вакцин против гриппа во всех возрастных группах, включая пожилых

людей, повышает риск развития системных нежелательных реакций, таких как боль в горле, ринорея, головная и мышечная боль, а в некоторых случаях — и летаргия [7, 8]. Ввиду высокого риска развития осложнений применение живой вакцины против гриппа у лиц пожилого и старческого возраста не рекомендовано [6].

Повысить эффективность иммунизации и снизить антигенную нагрузку возможно также путем добавления в вакцины различных адъювантов, например полиоксидония (азоксимера бромид) или совидона (сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина). Полиоксидоний обладает иммуномодулирующими, умеренными противовоспалительными, антиоксидантными, детоксицирующими свойствами, но потенциально может вызывать как системные (аллергии, повышение температуры тела), так и местные (болезненность, покраснение в месте введения и др.) нежелательные реакции. Совидон обладает иммуномодулирующими, детоксицирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, но у некоторых пациентов может оказывать пирогенный эффект и вызывать аллергические реакции³.

В состав вакцин включают также консерванты, стабилизаторы и некоторые другие группы вспомогательных веществ. Тиомерсал является наиболее широко используемым консервантом для вакцин. Данное вещество содержит очень небольшое количество ртутьорганического соединения (этилртути) [9], которое не накапливается в организме (активно выводится через кишечник), поэтому эксперты ВОЗ пришли к заключению, что содержащийся в вакцинах тиомерсал не представляет опасности для здоровья^{4,5}.

Цитрат натрия — вещество, широко применяемое в пищевой и фармацевтической промышленности в качестве консерванта, антикоагулянта или регулятора кислотно-щелочного состава растворов, которое относительно безопасно. Тем не менее он может способствовать повышению артериального давления, снижать аппетит, вызывать тош-

³ Информация о вакцине Совигрипп. <https://www.sovigripp.ru/>

⁴ Thimerosal MSDS. <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9925236>

⁵ Influenza. Vaccine use. WHO; 2018. <http://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>

ноту, болезненные ощущения в животе, рвоту⁶. Однако содержание данного вещества в вакцинах незначительно, а потому развитие осложнений маловероятно.

Буферные растворы содержат электролиты (натрия хлорид, калия хлорид и прочие), которые с учетом малого вводимого объема дозы вакцины можно считать безопасными для организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц 60 лет и старше отмечается снижение иммунного ответа по сравнению с более молодыми людьми вследствие процесса старения иммунной системы преимущественно из-за инволюции тимуса. Это проявляется снижением количества наивных Т-клеток, продуцируемых организмом (CD4 и CD8), увеличением количества Т-клеток, имевших контакт с антигенами (CD4 и CD8), снижением вариабельности Т-клеток и др.

Использование вакцин против гриппа в высоких дозах (по 60 мкг гемагглютинаина каждого штамма, общая доза — 180 мкг гемагглютинаина), а также введение в их состав адъювантов может повысить эффективность вакцинации у лиц 60 лет и старше.

Несмотря на снижение иммунного статуса пожилых пациентов вследствие естественного процесса старения, вакцинация лиц пожилого и старческого возраста продолжает оставаться самым эффективным и безопасным способом профилактики гриппа. Для повышения эффективности вакцинации пациентов 60 лет и старше можно рекомендовать, в том числе, использование вакцин в высоких дозах и применение адъювантов в составе вакцин.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without 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.

⁶ Sodium Citrate. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09154>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткачева ОН, Переверзев АП, Рунихина НК, Котовская ЮВ. Безопасность вакцинации против гриппа и пневмококка у пациентов пожилого и старческого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(8(1)):2–4. [Tkacheva ON, Pereverzev AP, Runihina NK, Kotovskaya YuV. Safety of vaccination against influenza and pneumococcus in elderly and senile patients. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* = *RMJ. Medical Review*. 2018;(8(1)):2–4 (In Russ.)]
2. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(21):2775–80. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.092>
3. Triglav TK, Poljak M. Vaccination indications and limits in the elderly. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*. 2013;22(3):65–70.
4. Таточенко ВК, Озеретковский НА. *Иммунопрофилактика-2018: справочник*. М.: Боррес; 2018. [Tatochenko VK, Ozeretskij NA. *Immunoprophylaxis-2018: Handbook*. Moscow: Borges; 2018 (In Russ.)]
5. Pillsbury AJ, Glover C, Jacoby P, Quinn HE, Fathima P, Cashman P, et al. Active surveillance of 2017 seasonal influenza vaccine safety: an observational cohort study of individuals aged 6 months and older in Australia. *BMJ Open*. 2018;8(10):e023263. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023263>
6. Sridhar S, Brokstad KA, Cox RJ. Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2015;3(2):373–89. <https://doi.org/10.3390/vaccines3020373>
7. Amanna IJ. Balancing the Efficacy and Safety of Vaccines in the Elderly. *Open Longev Sci*. 2012;(6):64–72. <https://doi.org/10.2174/1876326X01206010064>
8. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WDJr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis*. 1994;169(1):68–76.
9. Sharpe MA, Livingston AD, Baskin DS. Thimerosal-Derived Ethylmercury is a Mitochondrial Toxin in Human Astrocytes: Possible Role of Fenton Chemistry in the Oxidation and Breakage of mtDNA. *J Toxicol*. 2012;2012:373678. <https://doi.org/10.1155/2012/373678>

ОБ АВТОРАХ

Ткачева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, проф., директор ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России, Президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член РАГГ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Рунихина Надежда Константиновна, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по гериатрической работе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член РАГГ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член РАГГ, член расширенного правления Европейского общества гериатрической медицины. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Статья поступила 10.10.2018

После доработки 23.11.2018

Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

Olga N. Tkacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Chief Specialist — geriatrician of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians (RAGG). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Anton P. Pereverzev, MD, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the laboratory of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, member of RAGG. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Nadezda K. Runikhina, MD, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for geriatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>

Yulia V. Kotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, member of RAGG, full board member of the European Union Geriatric Medicine Society. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Article was received 10 October 2018

Revised 23 November 2018

Accepted for publication 26 November 2018

Нежелательные реакции при применении препаратов валерианы и корвалола: анализ спонтанных сообщений

*С. Л. Морохина, Р. Н. Аляутдин, Д. А. Каперко, Е. В. Шубникова,
И. И. Снегирева, Ю. А. Смирнова

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. Валерианы лекарственной корневища с корнями, монопрепараты и комплексные лекарственные растительные средства на их основе, а также многокомпонентный препарат Корвалол, содержащий химически синтезированный этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты (этилбромизовалерианат), являются препаратами безрецептурного отпуска и широко используются населением для самолечения. В то же время в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 2009 по 2018 г. было зарегистрировано 147 спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций при приеме корневища с корнями валерианы и препарата Корвалол. Цель работы — анализ спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций при приеме валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора и оценка соответствия этих данных информации в инструкциях по медицинскому применению. В спонтанных сообщениях были отмечены реакции со стороны нервной системы (заторможенность, сонливость, вялость, слабость, апатия, головная боль, головокружение, угнетение сознания, ступор, нейротоксичность, токсическая энцефалопатия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, чувство горечи во рту, жжение слизистой оболочки, отрыжка, изжога, расстройства аппетита), со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия) и аллергические реакции (зуд кожи, гиперемия кожи, сыпь, макулопапулезная сыпь, крапивница, дерматит, хейлит, афтозный стоматит, ангионевротический отек). Седативное и анксиолитическое действие валериановой кислоты, ведущего биологически активного компонента валерианы корневищ с корнями, опосредуется через модуляцию функции рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А. Экспериментально подтверждено, что механизм действия валериановой кислоты подобен механизму действия препаратов бензодиазепинового ряда, что может быть причиной развития ряда отмеченных в сообщениях нежелательных реакций неврологического характера. Однако спектр нежелательных реакций пациентов, приведенных в сообщениях, существенно шире, чем возможные нежелательные реакции, указанные в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов. Возникает необходимость дальнейшего мониторинга сообщений, углубленного анализа уже поступивших данных и внесения дополнительной информации в инструкции по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол для обеспечения безопасности их применения.

Ключевые слова: *Valeriana officinalis*; валериана лекарственная; Корвалол; модуляторы ГАМК_A рецепторов; побочное действие; нежелательная реакция; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств

Для цитирования: Морохина СЛ, Аляутдин РН, Каперко ДА, Шубникова ЕВ, Снегирева ИИ, Смирнова ЮА. Нежелательные реакции при применении препаратов валерианы и корвалола: анализ спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):162–173. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-162-173>

***Контактное лицо:** Морохина Светлана Львовна; MorokhinaSL@expmed.ru

Adverse Reactions of Drugs Containing Valeriana and Corvalol: Analysis of Spontaneous Reporting

*S. L. Morokhina, R. N. Alyautdin, D. A. Kaperko, E. V. Shubnikova,
I. I. Snegireva, Yu. A. Smirnova

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

Abstract. Valeriana officinalis rhizomes whis roots, monocomponent and complex herbal drugs based on *Valeriana officinalis*, and the drug Corvalol containing chemically synthesized α -bromizovalerianic acid ethyl ester (ethyl bromovalerianate) are OTC drugs and are widely used. At the same time, in the database of drug adverse effects «Pharmacovigilance» AIS Roszdravnadzor from 2009 to 2018, 147 spontaneous reports of adverse reactions were

registered when taking Valeriana rhizomes whis roots and Corvalol. The aim of the study was the analisis of spontaneous reporting about adverse reactions when taking Valeriana rhizomes and roots and the multi-component drug Corvalol in the database «Pharmacovigilance» AIS Roszdravnadzor and assessment of their compliance with the information in the instructions for medical use. It was reactions from the nervous system (lethargy, drowsiness, weakness, apathy, headache, dizziness, depression of consciousness, stupor, neurotoxicity, toxic encephalopathy), from the gastrointestinal tract (nausea, bitterness in the mouth, burning of the mucous membrane, belching, heartburn, appetite disorders), cardiovascular system (tachycardia) and allergic reactions (skin itching, skin flushing, rash, maculo-papular rash, urticaria, dermatitis, cheilitis, aphthous stomatitis, angioedema) in the reports. The sedative and anxiolytic effects of the leading biologically active component of rhizomes with valerian roots, valerenic acid, are mediated through modulation of the function of type- γ -aminobutyric acid receptors A. Experimentally confirmed that the mechanism of action of valerenic acid is similar to benzodiazepine drugs, which cause of a number of reported adverse neurological reactions. However, the range of complaints from patients cited in the reports is significantly wider than in the instructions for the medical use of these drugs. There is a need for further monitoring of reports and analysis of already received data and the addition of prescribing information of Valeriana rhizomes whis roots and Corvalol for ensuring safety requirements.

Keywords: *Valeriana officinalis*; Corvalol; GABAA-receptor modulators; adverse effect; adverse reaction; pharmacovigilance; drug safety

For citation: Morokhina SL, Alyautdin RN, Kaperko DA, Shubnikova EV, Snegireva II, Smirnova YuA. Adverse reactions of drugs containing valeriana and Corvalol: analysis of spontaneous reporting. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):162–173. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-162-173>

*Corresponding author: Svetlana L. Morokhina; MorokhinaSL@expmed.ru

Растительные препараты безрецептурного отпуска в России традиционно пользуются высоким спросом у населения. Среди седативных препаратов природного происхождения, широко применяемых в повседневной жизни и в стрессовых ситуациях, в категорию отпускаемых без рецепта попадает более 80 % средств аптечного ассортимента. Потребители высоко оценивают безопасность их применения по сравнению с синтетическими средствами [1].

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), представитель семейства валериановых (*Valerianaceae*), — хорошо известное лекарственное растение, биологически активные вещества которого обладают доказанным седативным, анксиолитическим и кардиотропным действием [2, 3]. В соответствии с Государственным реестром лекарственных средств¹ (далее — ГРЛС), валерианы корневища с корнями используют для изготовления настоя, настойки, экстракта густого; сырье входит в состав успокоительных сборов № 2 и № 3, седативного сбора № 2, желудочного сбора № 3. Настойку валерианы применяют как монопрепарат и как компонент ландышево-валериановых капель, Зеленина капель, зубных капель, препаратов Беллавамен, Бромвал, Валокармид, Валемидин®, Гастргуттал®, Кардиовален. Экстракт выпускается в виде таблеток, а также является компонентом препаратов Санасон Лек, Персен®, Персен®

¹ Государственный реестр лекарственных средств. 2018. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

форте, Персен® Ночь, Ново-Пассит® и др. Сырье валерианы лекарственной и препараты на его основе включены в Европейскую фармакопею и многие национальные фармакопеи: Австрии, Австралии, Бельгии, Великобритании, Германии, Италии, Франции, Канады, России, США, Швейцарии [4].

