

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

Том 8, № 3
Volume 8, No. 3
2020

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



Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,346

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

Все статьи проходят рецензирование не менее чем 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.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY [BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 1994 г., до 2006 г. назывался «Безопасность лекарств», в 2006–2012 гг. — «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.06 Психиатрия, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.09 Инфекционные болезни, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.30 Геронтология и гериатрия.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Лепакхин Владимир Константинович, главный редактор, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Романов Борис Константинович, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Аляутдин Ренад Николаевич, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Корсун Лилия Владимировна, ответственный секретарь редколлегии, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия);
Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)
Дроздов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)
Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)
Нейман Инесса, д-р фарм. наук, Пфайзер (Нью-Йорк, США)
Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, 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)
Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)
Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)
Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Чельцов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИЯ:

Смирнова Юлия Анатольевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Шестакова Алина Павловна, редактор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 1994, it was named *Safety of Medicines* in 1994–2006, and *Safety of Medicines and Pharmacovigilance* in 2006–2012.

It is an unparalleled publication covering pharmacotherapy issues that are associated with risks of adverse reactions. The journal publishes materials on medicine efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and streamlining of methods used for disease prevention and treatment, results of studies investigating mechanisms of action and adverse reactions of medicines, updated information about decisions of national regulatory authorities concerning restrictions on the marketing of medicines and variation of patient information leaflets due to changes in the safety profiles.

The journal publishes original research articles, reviews, clinical case studies pertaining to medical research and one of the following specialist fields: 14.03.06 Pharmacology, Clinical Pharmacology, 14.01.04 Internal Diseases, 14.01.05 Cardiology, 14.01.06 Psychiatry, 14.01.08 Pediatrics, 14.01.09 Infectious Diseases, 14.01.11 Nervous Diseases, 14.01.30 Gerontology and Geriatrics.

EDITORIAL BOARD:

Vladimir K. Lepakhin, Editor-in-Chief, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Boris K. Romanov, Deputy Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Renad N. Alyautdin, Deputy Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Lilia V. Korsun, Executive Editor, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medicinal Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Irkutsk, Russia)
Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);
Maxim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia);
Inessa Neyman, Dr. Sci. (Pharm.), Pfizer, Inc. (New York, USA)
Sergey S. Postnikov, 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, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Sergey A. Kasparov, 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)

EDITORIAL STAFF:

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Alina P. Shestakova, Editor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз

О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, Е. Е. Павлеева, Е. В. Кравченко

Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек

Е. А. Сокова, В. В. Архипов, И. А. Мазеркина, О. В. Муслимова

Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств

А. С. Казаков, М. А. Дармостукова, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц, Р. Н. Аляутдин

Текущие проблемы и будущие направления вакцинации против вируса папилломы человека

О. С. Аляутдина, В. Ю. Прилуцкая

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальное исследование фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых для купирования лихорадочного синдрома в детском возрасте

К. Л. Крышень, А. Е. Мошков, М. Н. Демяновский, М. А. Ковалева

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-55538 от 7 октября 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва,

Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — Т57940,

в каталоге «Издания органов НТИ» агентства «Роспечать», агентства «Урал-Пресс» — 57940. Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография ООО «Буки Веди»:

115093, Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, стр. 2.

Подписано в печать: 16.09.2020

CONTENTS

REVIEWS

109 Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis

O. D. Ostroumova, A. I. Kochetkov, E. E. Pavleeva, E. V. Kravchenko

123 Some Aspects of Drug Induced Nephrotoxicity Assessment

E. A. Sokova, V. V. Arkhipov, I. A. Mazerkina, O. V. Muslimova

134 Comparative Analysis of International Databases of Adverse Drug Reactions

A. S. Kazakov, M. A. Darmostukova, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts, R. N. Alyautdin

141 Ongoing Challenges and Future Directions in Human Papillomavirus Vaccination

O. S. Alyautdina, V. Yu. Prilutskaya

ORIGINAL ARTICLES

151 Safety Pharmacology Study of Medicines Used for Febrile Syndrome Management in Children

K. L. Kryshen, A. E. Moshkov, M. N. Demyanovskiy, M. A. Kovaleva

RELEVANT INFORMATION

160 Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment

Journal "Safety and Risk of Pharmacotherapy" is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications.