Не менее популярен у населения отпускаемый без рецепта врача многокомпонентный препарат Корвалол седативного и спазмолитического действия, в состав которого входят фенобарбитал, химически синтезированный этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты (этилбромизовалерианат) и масло листьев мяты перечной.

В базе данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора с 2009 по 2018 г. было зарегистрировано 147 спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций (НР) при приеме валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол. Пациенты использовали данные препараты для самолечения или при амбулаторной терапии.

В разделе сообщений «Описание нежелательных реакций» чаще всего отмечались реакции со стороны нервной системы. В случае препарата Корвалол это заторможенность, сонливость, вялость, слабость, апатия, головная боль, головокружение, угнетение сознания, ступор, нейротоксичность, энцефалопатия токсическая; для валерианы корневищ с корнями — сонливость, вялость, слабость. Среди НР со стороны желудочно-кишечно-

го тракта (ЖКТ) на фоне приема препарата Корвалол присутствовали тошнота, чувство горечи во рту, жжение слизистой оболочки, отрыжка, изжога; валерианы корневищ с корнями — тошнота, расстройства аппетита. Сообщалось также о НР аллергического характера: прием препарата Корвалол сопровождался зудом кожи, гиперемией кожи, сыпью, в том числе макулопапулезной, дерматитом, хейлитом, ангионевротическим отеком; прием валерианы корневищ с корнями — крапивницей, эритемой экссудативной, афтозным стоматитом. Кроме того, в нескольких случаях использование препарата Корвалол ассоциировалось с возникновением сердцебиения (тахикардии).

По клиническим исходам указанные в спонтанных сообщениях НР при приеме валерианы корневищ с корнями и основная часть НР при приеме препарата Корвалол (за исключением 3 случаев) относились к категории несерьезных; в 144 случаях состояние пациентов при их отмене улучшалось, наступало выздоровление без последствий.

В одном случае (15 декабря 2017 г.) поступило сообщение о выздоровлении с последствиями после употребления препарата Корвалол, при этом потребитель связывает развитие НР с сомнениями в подлинности препарата. Пациентка — женщина 60 лет, наличие аллергических реакций отрицает. Сопутствующая терапия: Гептрал®, лиофилизат для приготовления раствора (дата начала терапии: 18.11.2017, дата прекращения: 28.11.2017), Гептрал®, табл. (дата начала терапии: 28.11.2017, терапия продолжается по настоящее время), Феназепам®, табл. (принимает по мере необходимости). Терапия препаратом Корвалол начата 14 декабря 2017 г. из ранее не использовавшегося флакона. Спустя 30 минут после приема препарата женщина почувствовала слабость в ногах, жар в груди и области живота. Затем она выпила одну таблетку препарата Феназепам®, и к вышеуказанным симптомам добавились тахикардия и диарея. Через несколько часов все симптомы разрешились самостоятельно. Пациентка отмечает, что это не первый случай возникновения подобной НР. В ноябре 2017 г. была приобретена упаковка препарата Корвалол; при его применении наблюдалась сходная симптоматика. На тот момент женщина не обратила на это внимания и заменила другим флаконом. Сомнения в подлинности препара-

та Корвалол пациентка связывает с отмеченными ею специфическими запахом и вкусом, которые отличались от обычных запаха и вкуса этого препарата.

В двух случаях за указанный период при приеме препарата Корвалол на фоне бесконтрольного употребления алкоголя наступила смерть пациентов в результате отравления фенобарбиталом, входящим в его состав.

Помимо этого, в 16 случаях отмечены различные НР при совместном приеме препаратов: валерианы корневища с корнями + Дротаверин (головокружение), валерианы корневища с корнями + Цетрин® (слабость), Корвалол + Валосердин® (сонливость), Корвалол + трава пустырника + валерианы корневища с корнями (головокружение и головная боль), Но-шпа® + валерианы корневища с корнями + Папаверина гидрохлорид (гиперемия кожи, зуд кожи), Феназепам® + Валосердин® (энцефалопатия токсическая), Корвалол + Феназепам® (сонливость, слабость, заторможенность), Спазмалгон® + Феназепам® + Корвалол + МИГ® 400 (слабость), Корвалол + Валокардин® (кома), Корвалол + Ацетилсалициловая кислота (отек ангионевротический), Корвалол + Карбамазепин (сонливость, атаксия), Корвалол + Имован® (неэффективность лекарства, расстройство сна, передозировка, применение ЛС в дозе, превышающей допустимую инструкцией), Корвалол + Жанин® (выделения из влагалища).

Цель работы — анализ спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций при приеме валерианы корневищ с корнями и многокомпонентного препарата Корвалол в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора и оценка их соответствия информации в инструкциях по медицинскому применению.

Валериану лекарственную можно отнести к хорошо изученным лекарственным растениям. Корневища с корнями валерианы включают более 150 химических компонентов, и многие из них физиологически активны [2]. Действие сырья валерианы на организм связывают с наличием в нем эфирного масла. Корневища с корнями валерианы содержат до 2 % эфирного масла, основными компонентами которого являются борнеол, изовалериановая кислота, борнилизовалерианат [5, 6]. При получении липофильной фракции экстракта валерианы с помощью исчерпывающей жидкость-жидкостной

экстракции хлороформом с последующей очисткой сжиженным оксидом углерода (IV) было обнаружено более 70 соединений, из которых 47 идентифицированы [4]. В составе фракции доминируют 3 класса соединений: органические кислоты и их производные (29,89 %, при этом содержание изовалериановой кислоты — более 22 %), сесквитерпены (18,11 %) и монотерпены (9,91 %). Именно эти вещества преимущественно влияют на фармакологические свойства валерианы.

Среди сопутствующих веществ в липофильной фракции присутствуют производные высших жирных кислот (13,06 %) и предельные углеводороды, в минорных количествах — азотсодержащие вещества (актинидин, изовалерамид, 2-пирролидон, этиловый эфир 5-оксопирролидиновой кислоты), их доля — 2,10 %, а также спирты (4,13 %) и альдегид изованилин (0,57 %) [4].

Всего в эфирном масле из высушенного сырья было определено 128 компонентов, тогда как состав эфирного масла из свежих корневищ менее разнообразен — всего 96 компонентов. Из них 58 компонентов являются общими для обоих видов масла: борнеол, изовалериановая кислота, борнилизовалерианат, пинен, терпинеол, сесквитерпеноиды (валереналь, валеренон), свободные валериановая и валереновая кислоты, валепотриаты (валтрат, изовалтрат, ацевалтрат, дигидровалтрат, изовалероксидигидровалтрат, валередин, валехлорин, 7-эпидезацетилизвалтрат), тритерпеновые гликозиды и др. [7].

При углубленном изучении элементного состава валерианы лекарственной методом хроматомасс-спектрометрии был обнаружен 61 компонент: 7 макро-, 54 микро- и ультрамикроэлемента, причем большинство из них содержится в подземной части растения. Около трети элементов относятся к эссенциальным, участвующим в регуляции многих функций организма (As, Br, Co, Cu, Fe, I, Li, Mn, Mo, Ni, Se, Si, V, Zn), и условно эссенциальным (Ag, Al, B, Bi, Sr) [8]. Растение концентрирует соли K, Fe, Mg, Na, P [3].

В настоящее время в соответствии с ФС.2.5.0009.15 «Валерианы лекарственной корневища с корнями» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания (далее — ГФ XIV издания) сырье стандартизуют по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 70 %, которых должно быть не менее 25 % (определяют

для сырья, предназначенного для получения экстрактов), и суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту — не менее 0,12 % (определяют для сырья, предназначенного для получения настоев).

Показатели качества валерианы настойки (*Valerianae tinctura simplex*) регламентируются ОФС.1.4.1.0019.15 «Настойки» ГФ XIV издания, валерианы экстракта густого (*Valerianae extractum spissum*) — ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты». Анализ содержания биологически активных веществ или суммы экстрактивных веществ этих препаратов, а также препарата Корвалол проводят с использованием валидованных методик, описанных в частных фармакопейных статьях [5].

Корневища с корнями валерианы лекарственной, настойку и экстракт из них применяют для лечения и профилактики острых и хронических невротических расстройств (неврозов, неврозоподобных и тревожных состояний), при бессоннице, в том числе с нарушением засыпания, беспокойстве, раздражительности, как успокаивающее и улучшающее кровообращение средство при кардионеврозах, повышенном артериальном давлении и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы [5, 9]. Как и валериана, комбинированный седативный препарат Корвалол, согласно инструкции, приведенной в ГРЛС, показан при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, неврозоподобных состояниях, нарушении засыпания, состоянии возбуждения с выраженными вегетативными проявлениями, а также используется как спазмолитическое средство при спазмах кишечника. Содержащие валериану средства могут быть препаратами выбора взамен бензодиазепинов и барбитуратов для мягкой терапии легких форм неврозов, нарушений сна [10], снятия симптомов стресса [3, 10]. Невысокая стоимость и безрецептурный отпуск делают их привлекательными для потребителей.

Установлено, что валериана обладает седативным, спазмолитическим, анксиолитическим и улучшающим сон действием [2, 3, 10]. Препараты валерианы положительно влияют на основные механизмы автоматизма и проводящую систему сердца, а за счет коронарорасширяющего и некоторого гипотензивного действия способствуют улучшению коронарного кровообращения и трофики сердечной мышцы [10].

Основой для объяснения особенностей терапевтического действия и прогнозирования фармакологических эффектов является химический состав биологически активных соединений растения. Действие валерианы связывают с присутствием таких ведущих групп биологически активных соединений, как сесквитерпеновые компоненты эфирного масла (валереновая кислота, валериналь, валеренон), свободные органические кислоты (изовалериановая, валериановая кислоты и др.), иридоиды семейства *Valerianaceae* — валепотриаты (валтрат, изовалтрат, их производные и др.) и пиридиновые алкалоиды (актинидин, хатинин и др.) [2].

Биоактивные компоненты, входящие в состав седативных препаратов растительного происхождения, воздействуют на механизмы важнейших регуляторных нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем мозга. Так, экспериментально и клинически было установлено, что препараты валерианы снижают рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы и усиливают тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур головного мозга [11, 12]. Аналогичным образом действует входящий в состав препарата Корвалол синтетический этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты².

Седативное и анксиолитическое действие валереновой кислоты и ее альдегида валеренала опосредуется через модуляцию функции рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А (ГАМК_A) [2].

Глутамат- и ГАМК-ергическая системы являются в организме основными возбуждающими и тормозящими нейросистемами соответственно. Около 40 % нейронов центральной нервной системы (ЦНС) являются ГАМК-ергическими. ГАМК синтезируется в мозге путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты и выполняет функцию основного медиатора, обеспечивающего тормозные процессы. Быстрый синаптический ответ реализуется через постсинаптические ГАМК_A-рецепторы. ГАМК_A-рецепторы расположены в ЦНС и в периферических органах, относятся к семейству Cys-петлевых, молекула которых представляет сложную макромолекулярную структуру — гетеропентамерный комплекс из 7 типов субъединиц (альфа, бета, гамма, дель-

та, эпсилон, пи, тета) в различных комбинациях. Фармакологические эффекты веществ, влияющих на ГАМК-ергическую систему, связывают с модуляцией специфических субъединиц. Седативные и гипнотические свойства опосредуются через ГАМК_A-рецепторы, содержащие $\alpha 1$ -субъединицы, а анксиолитические и миорелаксирующие — посредством ГАМК_A-рецепторов с $\alpha 2$ - и/или $\alpha 3$ -субъединицами. Субъединицы $\alpha 5$ играют роль в процессе обучения и запоминания [13, 14].

Валереновая кислота также избирательно модулирует ГАМК_A-рецепторы, содержащие $\beta 2$ - или $\beta 3$ -субъединицы, проявляя лишь незначительное влияние на рецепторы ГАМК_A, включающие $\beta 1$ -субъединицы. В исследованиях *in vivo* валереновая кислота индуцирует анксиолитический [15, 16] и противосудорожный эффекты. При этом прием даже высоких доз этого соединения практически не снижает локомоторную активность [16].

Проведенные исследования показали, что механизм действия валереновой кислоты подобен механизму действия препаратов бензодиазепинового ряда. При введении крысам экстракта корней валерианы (3 мл/кг), валереновой кислоты (3 мг/кг), раствора валереновой кислоты и экзогенной ГАМК (75 и 3,6 мкг/кг соответственно), диазепама (1 мг/кг) у животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» наблюдалось значительное снижение тревожного поведения по сравнению с контрольной группой, получавшей этанол (1 мл/кг). Результаты были сравнимы с действием диазепама. Валериана, таким образом, может рассматриваться как потенциальная альтернатива традиционным анксиолитикам [9].

Экспериментально подтверждено, что валериана потенцирует седативное действие анестетиков, барбитуратов и других групп препаратов, активность которых связана с влиянием на ГАМК-ергическую систему. Валереновая кислота является также частичным антагонистом серотониновых рецепторов (5-НТ) подтипа 5А, но обладает лишь слабым сродством к рецепторам 5-НТ подтипа 2В [2] (увеличение уровня нейромедиатора серотонина подавляет проявления агрессии [11]).

Седативное и спазмолитическое действие валерианы корневищ с корнями обусловлено также присутствием в них валепотриатов [5, 10] и сесквитерпеновых компонентов эфирного масла (валериановая кислота, валериналь, валеранон) [10]. Валепотриаты

² Государственный реестр лекарственных средств. 2018. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

по химической природе представляют собой эпоксиды бициклических монотерпеновых иридоидов, довольно нестойкие соединения. В сырье валерианы под действием внешних (температура) и внутренних (энзимы) факторов происходит их дегидрирование с образованием балдринала, гомобалдринала и свободной изовалериановой кислоты. Как валепотриаты, так и балдриналы обладают папавериноподобным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру [2]. В то же время валепотриаты считаются не столько веществами с седативными свойствами, сколько мягкими транквилизаторами, обладающими некоторыми стимулирующими и тимолептическими свойствами [10].

Изовалериановая кислота и ее производные, вероятно, участвуют в синтезе нейромедиатора ГАМК [4] и также отвечают за транквилизирующее (аминозиноподобное) действие валерианы [10]. Изовалериановая кислота снижает активность фермента АТФ-азы в синаптических мембранах коры головного мозга. Предположительно, она задействована в патофизиологических механизмах неврологической дисфункции у пациентов с изовалериановой ацидемией [2].

Среди других групп соединений валерианы исследователи выделяют алкалоиды. Так, алкалоид актинидин является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов и демонстрирует свойства аллостерического модулятора белков ГАМК-рецепторов [2].

Седативная активность настоев валерианы корневищ с корнями и успокоительных сборов № 2 и 3, в составе которых имеется валериана, была подтверждена в экспериментах *in vivo*. Максимальный седативный эффект при внутрижелудочном введении мышам приготовленных по фармакопейной методике настоев в концентрации 1:20 (в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней) отмечался на 3-й день и сохранялся до конца эксперимента. В то же время у животных, получавших амитриптилин, седативный эффект был менее выражен и развивался постепенно к концу 2-й недели. Для изучения механизма действия настоев использовали антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. При его введении мышам в дозе 0,05 мг/кг внутрибрюшинно на фоне максимального эффекта успокоительных сборов № 2 и 3 и настоя валерианы корневищ с корнями наблюдалось восстановление параметров ис-

следовательской и двигательной активности у животных до исходных показателей в тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс». Такой эффект позволил авторам сделать вывод о том, что действие исследуемых растительных препаратов частично опосредуются через бензодиазепиновые рецепторы [17, 18].

Эффективность и хорошая переносимость седативных растительных препаратов, содержащих валериану, подтверждены клиническими наблюдениями и результатами рандомизированных контролируемых исследований, проводимых у пациентов разных возрастных групп.

Усиление тормозных процессов в нейронах корковых структур головного мозга при однократном приеме валериановой кислоты в дозе 900 мг зафиксировано при проведении двойного слепого рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого исследования, включающего 15 здоровых добровольцев [12].

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 44 пациентов подтвердили эффективность однократного употребления комбинации экстрактов валерианы и хмеля для облегчения засыпания и улучшения качества сна. Были отмечены удлинение времени сна и продолжительности фазы глубокого сна [19].

Улучшающее сон и устраняющее дневную сонливость действие валерианы у онкологических пациентов, проходящих лечение по поводу основного заболевания, подтверждено в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования фазы III [20]. В исследование были вовлечены 227 человек. На фоне приема 450 мг экстракта валерианы за 1 час до сна в течение 8 недель у пациентов основной группы улучшилось засыпание, уменьшились дневная сонливость и утомляемость по сравнению с контрольной группой.

В пилотное рандомизированное клиническое исследование с плацебо-контролем был включен 51 ВИЧ-положительный пациент с нарушениями сна, тревожностью, депрессией и склонностью к суициду на фоне терапии противовирусным препаратом Эфавиренз. В результате лечения у пациентов, получавших экстракт валерианы, достоверно улучшился сон и снизилась тревожность по сравнению с группой плацебо. Однако при этом пациен-

ты в обеих группах предъявляли жалобы на головокружение (92 и 84,6 % соответственно) и тошноту (84 и 76,9 % соответственно) [21].

Экстракт валерианы оказался эффективным при обсессивно-компульсивном расстройстве. В двойном слепом рандомизированном исследовании участники (31 человек) были распределены в две группы: в первой пациенты получали ежедневно в течение 8 недель экстракт валерианы в капсулах (765 мг/сут), во второй — плацебо (30 мг/сут). У пациентов основной группы симптомы уменьшались к четвертой неделе терапии, положительная динамика сохранялась до конца курса. При этом в 53,3 % случаев у пациентов, принимавших экстракт валерианы, наблюдалась сонливость, против 18,75 % при приеме плацебо. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований для уточнения возможности применения препаратов валерианы в психиатрической практике [22].

В открытом сравнительном исследовании эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь, содержащих в составе экстракт валерианы, приняли участие 60 пациентов в возрасте 18–65 лет с кратковременной инсомнией на фоне нарушений адаптации или коморбидных тревожно-депрессивных расстройств. Установлено, что оба препарата хорошо переносились пациентами. При этом Персен® Ночь в основном корректировал проявления инсомнии, а Персен® способствовал уменьшению тревожности, дневной сонливости и улучшению настроения пациентов [23].

При проведении клинического анализа группы из 48 подростков в возрасте от 14 до 16 лет с тревожными расстройствами, получавшими препарат Персен® в качестве монотерапии, были отмечены как улучшение параметров психической сферы, так и позитивная динамика в отношении соматизированных вегетативных расстройств и болевых проявлений. При этом препарат хорошо переносился пациентами и практически не имел значимых побочных действий. Персен®, таким образом, может использоваться при терапии случаев субпороговых тревожных расстройств, в том числе при лечении детей и подростков [24].

В открытом наблюдательном исследовании стресспротективной эффективности препарата Персен® Форте 50 амбулаторно обследованных больных с синдромом вегетативной

дистонии у 87 % пациентов с синдромом хронического стресса и 63 % с синдромом острого стресса отмечалось улучшение состояния. Более 80 % пациентов отмечали хорошую и отличную переносимость препарата [26].

В ходе пилотного исследования было подтверждено, что экстракт валерианы в дозе 600 мг в сутки на протяжении 6 недель облегчал тяжесть стресса, а также стресс-индуцированную бессонницу: уменьшалось время до засыпания, удлинялся сон, пациенты отмечали улучшение настроения при пробуждении. 58 % испытуемых не отметили никаких побочных проявлений. Однако 16 % обратили внимание на появление «ярких сновидений» в период терапии [25].

При анализе инструкций по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями установлено, что в разделе «Побочное действие» приведены сведения о возможном возникновении следующих НР: сонливость, слабость, снижение работоспособности, при длительном применении — запор, возможно развитие аллергических реакций. В разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» отмечено, что препарат усиливает действие снотворных, седативных и спазмолитических ЛС.

В разделе «Побочное действие» для препарата Корвалол указаны следующие виды НР: сонливость, головокружение, замедление сердечного ритма, снижение способности к концентрации внимания, аллергические реакции. При длительном применении: лекарственная зависимость, привыкание, синдром «отмены», развитие явлений бромизма — хронического отравления бромом (депрессивное настроение, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушения координации движений).

Однако в разделах «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению этих препаратов охвачены не все НР, отмеченные в спонтанных сообщениях, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора (табл. 1, 2).

Спектр отмеченных пациентами НР со стороны нервной системы при приеме валерианы корневищ с корнями (табл. 1) практически совпадает с НР, приведенными в инструкции по медицинскому применению препарата. Небольшое отличие связано, вероятно, с различием в формулировках: в инструкции присутствует «снижение работоспособности»,

Таблица 1. Нежелательные реакции при приеме валерианы корневищ с корнями

Table 1. Adverse reactions of Valeriana officinalis rhizomes with roots

НР, зафиксированные в разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению	НР, отмеченные в спонтанных сообщениях
НР со стороны нервной системы	
сонливость	сонливость
слабость	слабость
снижение работоспособности	—
—	вялость
НР со стороны ЖКТ	
запор (при длительном применении)	—
—	тошнота
—	расстройства аппетита
НР аллергического характера	
аллергические реакции (в отдельных случаях)	крапивница эритема экссудативная афтозный стоматит

Примечание: «—» означает отсутствие зафиксированной НР.

а в сообщениях — «вялость», что, в принципе, сопоставимо. Среди НР со стороны ЖКТ в инструкции по медицинскому применению указано только возможное появление запора при длительном применении, тогда как в сообщениях отмечались тошнота и расстройства аппетита. В инструкциях зафиксирована лишь возможность возникновения НР аллергического характера, а в сообщениях фигурируют такие их проявления, как крапивница, эритема экссудативная, афтозный стоматит. В разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями некоторых производителей имеется примечание: «При появлении побочных эффектов, не описанных в данной инструкции, следует прекратить прием препарата и сообщить об этом лечащему врачу». Однако отметим, что это препарат безрецептурного отпуска, часто используемый пациентами для самолечения (без консультации с врачом).

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что для препарата Корвалол перечень НР со стороны нервной системы, присутствующих в сообщениях, шире, чем в инструкции по медицинскому применению препарата. Помимо сонливости, головокружений и снижения способности к концентрации внимания (последнее можно соотнести с вялостью и заторможенностью в формулировках отпавителей) были отмечены слабость, головная боль, угнетение сознания, ступор, нейроток-

сичность / энцефалопатия токсическая. В инструкции есть указание на возможное появление нарушений деятельности ЖКТ, однако их конкретные проявления не перечислены. При этом в сообщениях встречаются тошнота, чувство горечи во рту, отрыжка, изжога, жжение слизистой оболочки, расстройства аппетита. Аналогичная ситуация наблюдается с группой НР аллергического характера: в инструкции отмечена только возможность их возникновения, тогда как в сообщениях присутствует довольно широкий спектр аллергических реакций. Из НР со стороны сердечно-сосудистой системы в инструкции зафиксировано возможное замедление сердечного ритма при том, что в спонтанных сообщениях, напротив, отмечена тахикардия. Пациенты также отмечали появление апатии, шаткой походки, что может быть признаком бромизма, возникающего при длительном применении препарата Корвалол.

Препараты бензодиазепинового ряда, широко используемые для лечения тревоги, бессонницы и судорог, действуют на субъединицы $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ и $\alpha 5$ ГАМК_A-рецепторов. Это является причиной ряда их побочных эффектов, таких как релаксация мышц, антероградная амнезия [14]. Экспериментально установлено, что механизм анксиолитического и седативного действия валериановой кислоты, одного из ключевых действующих веществ валерианы, подобен механизму дей-

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении многокомпонентного препарата Корвалол

Table 2. Adverse reactions of the multi-component drug Corvalol

НР, зафиксированные в разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению	НР, отмеченные в спонтанных сообщениях
НР со стороны нервной системы	
сонливость	сонливость
головокружения	головокружения
снижение способности к концентрации внимания	заторможенность вялость
—	слабость
—	головная боль
—	угнетение сознания
—	ступор
—	нейротоксичность / энцефалопатия токсическая
НР со стороны ЖКТ	
нарушения со стороны ЖКТ	тошнота чувство горечи во рту отрыжка изжога жжение слизистой оболочки расстройства аппетита
НР аллергического характера	
аллергические реакции	зуд кожи гиперемия кожи кожная сыпь макулопапулезная сыпь дерматит хейлит отек ангионевротический
НР со стороны сердечно-сосудистой системы	
замедление сердечного ритма	—
—	сердцебиение/тахикардия
НР при длительном применении	
лекарственная зависимость	—
синдром отмены	—
бромизм (депрессивное настроение, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушение координации движения)	апатия, шаткость походки

Примечание: «—» означает отсутствие зафиксированной НР.

ствия препаратов бензодиазепинового ряда и опосредуется через ГАМК-ергическую систему [9, 14]. Соответственно, такие виды побочного действия при приеме препаратов валерианы, как вялость, заторможенность, нетвердая походка, могут развиваться по тем же механизмам. В то же время фитопрепараты, обладающие меньшим седативным, но большим анксиолитическим потенциалом, не имеют таких свойственных бензодиазепинам побочных проявлений, как угнетение об-

щего состояния, формирование лекарственной зависимости [14, 24].