Certificate PI No. FS77-55538 dated October 7, 2013

Founder: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products"

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription indices are provided in the catalogue

"Pressa Rossii"—T57940, in the Rospechat agency' catalogue

"Izdaniya organov NTI"—57940. Print run: 100 copies. Free price.

Publisher "NEICON ISP" LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office "Buki Vedi" LLC:

1/58 Partiyne lane, Moscow 115093

Passed for printing: September 16, 2020

Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз

*О. Д. Остроумова^{1,2}, А. И. Кочетков¹, Е. Е. Павлеева³, Е. В. Кравченко³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127423, Российская Федерация

Резюме. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз представляют собой серьезные и потенциально угрожающие жизни осложнения фармакотерапии. Цель работы: систематизация и анализ данных научной литературы о распространенности, факторах риска, патофизиологических механизмах, клинической картине, способах профилактики и лечения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза и лекарственных средствах, применение которых наиболее часто вызывает развитие этих состояний. В результате проведенного анализа установлено, что одной из главных причин возникновения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза является применение цитотоксических лекарственных средств (алкилирующих агентов, анти-метаболитов, таксанов), нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков, антитромбоцитарных, антигиперлипидных, антиревматических, антиаритмических, антипсихотических лекарственных средств. Частота встречаемости лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза в целом низкая, от 3 до 16 случаев на 1 млн человек в год. К основным факторам риска развития этих состояний относят пожилой возраст, женский пол, наличие химио- или лучевой терапии в анамнезе, недостаточное питание, коморбидную патологию. При нейтропении и агранулоцитозе вне зависимости от этиологии могут наблюдаться такие симптомы, как лихорадка, озноб, апатия, миалгия, слабость, фарингит, гингивит, синусит, стоматит, бронхит, сепсис. Практических методов для ранней диагностики или предотвращения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза не существует. Успешное лечение этих состояний базируется на принципе быстрого распознавания и немедленной отмены лекарственного средства, применение которого потенциально явилось причиной их развития. Профилактика нейтропении, ассоциированной с химиотерапией, заключается в снижении дозы химиотерапевтического агента. Практикующим врачам важно иметь настороженность в отношении риска возникновения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза. Необходимо повышать информированность специалистов здравоохранения о методах диагностики, профилактики и особенностях ведения пациентов с данными состояниями.

Ключевые слова: агранулоцитоз; нейтропения; лекарственные средства; нежелательные реакции

Для цитирования: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Павлеева ЕЕ, Кравченко ЕВ. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):109–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>

***Контактное лицо:** Остроумова Ольга Дмитриевна; ostroumova.olga@mail.ru

Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis

*O. D. Ostroumova^{1,2}, A. I. Kochetkov¹, E. E. Pavleeva³, E. V. Kravchenko³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127423, Russian Federation

Abstract. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis are serious and potentially life-threatening complications of pharmacotherapy. The aim of the review was to systematise and analyse scientific literature on the prevalence, risk factors, pathogenesis, clinical picture, methods of prevention and treatment of drug-induced neutropenia and agranulocytosis, and medicinal products that most often lead to their development. The analysis revealed that one of the major reasons of drug-induced neutropenia and agranulocytosis is the use of cytotoxic drugs (alkylating agents, antimetabolites, taxanes), non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, antiplatelet, antithyroid, antirheumatic, antiarrhythmic, and antipsychotic drugs. The incidence of drug-induced neutropenia and agranulocytosis is generally low—from 3 to 16 cases per 1 million patients annually. The main risk factors for the development of these conditions include old age, female sex, history of chemotherapy or radiation therapy, malnutrition, and comorbidities. The symptoms in patients with neutropenia and agranulocytosis regardless of etiology can include fever, chills, apathy, myalgia, weakness, pharyngitis, gingivitis, sinusitis, stomatitis, bronchitis, and sepsis. There are no practical methods for early diagnosis or prevention of drug-induced neutropenia and agranulocytosis. Successful management of these conditions

relies on timely identification and immediate withdrawal of the potential causative drug. Prevention of chemotherapy-associated neutropenia may consist in reducing the dose of the chemotherapeutic agent. Practicing physicians should be aware of the risk of drug-induced neutropenia and agranulocytosis. It is important to raise awareness among healthcare professionals of the methods of diagnosis and prevention of these conditions, as well as specific aspects of managing patients with these conditions.