Причины наблюдавшихся у пациентов НР со стороны ЖКТ в изученной литературе описаны не были. Одной из возможных причин может быть раздражающее действие терпеновых компонентов эфирного масла растения [27]. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Препарат Корвалол в высоких дозах незначительно снижает интенсивность обмена

веществ и температуру тела вследствие уменьшения активности и угнетения центральных механизмов терморегуляции. Не оказывает прямого повреждающего действия на почки, но при остром отравлении на фоне имеющегося гипотензивного действия возможно развитие олигурии или анурии [28]. Компонент препарата фенobarбитал выраженно тормозит психомоторные реакции, ухудшает координацию движений, а при длительном применении — и когнитивные функции. Его передозировка может вызвать сопор и кому, что часто требует реанимационных мероприятий и может стать причиной смерти, особенно при одновременном употреблении алкоголя. Длительное применение препарата приводит к проявлению психоневрологических симптомов (усталость, ухудшение памяти и концентрации, депрессия, головная боль, тремор) [28, 29]. В инструкции по медицинскому применению препарата Корвалол отсутствует указание на недопустимость применения препарата одновременно с употреблением алкоголя. Тем не менее зафиксированные в базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора НР с серьезным клиническим исходом при приеме препарата Корвалол, приведшие в двух случаях к смерти пациентов, связаны с его бесконтрольным употреблением в сочетании с алкоголем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация базы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора свидетельствует о периодической регистрации случаев НР при приеме валерианы лекарственной и препарата Корвалол. Эти препараты отпускаются из аптечных учреждений без рецепта и часто используются населением для самолечения. В клинической картине преобладали НР со стороны нервной системы, ЖКТ и аллергические проявления. При этом спектр НР, приведенных в сообщениях, существенно шире, чем в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов. В ряде случаев отмечены НР при совместном приеме препаратов валерианы или Корвалола с ЛС других групп, а также при приеме препарата Корвалол в сочетании с алкоголем. В связи с этим представляется целесообразным дальнейший мониторинг сообщений и углубленный анализ уже поступивших данных, проведение дополнительных пострегистрационных исследований, в том числе взаимодействия с ЛС других групп, а также дополнения ин-

формации разделов «Побочное действие» и «С осторожностью» инструкций по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол для обеспечения безопасности их применения.

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 carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (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. Кабакова ТИ, Андреева НА, Попова ЕА. Результаты социологического опроса потребителей седативных препаратов безрецептурного отпуска. *Фундаментальные исследования*. 2011;(11-1):202–7. [Kabakova TI, Andreeva NA, Popova EA. The Results of Sociological Survey of Consumers of Otc Sedative Medicines. *Fundamental'nye issledovaniya* = *Fundamental research*. 2011;(11-1):202–7 (In Russ.)]
2. Patočka J, Jakl J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *J Appl Biomed*. 2010;8(1):11–8. <https://doi.org/10.2478/v10136-009-0002-z>
3. Кароматов ИД, Рахматова ДИ. Валериана лекарственная и перспективы применения в неврологической и общеврачебной практике (литературный обзор). *Биология и интегративная медицина*. 2016;(1):91–108. [Karomatov ID, Rahmatova DI. Valerian medicinal — a prospects of the using in neurological and GP (literary review). *Biologiya i integrativnaya meditsina* = *Biology and Integrative Medicine*. 2016;(1):91–108 (In Russ.)]
4. Гусейнов МД, Зилфикаров ИН, Романов БК, Аляутдин РН. Состав липофильной фракции экстракта валерианы. *Фармация*. 2012;(3):24–6. [Guseinov MD, Zilfikarov IN, Romanov BK, Alyautdin RN. Composition of the lipophilic fraction of setwell (*Valeriana officinalis* L.) extract. *Farmsiya* = *Pharmacy*. 2012;(3):24–6 (In Russ.)]
5. Станишевская ИЕ, Марахова АИ, Грязнов МЮ, Хазиева ФМ. Контроль качества лекарственного сырья и фитопрепаратов валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;1(10):122–8. [Stanishevskaya IE, Marakhova AI, Gryaznov MYu, Khazieva FM. Quality control of herba and medications *Valeriana officinalis*. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = *Drug Development and Registration*. 2015;1(10):122–8 (In Russ.)]

6. Антонова НП, Шефер ЕП, Прохвятилова СС, Семенова НЕ, Легонькова УС. Стандартизация действующих веществ валерианы лекарственной в растительном сырье и таблетках экстракта валерианы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(2):55–9. [Antonova NP, Shefer EP, Prokhvatilova SS, Semenova NE, Legonkova US. Standardization of Valeriana officinalis active ingredient in herbal raw material and in valerian tablets. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(2):55–9 (In Russ.)]
7. Фурса НС, Шкроботко ПЮ, Караванова ЕН, Забелина СК, Колосова ОА, Макарова ДЛ, Домрачев ДВ. Изучение состава эфирного масла свежих и высушенных корневищ с корнями валерианы лекарственной. *Фармация*. 2013;(8):7–9. [Fursa NS, Shkrobotko PYu, Karavanova EN, Zabelina SK, Kolosova OA, Makarova DL, Domrachev DV. Investigation of the composition of essential oil in the fresh and dried setwell (*Valeriana officinalis*) rhizomes and roots. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2013;8:7–9 (In Russ.)]
8. Фурса НС, Круглов ДС, Шкроботко ПЮ, Соленикова СН, Караванова ЕН, Мальцева ЯА, Чикина ИВ. Изучение элементного состава валерианы лекарственной. *Фармация*. 2012;(5):18–21. [Fursa NS, Kruglov DS, Shkrobotko PYu, Solenikova SN, Karavanova EN, Maltseva YaA, Chikina IV. Investigation of the elemental composition of setwell (*Valeriana officinalis*). *Farmatsiya = Pharmacy*. 2012;(5):18–21 (In Russ.)]
9. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine*. 2010;17(8–9):674–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.020>
10. Чепис МВ, Смагина ТА. Применение валерианы лекарственной в детской практике. *Университетская медицина Урала*. 2016;2(3):43–7. [Chepis MV, Smagina TA. Use of valerian drug in pediatric practice. *Universitetskaya meditsina Urala* = *Ural University Medicine*. 2016;2(3):43–7 (In Russ.)]
11. Конарева ИН. Влияние седативных препаратов растительного происхождения на эмоциональную сферу человека. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2009;22(2):67–71. [Konareva IN. Influence of sedative vegetable preparations on emotional sphere of the person. *Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V.I. Vernadskogo. Series «Biologiya, khimiya»* = *Scientific notes of V.I. Vernadsky Taurida National University. Series «Biology, chemistry»*. 2009;22(2):67–71 (In Russ.)]
12. Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E, et al. Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology*. 2017;75(1):46–51. <https://doi.org/10.1159/000480053>
13. Тюренков ИН, Перфилова ВН. ГАМК_A-рецепторы: структура и функции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(10):43–8. [Tyurenkov IN, Perfilova VN. GABA receptors: structure and functions. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* = *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(10):43–8 (In Russ.)]
14. Çiçek SS. Structure-Dependent Activity of Natural GABA(A) Receptor Modulators. *Molecules*. 2018;23(7):1512. <https://doi.org/10.3390/molecules23071512>
15. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA_A receptors as *in vivo* substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):174–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.013>
16. Khom S, Hintersteiner J, Luger D, Haider M, Pototschnig G, Mihovilovic MD, et al. Analysis of β -Subunit-dependent GABA_A Receptor Modulation and Behavioral Effects of Valerenic Acid Derivatives. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(3):580–90. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232983>
17. Морохина СЛ, Аляутдин РН, Сорокина АА. Изучение седативного эффекта успокоительных сборов. *Фармация*. 2010;(6):39–41. [Morokhina SL, Alyautdin RN, Sorokina AA. Investigation of the sedative effect of calming species. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2010;(6):39–41 (In Russ.)]
18. Морохина СЛ, Петров ВЕ, Аляутдин РН, Сорокина АА. Седативные растительные средства: сравнительный анализ механизма действия. *Фармация*. 2011;(8):36–9. [Morokhina SL, Petrov VE, Alyautdin RN, Sorokina AA. Sedative plant drugs: comparative analysis of action. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2011;(8):36–9 (In Russ.)]
19. Dimpfel W, Suter A. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract — a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. *Eur J Med Res*. 2008;13(5):200–4. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1047853>
20. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, Moore DF Jr, Mattar BI, Lavasseur BI, et al. The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). *J Support Oncol*. 2011;9(1):24–31. <https://doi.org/10.1016/j.suponc.2010.12.008>
21. Ahmadi M, Khalili H, Abbasian L, Ghaeli P. Effect of Valerian in Preventing Neuropsychiatric Adverse Effects of Efavirenz in HIV-Positive Patients: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Ann Pharmacother*. 2017;51(6):457–64. <https://doi.org/10.1177/1060028017696105>
22. Pakseresht S, Boostani H, Sayyah M. Extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) vs. placebo in treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind study. *J Complement Integr Med*. 2011;8(1). <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1465>
23. Рачин АП. Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь у пациентов с кратковременной инсомнией. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(2):41–6.

- [Rachin AP. Comparative randomized open-label trial on efficacy and safety of Persen® and Persen® Night herbal extracts in patients with short-term insomnia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016;6(2):41–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-2-41-46>
24. Мальмберг СА, Огурцова ЕА. Опыт применения препарата Персен при субпороговых расстройствах тревожного спектра у подростков. *РМЖ*. 2008;16(12):1728–32. [Malmberg SA, Ogurtsova EA. Experience with Persen in subthreshold anxiety spectrum disorders in adolescents. *RMZh = RMJ*. 2008;16(12):1728–32 (In Russ.)]
25. Wheatley D. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother Res*. 2001;15(6):549–51.
26. Рябоконь ИВ, Воробьева ОВ. Открытое наблюдательное исследование стресспротективной эффективности препарата Персен Форте. *РМЖ*. 2011;19(15):979–93. [Ryabokon IV, Vorobjeva OV. An open observational study of the stress-protective efficacy of Persen Forte. *RMZh = RMJ*. 2011;19(15):979–93 (In Russ.)]
27. Тихомиров АА. Принципы использования эфирных масел для медицинских целей. Обзор литературы. *Сборник научных трудов ГНБС*. 2014;139:116–26. [Tikhomirov AA. Principles of essential oils use with the medical purposes. A Literature review. *Sbornik nauchnykh trudov GNBS = Works of State Nikit. Botan. Gard*. 2014;139:116–26 (In Russ.)]
28. Комарь ПА, Булычева ОС. Проблема бесконтрольного применения препарата «Корвалол». *Международный студенческий научный вестник*. 2016;(4):189–90. [Komar PA, Bulychева OS. The problem of uncontrolled use of the drug «Corvalol». *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik = International Student Science Journal*. 2016;(4):189–90 (In Russ.)]
29. Евсегнеев РА. Валокордин для лечения тревоги: стоит ли доверяться классике? *Медицинские новости*. 2008;(1):14–6. [Evsegneeв RA. Valocordin for treatment of anxiety: should we trust the classics? *Medsinskie novosti = Medical news*. 2008;(1):14–6 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Морохина Светлана Львовна, канд. фарм. наук, старший аналитик отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1065-9610>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, проф., начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Каперко Дмитрий Алексеевич, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

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

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук, научный редактор отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8606-1810>

Статья поступила 24.10.2018

После доработки 22.11.2018

Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

Svetlana L. Morokhina, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Analyst of the Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1065-9610>

Renad N. Alyautdin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Dmitriy A. Kaperko, Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Irina I. Snegireva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Yulia A. Smirnova, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Editor of the Department for Editorial and Publishing Activities, and Intellectual Property Protection of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8606-1810>

Article was received 24 October 2018

Revised 22 November 2018

Accepted for publication 26 November 2018

Нефармакологические методы лечения как способ повышения безопасности фармакотерапии и профилактики полипрагмазии у пациентов старше 60 лет

*А. П. Переверзев, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Ю. С. Онучина,
Е. Н. Дудинская, А. В. Наумов

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»,
1-я Леонова ул., д. 16, Москва, 129226, Российская Федерация*

Резюме. Наблюдаемое в течение последних лет повышение возраста (старение) населения Земли связано, в том числе, с появлением новых эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС). Однако доступность на рынке высокоэффективных ЛС имеет и обратную сторону — появление нежелательных реакций. Одной из причин их развития являются межлекарственные взаимодействия — изменение эффективности и безопасности одного ЛС на фоне одновременного или последовательного использования с другим ЛС. Применение немедикаментозных способов лечения и профилактики заболеваний представляется особо актуальным для пациентов старшей возрастной группы, так как позволяет не только уменьшить лекарственную нагрузку, снизить риск развития побочных эффектов, но также улучшить состояние в случае наличия патологических изменений организма, для которых на данный момент отсутствует эффективная фармакотерапия и фармакопрофилактика. **Цель работы:** систематизация и анализ данных по нефармакологическим методам лечения для повышения безопасности фармакотерапии и предупреждения полипрагмазии у пациентов пожилого возраста путем информирования специалистов здравоохранения о немедикаментозных способах коррекции значимых гериатрических проблем. Представлены подходы к коррекции таких гериатрических проблем, как делирий, саркопения, болевой синдром, включающие когнитивный тренинг, физическую активность, диету, частую реориентировку пациентов, помещение пациентов в специально оборудованные комнаты («delirium room») и др. Применение нефармакологических подходов позволяет значительно повысить безопасность необходимой лекарственной терапии, снизить риски развития нежелательных реакций, улучшить прогноз и качество жизни, а также эффективно бороться с полипрагмазией у пациентов старшей возрастной группы.

Ключевые слова: фармакотерапия; профилактика; оптимизация терапии; полипрагмазия; пожилые пациенты; делирий; саркопения; болевой синдром

Для цитирования: Переверзев АП, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Онучина ЮС, Дудинская ЕН, Наумов АВ. Нефармакологические методы лечения как способ повышения безопасности фармакотерапии и профилактики полипрагмазии у пациентов старше 60 лет. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):174–179. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-174-179>

***Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Non-pharmacological Approaches to Treatment of Patients over 60 Years as a Way to Improve Pharmacotherapy Safety and Prevent Polypharmacy

*А. Р. Pereverzev, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya, Yu. S. Onuchina,
E. N. Dudinskaya, A. V. Naumov

*Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Russian Clinical and Research Center of Gerontology,
16, 1-st Leonova str., Moscow 129226, Russian Federation*

Abstract. The demographic aging of the population of the earth observed in recent years is associated, inter alia, with the advent of new effective and safe medicines. However, the availability of highly effective drugs on the market also has a reverse side — the appearance of adverse drug reactions (ADRs), in particular as a result of drug-drug interactions. The use of non-pharmacological methods of treatment and prevention of diseases seems particularly relevant for patients of the older age group, as it allows not only to reduce the drug burden, to reduce the risk of ADRs but also to improve the patient's state in case of diseases that have no effective pharmacotherapy and pharmacological prophylaxis. The aim of the study was to systematize and analyze data on non-pharmacological treatment methods in order to increase the safety of pharmacotherapy and prevent polypharmacy in elderly patients by informing health care providers about non-drug methods of correcting significant geriatric problems. The approaches to the correction of some major geriatric problems (delirium, sarcopenia, pain syndrome), including cognitive training, physical activity, diet, frequent reorientation of patients, placement of patients in specially equipped rooms («delirium room») were presented. The use of non-pharmacological approaches can significantly improve the safety of drug therapy, reduce the risks of ADRs, improve the patient's prognosis and quality of life, and also effectively prevent polypharmacy.

Keywords: pharmacotherapy; prophylaxis; optimization of therapy; polypharmacy; elderly patients; delirium; sarcopenia; pain syndrome

For citation: Pereverzev AP, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Onuchina YuS, Dudinskaya EN, Naumov AV. Non-pharmacological approaches to treatment of patients over 60 years as a way to improve pharmacotherapy safety and prevent polypharmacy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):174–179. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-174-179>

*Corresponding author: Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Появление новых эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС) для профилактики и лечения многих заболеваний и их осложнений способствует увеличению продолжительности жизни и, тем самым, демографическому старению населения Земли в целом. Но, как любые препараты, новые ЛС могут стать причиной возникновения нежелательных реакций (НР). Следует учесть, что у пациентов старшей возрастной группы цель фармакотерапии смещается в сторону контроля симптомов заболеваний, улучшения качества жизни и минимизации использования ЛС [1]. Это особенно важно в аспекте полипрагмазии — одновременного назначения пациенту нескольких наименований ЛС¹, последствиями которой являются повышение риска развития НР, увеличение заболеваемости и смертности, а также риска госпитализации или ее продления [1, 2].

Другой причиной развития осложнений (последствий) фармакотерапии являются межлекарственные взаимодействия — изменение эффективности и безопасности одного ЛС на фоне одновременного или последовательного использования с другим ЛС. Так, по мнению Walckiers D. [3], при назначении 5 и менее ЛС риск развития НР не превышает 5 %, а при применении 6 и более ЛС — увеличивается до 25 %. Другими авторами

приводятся сведения, свидетельствующие о том, что от 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны и в трети случаев могут стать причиной летального исхода [2].

Цель работы: систематизация и анализ данных по нефармакологическим методам лечения для повышения безопасности фармакотерапии и предупреждения полипрагмазии у пациентов пожилого возраста путем информирования специалистов здравоохранения о немедикаментозных способах коррекции значимых гериатрических проблем.

Для уменьшения риска развития осложнений вследствие полипрагмазии у пациентов старшей возрастной группы может быть рекомендован ряд подходов, включающий:

- обучение врачей, пациентов, родственников и лиц, ухаживающих за людьми пожилого и старческого возраста, рациональному использованию лекарственных средств;
- оптимизацию лекарственных назначений клиническим фармакологом;
- использование вспомогательных компьютерных систем при подборе ЛС;
- персонализацию ухода и терапии с учетом полиморбидности и функционального статуса пациентов, например по наличию и степени выраженности старческой астении, нарушений функции печени и почек, фенотипических, генетических и метаболических профилей и т. д.;
- отмена назначения (депрескрайбинг) лекарственных препаратов — снижение дозы

¹ Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология».

или отмена препарата после консультации с врачом с последующим наблюдением за состоянием пациента;

- применение индивидуально подобранных немедикаментозных способов лечения и профилактики патологий (диета, физические упражнения, когнитивный тренинг, коррекция зрения за счет подбора очков, слуха с помощью слуховых аппаратов и др.) [4].

Последний пункт представляется особо актуальным, так как в случае некоторых характерных для гериатрических пациентов нозологий нефармакологические методы лечения выходят на первый план.

Делирий (спутанность сознания) является частой патологией у пациентов пожилого и старческого возраста. Распространенность делирия среди пациентов 60 лет и старше, поступивших на стационарное лечение, составляет около 50 %, при этом риск летального исхода в течение 6 месяцев у пациентов реанимационных отделений с делирием приблизительно в 3 раза выше, чем у пациентов без делирия. Риск возникновения делирия выше у пациентов с тяжелой соматической патологией и коморбидностью, деменцией, нарушением зрения, с ограничениями физической активности (в том числе иммобилизацией). Отдельно следует отметить лекарственно-индуцированный делирий, причем практически любые классы ЛС потенциально могут стать причиной делирия. Наиболее опасны в этом аспекте ЛС с антихолинергической активностью, опиаты, препараты, обладающие анксиолитическими и седативными эффектами. У пациентов с полипрагмазией риск развития делирия также повышается².

Комплексное лечение гериатрических пациентов с делирием, помимо элиминации вызвавшей его причины, включает следующие мероприятия:

- помещение больных в специально оборудованные комнаты для пациентов с делирием («delirium room») [5];
- частая реориентировка пациентов;
- поддержка ухаживающего персонала и родственников;
- уменьшение тревожности путем использования релаксирующих аудиозаписей, питья теплого молока и др.;
- ранняя регидратация;

- вовлечение пациента в познавательно-стимулирующие мероприятия;
- коррекция зрения, слуха, запора и других сопутствующих патологий².

Назначение антипсихотических препаратов для фармакологической коррекции делирия оправдано лишь в случае, когда поведение пациента представляет угрозу здоровью самого больного или медицинского персонала, так как данные препараты могут в ряде случаев сами вызывать делирий либо способствовать ухудшению течения уже существующего заболевания².

Другая частая патология у пациентов 60 лет и старше — саркопения — характеризуется снижением мышечной массы тела, силы и производительности мышц вследствие нейрогуморальных сдвигов, нарушений питания или мышечного катаболизма [6–8]. Причинами развития саркопении являются естественные инволютивные (старческие) изменения в организме, длительное голодание, нарушения питания, мальабсорбция и др. Данная патология является одной из ключевых причин госпитализации, инвалидизации и высокого риска летального исхода среди пациентов старшей возрастной группы, а также фактором риска развития осложнений, например сепсиса или полиорганной недостаточности [9–11].

Для комплексной профилактики и лечения саркопении рекомендуется проведение следующих нефармакологических мероприятий:

- регулярные занятия физическими упражнениями;
- диета, предусматривающая увеличение потребления белка в расчете 1,2–1,5 г/кг массы тела в сутки, например путем дополнительного введения в рацион сбалансированных обогащенных белком смесей для энтерального и парентерального питания;
- оптимальное потребление витамина D, участвующего в фосфорно-кальциевом обмене и построении костной ткани [12, 13].

Проведение данных лечебных мероприятий позволяет увеличить мышечную массу, улучшить состояние пациента, качество жизни и прогноз исхода заболевания.

В настоящее время на рынке не существует специфических ЛС для лечения саркопении. Изучается влияние следующих групп ЛС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторы миостатина,

² Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, ред. Гериатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

тестостерон, гормон роста (соматотропин), селективные модуляторы андрогенных рецепторов. Однако все эти ЛС имеют ограничения по применению и способны вызывать серьезные НР. Например, при использовании соматотропина возможно развитие сахарного диабета 2 типа, задержка жидкости в организме и появление периферических отеков, которые могут вызвать повышение давления и декомпенсацию сердечной недостаточности (распространенные патологии у пожилых людей). Применение ингибиторов АПФ может привести к гиперкалиемии, появлению сухого кашля² и др.

Немедикаментозные методы лечения эффективны и в лечении болевого синдрома при патологиях опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого и старческого возраста.

Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является эффективным способом борьбы с воспалением и болью, в том числе вызванными артритами и артрозами. В то же время их использование ассоциировано с риском развития гастропатий, желудочно-кишечных кровотечений, нарушений функции печени и почек, сердечно-сосудистой системы, а также со снижением эффективности антигипертензивной терапии и другими осложнениями³.

³ Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Переверзев АП. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: Учеб. пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018.

Применение нефармакологических методов позволяет повысить безопасность лечения путем либо снижения дозы и/или кратности приема НПВС, либо полного отказа от их приема.

Оптимальным немедикаментозным методом терапии хронической боли в суставах и спине на амбулаторном этапе является выполнение физических упражнений, которые подбираются с учетом коморбидности и индивидуальных особенностей пациента. Ежедневная ходьба позволяет обеспечить адекватное перфузионное давление, что способствует диффузному проникновению метаболитов и ЛС из кровотока надкостницы и синовиальной оболочки в хрящевую ткань, лишенную капиллярной сети и находящуюся в состоянии физиологической гипоксии. Достаточный уровень мышечной нагрузки во время ходьбы способствует синтезу миокинов, которые снижают уровень провоспалительных цитокинов, и тем самым приводит к регрессу воспаления (включая медленно прогрессирующее) в тканях сустава [14–16].

Важность немедикаментозных методов терапии болевого синдрома отмечена в рекомендациях Международного общества по изучению остеоартроза (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI), где было показано, что эффект от аэробных физических нагрузок выше, чем эффект от приема НПВС (рис. 1) [17].

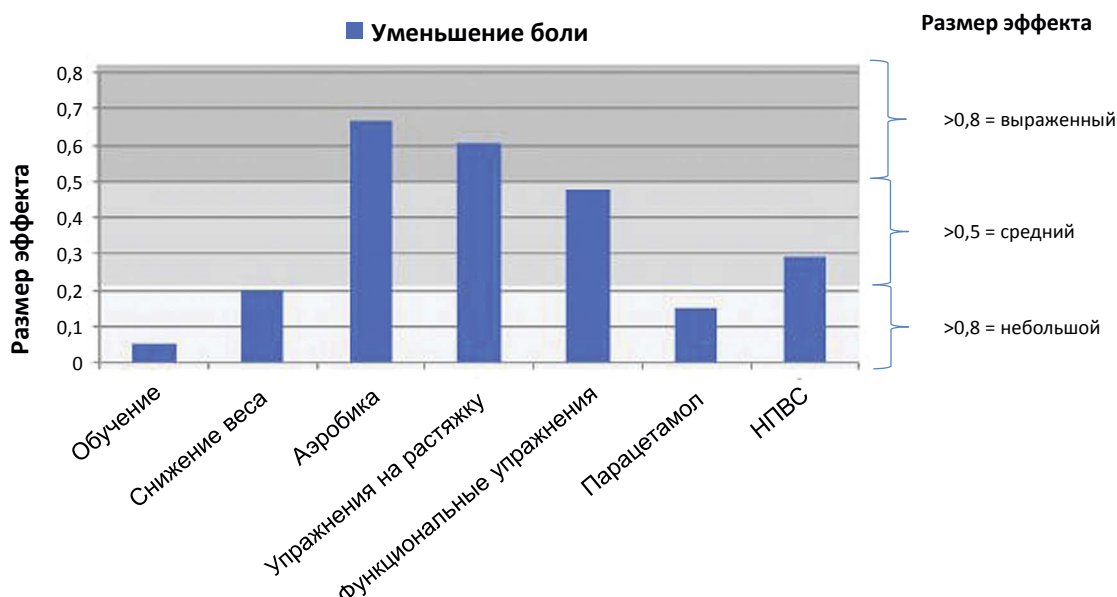


Рис. 1. Влияние различных методов терапии остеоартрита на выраженность болевого синдрома

Fig. 1. The effect of modalities of therapy of osteoarthritis on the severity of pain syndrome

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение нефармакологических подходов позволяет значительно повысить безопасность лекарственной терапии, снизить риски развития НР, улучшить прогноз и качество жизни пациента, а также эффективно бороться с полипрагмазией у пожилых больных.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without 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

1. Plango S, Pillans P, Peel NM, Scott I, Gray LC, Hubbard RE. Prescribing in the oldest old inpatients: a retrospective analysis of patients referred for specialist geriatric consultation. *Intern Med J*. 2017;47(9):1019–25. <https://doi.org/10.1111/imj.13526>
2. Сычев ДА, ред. *Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения*. СПб.: Профессия; 2016. [Sychev DA. *Polyparmacy in clinical practice: the problem and solutions*. St. Petersburg: Professiya; 2016 (In Russ.)]
3. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health*. 2015;73:50. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0095-7>
4. Ткачева ОН, Переверзев АП, Рунихина НК, Котовская ЮВ, Шевченко ДА, Апресян ВС и др. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? *РМЖ*. 2017;(25):1826–8. [Tkacheva ON, Pereverzev AP, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, Shevchenko DA, Apresyan VS, et al. Optimization of medicinal prescriptions in patients of elderly and senile age: is it possible to defeat polypharmacy? *RMZh = RMJ*. 2017;(25):1826–8 (In Russ.)]
5. Flaherty JH, Little MO. Matching the environment to patients with delirium: lessons learned from the delirium room, a restraint-free environment for older hospitalized adults with delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(s2):295–300. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03678.x>
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
7. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr*. 2010;29(2):154–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.004>
8. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512–4. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>
9. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers and epidemiology — update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):253–9. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0161-y>
10. Morley JE. Sarcopenia epidemiology. In: *Materials of the 9th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting*. Berlin; 2016. P. 13.
11. Llicini A, Malmstrom TK. Frailty and Sarcopenia as Predictors of Adverse Health Outcomes in Persons With Diabetes Mellitus. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):846–51. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.07.007>
12. Хорошилов ИЕ. Сипинговое энтеральное питание: клиничко-фармакологический анализ и возможности использования в интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;12(5):58–64. [Khoroshilov IE. Sipping enteral nutrition: clinical — pharmacological analysis and opportunities of its use in the intensive care. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of anesthesiology and reanimatology*. 2015;12(5):58–64 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-58-64>
13. Хорошилов ИЕ. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения. *Лечащий врач*. 2017;8. [Khoroshilov IE. Sarcopenia in patients: diagnosis possibilities and therapy perspective. *Lechashhij vrach = Attending physician*. 2017;(8) (In Russ.)]. Available from: <https://www.lvrach.ru/2017/08/15436784/>
14. Goh J, Niksirat N, Campbell KL. Exercise training and immune crosstalk in breast cancer micro-environment: exploring the paradigms of exercise-induced immune modulation and exercise-induced myokines. *Am J Transl Res*. 2014;6(5):422–38.
15. Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(7):CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub2>
16. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):86–97. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.193>
17. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(2):137–62. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.013>

ОБ АВТОРАХ

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории гериатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Ткачева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, проф., директор ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России, президент РАГГ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член РАГГ, член расширенного правления Европейского общества гериатрической медицины. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Онучина Юлия Сергеевна, врач-эндокринолог, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0556-1697>

Дудинская Екатерина Наильевна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

Наумов Антон Вячеславович, д-р мед. наук, проф., заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8353-3165>

Статья поступила 10.10.2018

После доработки 22.11.2018

Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

Anton P. Pereverzev, MD, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Geriatrics Laboratory of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, member of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians (RAGG). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Olga N. Tkacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Chief Specialist — geriatrician of the Ministry of Health of Russia, President of RAGG. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Yulia V. Kotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, member of RAGG, full board member of the European Geriatric Medicine Society. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Yulia S. Onuchina, MD, Endocrinologist of Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0556-1697>

Ekaterina N. Dudinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory of age-related metabolic endocrine disorders of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

Anton V. Naumov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the laboratory of diseases of the musculoskeletal system of Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8353-3165>

Article was received 10 October 2018

Revised 22 November 2018

Accepted for publication 26 November 2018

Сигнальные сообщения в педиатрической практике

*Г. В. Кутехова, Е. О. Журавлева, М. А. Дармостукова, И. И. Снегирева,
Н. Ю. Вельц, Р. Н. Аляутдин, Е. В. Шубникова

*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. Обнаружение и анализ сигналов по безопасности применения лекарственных препаратов у детей являются обязательной частью практики фармаконадзора. Базы данных спонтанных сообщений являются одним из основных источников для обнаружения сигнальной информации о нежелательных реакциях, в том числе и у детей. В глобальной базе данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — Vigibase — содержится информация о более чем 17,5 млн случаев нежелательных реакций, выявленных в 120 странах-членах Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств за весь период существования базы с 1968 г. Из них 1,5 млн случаев приходится на нежелательные реакции, развившиеся в детском возрасте. **Цель работы:** поиск и анализ сигнальной информации в пострегистрационном периоде применения лекарственных препаратов у детей для повышения безопасности фармакотерапии в педиатрической практике. **Результаты:** данные спонтанных сообщений Vigibase свидетельствуют о том, что прием дезлоратадина у детей может сопровождаться увеличением массы тела. Так как дезлоратадин является активным метаболитом лоратадина, учитывались сообщения не только на дезлоратадин, но и на лоратадин. В числе спонтанных сообщений о безопасности, поступивших в 2016 году в Vigibase, были выделены 44 сообщения о повышении веса при приеме дезлоратадина и 115 сообщений — при приеме лоратадина. Среди них 22 сообщения касаются увеличения веса у детей от 2 до 11 лет. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейского медицинского агентства (ЕМА) рекомендовал обязать держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, содержащих дезлоратадин и лоратадин, внести в инструкции по медицинскому применению информацию о возможном увеличении веса у детей. В сентябре 2017 года Комитет по лекарственным средствам для применения у человека ЕМА после проведенного обзора и анализа литературных публикаций и данных Vigibase одобрил эти рекомендации. Соответствующие изменения были внесены в инструкции по медицинскому применению для лоратадина в таблетках. **Выводы:** подтверждена важность пострегистрационных исследований, результаты которых могут оказать существенную помощь в обеспечении безопасности фармакотерапии у детей. **Ключевые слова:** лоратадин; дезлоратадин; увеличение веса; сигнал; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; педиатрия; аллергия

Для цитирования: Кутехова ГВ, Журавлева ЕО, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Вельц НЮ, Аляутдин РН, Шубникова ЕВ. Сигнальные сообщения в педиатрической практике. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):180–186. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-180-186>

***Контактное лицо:** Кутехова Галина Викторовна; Kutekhova@expmed.ru

Signal Messages in Pediatric Practice

*G. V. Kutekhova, E. O. Zhuravleva, M. A. Darmostukova, I. I. Snegireva,
N. Yu. Velts, R. N. Alyautdin, E. V. Shubnikova

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

Abstract. Detection and analysis of drug safety signals in children is a mandatory part of pharmacovigilance. The criteria for evaluating signals of adverse effects were considered. Spontaneous reports databases as a source for detecting signaling information about adverse reactions, including in children were used. More than 17.5 million cases of adverse reactions identified in WHO global database of individual case safety reports — Vigibase which was detected since 1968 in 120 countries — members of the WHO Drug Treatment Control Program. Of these, 1.5 million cases of adverse reactions occur in childhood. **Objective:** search and analysis for signal information in the post-marketing period of the use of drugs in children to increase the safety of pharmacotherapy in pediatric practice. **Results:** a causal relationship between desloratadine and weight gain was detected. Desloratadine is an active metabolite of loratadine so the researchers have considered reports on desloratadine and also on loratadine. In Vigibase there are reports

of weight gain when taking desloratadine (44 messages) and loratadine (115 messages) in 2016. Among them, 22 reports on weight gain in children from 2 to 11 years. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medical Agency (PRAC EMA) recommended marketing authorization holders to add an information about weight gain in children in prescribing information of drugs which contains desloratadine and loratadine. In September 2017, the Committee on Drugs for Human Use, following a review and analysis of VigiBase, approved the recommendations of PRAC EMA. Appropriate changes were made to the instructions for medical use for loratadine tablets. **Conclusions.** These results confirm the importance of long post-marketing studies, the results of which will provide significant assistance in improving the safety of pharmacotherapy in children.

Keywords: loratadine; desloratadine; weight gain; signal; pharmacovigilance; drug safety; pediatrics; allergy

For citation: Kutekhova GV, Zhuravleva EO, Darmostukova MA, Snegireva II, Velts NYu, Alyautdin RN, Shubnikova EV. Signal messages in pediatric practice. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):180–186. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-180-186>

*Corresponding author: Galina V. Kutekhova; Kutekhova@expmed.ru

Безопасность применения различных лекарственных средств у детей является одним из главных требований, предъявляемых к фармакотерапии. Изучение воздействия лекарственных средств (ЛС) на детский организм чрезвычайно важно, так как они могут оказать негативное влияние на рост и формирование ребенка и повлиять в дальнейшем на качество жизни. Следует иметь в виду, что ЛС, используемые в педиатрической практике, могут иметь отсроченные проблемы по безопасности, которые не были выявлены при проведении клинических исследований. Фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных препаратов у детей могут иметь особенности, поэтому детей нельзя рассматривать как взрослых, имеющих меньшую массу тела. Для более полного и научно обоснованного профиля безопасности медикаментозной терапии, предназначенной для детей, необходимы долгосрочные пострегистрационные исследования в каждой возрастной группе¹. В этой связи система фармаконадзора во всем мире уделяет особое внимание пострегистрационному мониторингу безопасности ЛС.

Цель работы: поиск и анализ сигнальной информации в пострегистрационном периоде применения ЛС у детей для повышения безопасности фармакотерапии в педиатрической практике.

Обнаружение и анализ сигналов по безопасности применения ЛС у детей являются обязательной частью практики фармаконадзора. Это играет важнейшую роль в обеспечении новой информацией о рисках фарма-

котерапии в педиатрической практике². Согласно определению Правил надлежащей практики фармаконадзора (Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP) в государствах-членах Евразийского экономического союза, сигналом называется информация, которая предполагает наличие новой причинно-следственной связи или нового аспекта ранее известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением. Такого рода информация может поступать из разных источников. В процессе обработки сигналы проходят следующие этапы³: выявление, валидация, анализ и приоритизация, оценка силы сигнала и значимости на медицинском уровне и выработка рекомендаций по действиям и последующий обмен информацией [1].

Сигналы о нежелательных реакциях (НР) характеризуются количественно и качественно (табл. 1).

При идентификации сигнала особого внимания заслуживают сообщения о новых ЛС, в которых подозреваемая НР обнаружена в первые 5 лет после их выхода на рынок. Для формирования сигнала требуется несколько правильно заполненных и достоверных сообщений⁴. Но необходимо помнить, что даже одно сообщение о тяжелой НР с доказанной высокой степенью причинно-следственной связи может оказаться полезным для дополнения инструкции по медицинскому приме-

¹ Promoting safety of medicines for children. WHO; 2018. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411949/cncd_21112016_87

³ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Полиграф-плюс; 2014. С. 153–78.

⁴ Там же.

Таблица 1. Критерии для оценки сигналов о нежелательных реакциях [2]

Table 1. Criteria for evaluating signals about adverse reactions [2]

Критерии оценки	Описание критериев оценки сигналов о НР
<i>Количественные критерии</i>	
Сила связи	Число сообщений и их клиническая и социальная значимость
<i>Качественные критерии</i>	
Постоянство данных	Наличие характерных признаков, наличие или появление противоположных данных
Взаимосвязь приема ЛС с НР	Место, время, взаимосвязь с дозой, обратимость
Обоснование гипотезы	С точки зрения современного уровня фармакологии
Дополнительные данные для подтверждения	Результат повторного введения, наличие антител к ЛС, достаточные концентрации препарата в организме, необычные метаболиты. Диагностические маркеры
Аналоги	Предшествующий опыт применения ЛС, близких по структуре, известные реакции, присущие ЛС
Характер и качество данных	Характерные симптомы и объективность реакции, точность, полнота и достоверность информации, оценка степени достоверности

нению препарата или введения возрастных ограничений при приеме ЛС детьми. Базы данных спонтанных сообщений являются одним из основных источников для обнаружения сигнальной информации о НР, в том числе и у детей.

В глобальной базе данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — Vigibase, существующей с 1968 г., за весь период наблюдений накопилась информация о более чем 17,5 млн случаев НР, выявленных в 120 странах-членах Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Из них 1,5 млн случаев приходится на НР, развившиеся в детском возрасте.

Выявление и валидация сигналов в педиатрической практике являются очень трудоемкими процессами⁵. Наличие определенных проблем, таких как дефицит лекарственных препаратов, одобренных к применению в педиатрии, низкий процент репортирования сообщений о НР у детей и плохое качество заполнения сообщений, повышает значимость выявленного сигнала [1, 3].

При скрининге, направленном на обнаружение сигнала среди детского населения, была отмечена взаимосвязь между приемом дезлоратадина и увеличением массы тела. Так как дезлоратадин является активным метаболитом лоратадина, то учитывались сообщения не только на дезлоратадин, но и на ло-

ратадин [4]. В инструкциях по медицинскому применению ряда препаратов лоратадина, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств⁶, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации, указано, что лоратадин является селективным блокатором периферических H₁-гистаминовых рецепторов. Оказывает противоаллергическое, противозудное, противовоспалительное действие. Лоратадин не проникает через гематоэнцефалический барьер, не влияет на ЦНС, не оказывает антихолинергического и седативного действия, не вызывает привыкания, совместим с пищей. Лоратадин не связывается с H₂-гистаминовыми рецепторами и практически не влияет на функции сердечно-сосудистой системы и ритм сердца. Дезлоратадин является основным активным метаболитом лоратадина. Лоратадин и дезлоратадин разрешены к применению у взрослых и детей с определенного возраста (от 2 до 12 лет в зависимости от лекарственной формы препарата и содержания действующего вещества), отпускаются в аптеках без рецепта.

Из спонтанных сообщений о безопасности ЛС, поступивших в 2016 году в глобальную базу данных ВОЗ Vigibase из 22 стран, было выделено 115 сообщений о повышении веса при приеме лоратадина и 44 сообщения — при приеме дезлоратадина [4].

В 97 из 115 сообщений об увеличении веса и повышении аппетита, поступивших

⁵ Promoting safety of medicines for children. WHO; 2018.

⁶ Лоратадин. Государственный реестр лекарственных средств; 2018. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=лоратадин>

в VigiBase, лоратадин являлся единственным подозреваемым препаратом. Из них 11 сообщений относились к детям в возрасте от 2 до 11 лет. Случаи использования лоратадина у детей подробнее рассмотрены в таблице 2.

Лоратадин являлся единственным подозреваемым ЛС в 9 из 11 сообщений. Время до начала развития НР варьирует от 1 дня до 7 месяцев. В двух случаях (3 и 4) сообщалось о других подозреваемых препаратах, из которых только один может вызывать увеличение веса. Описан случай у десятилетнего мальчика, который за месяц лечения лоратадином прибавил в весе 4 кг, а после отмены препарата вернулся к исходной массе тела. При повторном назначении у пациента также наблюдалось обратимое увеличение веса. Обращает на себя внимание увеличение веса до 30 кг у ребенка 4 лет (в соответствии с международными нормами, представленными ВОЗ, норма веса для девочек 4 лет от 14,2 до 18,8 кг), которому в течение 2,5 лет проводилась терапия лоратадином [4].

Среди 44 сообщений об увеличении веса и повышении аппетита при применении дезлоратадина, выявленных в 2016 году в VigiBase, в 34 случаях дезлоратадин являлся единственным подозреваемым препаратом. Из них 11 случаев такой НР были отмечены

у детей возрастной группы от 2 до 11 лет. Сообщения о применении дезлоратадина у детей подробнее рассмотрены в таблице 3.

Дезлоратадин являлся единственным подозреваемым ЛС в 5 из 11 случаев. Время до начала развития НР варьирует от 1 дня до 20 месяцев. Описывается случай употребления дезлоратадина мальчиком 7 лет, у которого отмечалось значительное повышение аппетита с первого дня лечения. В результате ребенок за два месяца лечения дезлоратадином прибавил в весе 4,5 кг. После отмены препарата аппетит нормализовался и вес стал уменьшаться. Повторное назначение препарата вновь привело к увеличению аппетита, однако вес пациента контролировали диетой. В другом случае причиной увеличения веса мог быть отек, НР была зафиксирована через 6 дней после окончания приема препарата. В 4 из 11 случаев дети одновременно принимали монтелукаст, в инструкции по применению которого увеличение веса и аппетита также не описаны [4].

За последнее десятилетие число больных аллергическими заболеваниями неуклонно растет. В настоящее время более 150 миллионов европейцев страдают аллергической патологией. Согласно прогнозам, к 2025 году количество людей, страдающих разными формами

Таблица 2. Обзор сообщений в VigiBase за 2016 г. о повышении веса и аппетита при приеме лоратадина у детей

Table 2. Case overview of paediatric reports in VigiBase of weight increase and appetite increased in association with loratadine

№	Возраст лет/пол	Другие подозреваемые (п) или сопутствующие (с) ЛС	Нежелательная реакция (НР)	Время начала НР	Увеличение веса
1	10/М	–	Увеличение веса	В течение 1 мес.	4 кг за 1–2 мес.
2	7/М	Мометазон (с), клобетазон (с)	Увеличение веса и аппетита	В течение 1 мес.	Нет данных
3	10/Ж	Беклометазон (п)	Увеличение веса	Нет данных	Нет данных
4	4/М	Цетиризин (п)	Гиперчувствительность, увеличение веса	Нет данных	Нет данных
5	10/М	–	Возбуждение, увеличение аппетита	В тот же день	Нет данных
6	8/М	–	Увеличение веса	1 мес.	4 кг за мес.
7	10/Ж	Флутиказон (с)	Увеличение веса	7 мес.	Более 5 кг
8	8/Ж	Флутиказон (с)	Увеличение веса	7 мес.	Более 5 кг
9	8/М	–	Отек зева, увеличение веса	Нет данных	Нет данных
10	4/Ж	–	Увеличение аппетита, увеличение веса	9 дней	Вес ребенка более 30 кг после 2,5 лет лечения
11	10/М	–	Увеличение веса	Нет данных	Более 22 % лишнего веса

Примечание: «–» означает отсутствие другого подозреваемого или сопутствующего ЛС.

Таблица 3. Обзор сообщений в VigiBase за 2016 г. о повышении веса и аппетита при приеме дезлоратадина у детей
Table 3. Case overview of paediatric reports in VigiBase of weight increase, obesity and appetite increased in association with desloratadine

№	Возраст лет/пол	Другие сопутствующие (с) ЛС	Нежелательная реакция (НР)	Время начала НР	Увеличение веса
1	9/Ж	–	Увеличение веса	Нет данных	Нет данных
2	10/Ж	Мометазон (с)	Отек, увеличение веса	21 день	Нет данных
3	10/Ж	–	Увеличение аппетита, увеличение веса	14 дней	Нет данных
4	6/М	Монтелукаст (с)	Аномальное увеличение веса*	12 мес.	Нет данных
5	6/Ж	Монтелукаст (с)	Аномальное увеличение веса*	9 мес.	Нет данных
6	7/М	Монтелукаст (с)	Аномальное увеличение веса*	20 мес.	Нет данных
7	4/М	Монтелукаст (с)	Отек лица, передозировка, увеличение веса	12 дней	На 1 кг
8	6/Ж	–	Увеличение веса	1 мес.	Нет данных
9	7/М	–	Увеличение аппетита, увеличение веса	В тот же день	4,5 кг за 2 мес.
10	8/Ж	Беклометазон (с) / формотерол (с)	Увеличение веса	2 мес.	5 кг за 6 мес.
11	11/Ж	–	Увеличение веса	Нет данных	Нет данных

Примечание: «–» означает отсутствие другого сопутствующего ЛС.

* Термин отправителя.

аллергических проявлений, достигнет 50 % населения Европы. До 20 % пациентов страдают тяжелыми формами заболеваний, такими как: бронхиальная астма, анафилактический шок, которые могут приводить к инвалидности или даже к летальному исходу⁷. Многочисленные эпидемиологические исследования в России отмечают неуклонный рост аллергопатологии, особенно у детей [5]. Рост заболеваемости среди детского населения приводит к увеличению ежегодных расходов на госпитализацию и к высокой частоте назначения противоаллергических препаратов⁸.

В 2008 году экспертной группой «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA) ВОЗ был опубликован список требований к пероральным антигистаминным препаратам. По мнению экспертов, успешность терапии должна обеспечиваться селективной блокадой H₁-рецепторов, быстрым наступлением клинического эффекта, продолжительностью действия до 24 часов, высоким

антигистаминным эффектом, отсутствием клинически значимых взаимодействий. Отдельно рассматривались отсутствие седативного эффекта, отсутствие атропиноподобного и кардиотоксического действия, отсутствие увеличения массы тела, возможность использования препаратов во время беременности и периода грудного вскармливания [6].

Увеличение веса не описано в краткой характеристике продукта (Summary of product characteristics, SmPC) Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, ЕМА) для лоратадина и дезлоратадина в форме сиропа, однако описано повышение аппетита, что может оказать непосредственное влияние на увеличение массы тела⁹.

По данным ВОЗ, число детей с избыточным весом или ожирением в возрасте до 5 лет в 2016 году составляет более 41 миллиона человек (0,56 % от всей популяции)¹⁰. Детское ожирение является серьезнейшей проблемой общественного здравоохранения, так как может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету и скелетно-мышечным нарушениям. В то же время появ-

⁷ Tackling the Allergy Crisis in Europe — Concerted Policy Action Needed. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). https://www.eaaci.org/images/media/EAACI_Manifesto_brochure_Interactive.pdf

⁸ Airway Allergies — the human and economic burden. World Allergy Week. April 13–19, 2015. http://www.worldallergy.org/UserFiles/WAW2015slides_FINAL.pdf

⁹ Desloratadine 0.5mg/ml Oral Solution. Electronic Medicines Compendium; 2018. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7287/smpc>

¹⁰ Childhood overweight and obesity. WHO; 2018. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>

ление избыточного веса у детей в большинстве случаев является обратимым процессом. Раннее выявление, адекватный терапевтический подход к подбору ЛС у детей в сочетании с диетой и оздоровительными мероприятиями, а также наличие полной информации о возможных побочных действиях препаратов позволяет эффективно осуществлять профилактику и лечение ожирения у детей [7].

Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ЕМА рекомендовал обязать держателей регистрационных удостоверений препаратов, содержащих дезлоратадин и лоратадин, внести в инструкции по медицинскому применению информацию об увеличении веса у детей. В сентябре 2017 года Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ЕМА после проведенного обзора и анализа научных публикаций и данных VigiBase одобрил рекомендации PRAC ЕМА¹¹.

Таким образом, принимая во внимание безрецептурный статус лоратадина и дезлоратадина и частоту их применения, необходимо информировать врачей-аллергологов и родителей о проблеме увеличения массы тела при проведении антигистаминной терапии, а также уделять особое внимание обоснованности назначения и длительности проводимой терапии. Рекомендации PRAC ЕМА были внесены в инструкции по медицинскому применению для лоратадина в таблетках, однако для лекарственной формы в виде сиропа, которую наиболее часто назначают детям, такое изменение внесено не было. При анализе актуальных инструкций по медицинскому применению на лоратадин и дезлоратадин, приведенных в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации, отмечено, что некоторые производители уже внесли информацию об увеличении веса в раздел о побочном действии препарата. При мониторинге Российской базы данных спонтанных сообщений «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора сообщений на данную НР у препаратов лоратадина и дезлоратадина найдено не было. При выявлении подобных НР врачам и производителям лекарственных препаратов необходи-

мо сообщать об этом в регуляторные органы: либо онлайн в базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, либо в форме «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата», доступной на сайте организации¹².

Представленные данные подтверждают важность пострегистрационных исследований, результаты которых могут оказать существенную помощь в обеспечении безопасности фармакотерапии у детей.

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 carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (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. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармостукова МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):61–7. [Zhuravleva EO, Velts NY, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a tool of the pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):61–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>
2. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Lekarstva. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti* = *Medicines. Adverse reactions and safety control*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
3. Кутехова ГВ, Лепяхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012;(3):23–7. [Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert*

¹¹ PRAC recommendation on signals (EMA/PRAC/610975/2017). ЕМА; 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/10/WC500236318.pdf

¹² Карта-извещение. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/547>

- Evaluation of Medicinal Products*. 2012;(3):23–7 (In Russ.)]
4. Viola E, Conforti A. Desloratadine, loratadine and weight increase in children. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2017;4:15–9. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258800/WPN-2017-04-eng.pdf?sequence=1>
 5. Хаитов РМ, Ильина НИ, ред. *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Khaitov RM, Il'ina NI, eds. *Allergologiya i immunologiya: natsional'noye rukovodstvo = Allergology and immunology: national guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.)]
 6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
 7. Волосовец ГГ, Душкина АЕ, Настаушева ТЛ. Ожирение у детей: факторы риска, проблемы и перспективы лечения и профилактики. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;17(2):74–6. [Volosovets GG, Dushkina AE, Nastausheva TL. Infant obesity: risk factors, problems and treatment and prophylaxis prospects. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij = Journal of New Medical Technologies*. 2010;17(2):74–6 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Кутехова Галина Викторовна, аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Журавлева Евгения Олеговна, начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Дармостукова Мария Андреевна, старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

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

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, проф., начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

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

Статья поступила 01.10.2018
После доработки 22.11.2018
Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

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

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

Maria A. Darmostukova, Senior Analyst of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Irina I. Snegireva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Natalia Y. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Renad N. Alyautdin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Article was received 1 October 2018
Revised 22 November 2018
Accepted for publication 26 November 2018

Случай синдрома Кушинга у ребенка 15 лет после длительного эндоназального применения дексаметазона

С. С. Постников^{1,2}, М. Е. Карманов², Е. В. Кувалдина², А. З. Гаджиева¹,
*М. Н. Костылева^{1,2}, А. Н. Грацианская¹, А. Е. Ермилин^{1,2}

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

²Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница»
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ленинский проспект, д. 117, Москва, 119571, Российская Федерация

Резюме. В статье представлено описание случая медикаментозного синдрома Кушинга у ребенка 15 лет в результате длительного (на протяжении 10 мес.) эндоназального применения смеси дексаметазона и оксиметазолина, которая готовилась матерью пациента. Врачебный контроль отсутствовал. При этом содержание дексаметазона во флаконе и концентрация оксиметазолина неизвестны. При обследовании помимо синдрома Кушинга был выявлен и второй побочный эффект — атрофия слизистой оболочки полости носа. Таким образом, в приведенном случае имело место два осложнения некорректного обращения с лекарствами — местное и системное.

Ключевые слова: капли в нос; дексаметазон; оксиметазолин; синдром Кушинга; атрофия слизистой носа; дети

Для цитирования: Постников СС, Карманов МЕ, Кувалдина ЕВ, Гаджиева АЗ, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Случай синдрома Кушинга у ребенка 15 лет после длительного эндоназального применения дексаметазона. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):187–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-187-190>

***Контактное лицо:** Костылева Мария Николаевна; Kostyleva_m_n@rdkb.ru

The Case of Cushing Syndrome in a Child of 15 Years after Prolonged Endonasal Use of Dexamethasone

S. S. Postnikov^{1,2}, M. E. Karmanov², E. V. Kuvaldina², A. Z. Gadzhieva¹,
*M. N. Kostyleva^{1,2}, A. N. Gratsianskaya¹, A. E. Ermilin^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

²Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University,
117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

Abstract. The article describes the case of drug Cushing syndrome as a result of prolonged (for 10 months) endonasal use of dexamethasone and oxymetazoline mixture, which was prepared by the patient's mother. Medical control was absent. The content of dexamethasone in the vial and the concentration of oxymetazoline was not known. During the examination, in addition to Cushing syndrome, an atrophy of the nasal mucosa as a second side effect was revealed. Thus, in the above case, there were two complications of incorrect using of drugs — local and systemic.

Key words: nasal drops; dexamethasone; oxymetazoline; Cushing syndrome; atrophy of the nasal mucosa; children

For citation: Postnikov SS, Karmanov ME, Kuvaldina EV, Gadzhieva AZ, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. The case of Cushing syndrome in a child of 15 years after prolonged endonasal use of dexamethasone. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):187–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-187-190>

***Corresponding author:** Maria N. Kostyleva; Kostyleva_m_n@rdkb.ru

Полость носа — традиционное место введения лекарственных средств (ЛС) при необходимости местного лечения ринитов (вазомоторных, вирусно-бактериальных, аллергических), воспаления околоносовых пазух.

При всей ограниченности анатомического пространства полости носа ее слизистая оболочка (в подслизистом слое) обладает густой венозной сетью, которая широко анастомозирует с венозными сплетениями окружающих областей. Столь же густую сеть (поверхностную и глубокую) образуют и лимфатические сосуды полости носа. Практическое значение имеет то обстоятельство, что лимфатические сосуды полости носа имеют выход в центральную нервную систему — сообщаются с субдуральным и подпаутинным пространством.

Указанные особенности крово- и лимфоснабжения полости носа создают условия и возможности для развития системных эффектов: как востребованных — например, назальный спрей фентанила используется для купирования прорывной боли у онкологических больных [1], так и побочных. Например, использование off label оксиметазолина при остром рините у детей до 1 года вызывает тяжелое угнетение сознания (собственные неопубликованные данные), а при повторном применении больших доз назального спрея, содержащего α -флюоропреднизолон, возможно возникновение гипертонии с длительным (2 месяца) обратным развитием [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик П.А., 15 лет, проходил лечение в отделении эндокринологии № 2 Российской детской клинической больницы (РДКБ) с 1 по 21 декабря 2017 г. по поводу задержки полового развития, вторичной надпочечниковой недостаточности, ожирения III степени, атрофического ринита.

При поступлении обращало на себя внимание своеобразие ожирения: помимо избыточного развития подкожного жирового слоя отмечалось характерное для синдрома Кушинга его распределение, а также множественные стрии и небольшое повышение артериального давления — 135/80 мм рт. ст.

Принимая во внимание клинику синдрома Кушинга при оказавшихся низких значениях тропных (адренокортикотропный (АКТГ) в суточном ритме, лютеинизирующий, фол-

ликулостимулирующий) и периферических гормонов (кортизол в суточном ритме, свободный кортизол, дегидроэпиандростерон, тестостерон), проводилась дифференциальная диагностика в структуре гиперкортицизма (болезнь/синдром Иценко — Кушинга) в сочетании с вторичным гипогонадизмом. Однако изменений гипофиза и опухолей гипоталамо-гипофизарной области не было выявлено (магнитно-резонансная томография гипофиза от 07.12.2017). Были исключены также периферические гормонпродуцирующие опухоли и АКТГ-эктопический синдром (компьютерная томография (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства от 08.12.2017).

Учитывая несоответствие клинической картины полученным гормональным показателям и данным томографии, был заподозрен медикаментозный синдром Кушинга.



Рис. 1. Пациент П.А., 15 лет, с задержкой полового развития, вторичной надпочечниковой недостаточностью, ожирением III степени, атрофическим ринитом

Fig. 1. Patient P.A., 15 years old, with delayed sexual development, secondary adrenal insufficiency, grade III obesity, atrophic rhinitis

В результате дополнительно собранного анамнеза выяснилось, что на протяжении почти 10 месяцев (с февраля 2017 года вплоть до поступления в РДКБ — 01.12.2017) по поводу аллергического ринита ребенок получал рекомендованные оториноларингологом капли в нос, которые готовились матерью ребенка самостоятельно: 1/2 флакона оксиметазолина (сосудосуживающее симпатомиметическое средство) плюс 2 ампулы дексаметазона (метилированное производное 9-фтор-преднизолона) — до 8 ампул в неделю. При этом была ли указана врачом концентрация оксиметазолина (0,01, 0,025 или 0,05 %) и объем ампулы дексаметазона (1 мл — 4 мг или 2 мл — 8 мг гормона), мать не помнит.

Закапывание в нос осуществлялось ежедневно, без контроля со стороны оториноларинголога, и хотя уже к маю 2017 г. выявились признаки синдрома Кушинга, «лечение» ринита продолжалось.

В период пребывания в отделении РДКБ ребенок интраназально ЛС не получал, отмечалось медленное восстановление оси гипофиз-надпочечники без признаков адреналовой недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описываемый случай во многих отношениях показателен.

Во-первых, это применение неофициального нелегализованного ЛС — смеси оксиметазолина и дексаметазона, к тому же составленной руками пациента.

Во-вторых, это выпавший из-под врачебного наблюдения пациент с ожидаемыми последствиями бесконтрольного применения капель в нос, на первый взгляд, не вызывающих настороженности. В данном случае самолечение привело к серьезным осложнениям в виде лекарственного синдрома Кушинга (экзогенный гиперкортицизм): избыточное жировое отложение, как наружное, так и висцеральное (КТ брюшной полости от 12.12.2017), с характерным перераспределением, гипертония; а также с такими типичными проявлениями гиперкортицизма, как распространен-

ный остеопороз и нарушение толерантности к глюкозе (по данным стандартного глюкозотолерантного теста — СГТТ).

В-третьих, малый объем носовой полости и кажущаяся ее изолированность не должны вводить специалистов в заблуждение: сосудистая сеть носа имеет выход в системный кровоток. К тому же атом фтора в структуре дексаметазона способствует повышенной «проходимости» слизистых барьеров этим веществом.

Синдром Кушинга — не единственное в данном случае осложнение бесконтрольного применения ЛС, оно касается только дексаметазона. При длительном неоправданном использовании оксиметазолина возникает атрофия слизистой оболочки полости носа¹, что и наблюдалось у пациента.

Таким образом, в представленном клиническом случае мы наблюдали два последствия некорректного обращения с ЛС — местное (атрофия слизистой оболочки носа) и системное (синдром Кушинга).

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

1. Абузарова ГР, Лапина СЕ, Сарманаева РР. «Прорывная боль» — новый термин, не новая проблема. *Российский журнал боли*. 2017;(3-4):8-16. [Abuzarova GR, Lapina SE, Sarmanaeva RR. Breakthrough pain — a new term not a new problem. *Rossiiskij zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2017;(3-4):8-16 (In Russ.)]
2. Mantero F, Armanini D, Opocher G, Fallo F, Sampieri L, Cuspidi B, et al. Mineralocorticoid hypertension due to a nasal spray containing 9 α -fluoroprednisolone. *Am J Med*. 1981;71(3):352-7. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90153-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90153-4)

¹ Оксиметазолин (Називин®). http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d96c4ee8-4b89-4bd2-b390-67ed9e3a34f9&t=

ОБ АВТОРАХ

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, проф., профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач — клинический фармаколог РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Карманов Максим Евгеньевич, врач-эндокринолог, заведующий отделением эндокринологии № 2 РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Кувалдина Екатерина Викторовна, врач-эндокринолог отделения эндокринологии № 2 РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Гаджиева Асият Зауровна, ординатор кафедры клинической фармакологии РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0786-6619>

Костылева Мария Николаевна, канд. мед. наук, врач — клинический фармаколог, заведующий отделением клинической фармакологии РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

Грацианская Анна Николаевна, канд. мед. наук, врач — клинический фармаколог, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

Ермилин Алексей Евгеньевич, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач — клинический фармаколог РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>

Статья поступила 08.11.2018

После доработки 22.11.2018

Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

Sergey S. Postnikov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Clinical Pharmacologist of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Maxim E. Karmanov, Endocrinologist, Head of the Department of Endocrinology № 2 of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University.

Ekaterina V. Kouvaldina, Endocrinologist of the Department of Endocrinology № 2 of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University.

Asiyat Z. Gadzhieva, Resident of the Department of the Clinical Pharmacology of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0786-6619>

Maria N. Kostyleva, MD, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Head of the Department of the Clinical Pharmacology of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Pirogov Russian National Research Medical University. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

Anna N. Gratsianskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Pirogov Russian National Research Medical University. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

Alexey E. Ermilin, Assistant of the Department of Clinical Pharmacology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Clinical Pharmacologist of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>

Article was received 8 November 2018

Revised 22 November 2018

Accepted for publication 26 November 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)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания 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



Подписку на журнал
«Безопасность и риск фармакотерапии»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической информации» — 57940
- В региональных агентствах подписки
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Ф57940