Key words: agranulocytosis; neutropenia; drugs; adverse drug reactions

For citation: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pavleeva EE, Kravchenko EV. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):109–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>

*Corresponding author: Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Приобретенные нейтропении»¹ нейтропения представляет собой состояние, сопровождающееся снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше 1 года и взрослых. С нейтропенией также тесно связано понятие агранулоцитоза — крайне тяжелой формы нейтропении со снижением уровня нейтрофилов в периферической крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. Впервые агранулоцитоз был описан W. Schultz в 1922 г. и независимо от него R. Kracke в 1931 г. Среди нейтропений выделяют врожденную (генетически детерминированную), приобретенную и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста².

Лекарственно-индуцированная нейтропения относится к приобретенным состояниям с потенциально высоким риском для здоровья [1]. Она чаще всего возникает на фоне применения противоопухолевых лекарственных средств (ЛС). Если применение препарата вызывает резкое снижение АКН до уровня $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, то такое явление называется лекарственно-индуцированным агранулоцитозом. Важно также разграничить агранулоцитоз вследствие полихимиотерапии и агранулоцитоз, вызываемый применением других ЛС. Первое состояние представляет собой прогнозируемую нежелательную реакцию, тогда как второе является плохо прогнозируемым осложнением фармакотерапии³.

Цель работы — систематизация и анализ данных научной литературы о распространенности, факторах риска, патофизиологических механизмах, клинической картине, способах профилактики и лечения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза и лекарственных средствах, применение которых наиболее часто вызывает развитие этого состояния.

Наибольший риск развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза

наблюдается при проведении полихимиотерапии, однако снижение количества гранулоцитов при этом — потенциально ожидаемое и прогнозируемое осложнение⁴. Общепринятой клинической практикой в гематологии/онкологии является назначение одновременно нескольких химиотерапевтических препаратов. Риск миелосупрессии при цитотоксической химиотерапии, как правило, возрастает с увеличением количества ЛС, дозы, частоты и продолжительности их воздействия [2]. К стандартным химиотерапевтическим препаратам, оказывающим цитотоксическое действие, относятся алкилирующие агенты, антимаболизиты, антрациклины, препараты, блокирующие митотическое деление клеток, таксаны и винка-алкалоиды. Все они могут вызывать нейтропению при использовании в виде монотерапии или в комбинации с другими ЛС. Большинство таргетных противоопухолевых ЛС вызывает нейтропению существенно реже, чем цитотоксические препараты. Вместе с тем некоторые ингибиторы тирозинкиназы, такие как иматиниб, дазатиниб, nilотиниб, бозутиниб и понатиниб, способны индуцировать нейтропению у пациентов с острым и хроническим лейкозом, ассоциированным с наличием филадельфийской хромосомы (Ph⁺), особенно при классическом варианте течения заболевания [1].

Причиной развития нейтропении и агранулоцитоза, помимо химиотерапевтических препаратов, может быть применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антибиотиков, антиагрегантов, антиаритмических, антигиперлипидных, антипсихотических и некоторых других ЛС [3]. При масштабном анализе статей, проиндексированных в базах данных MEDLINE® (1966–2006) и EMBASE® (1989–2006), F. Andersohn с соавт. была выявлена информация о 980 случаях лекарственно-индуцированного агранулоцитоза [4]. Для оценки степени достоверности связи между развитием агранулоцитоза и применением того или иного ЛС авторами были использованы классификация и критерии

¹ Приобретенные нейтропении. Клинические рекомендации. ID: KP339. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/949>

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

причинно-следственной связи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В результате определенная взаимосвязь была обнаружена в 6% случаев, вероятная — в 44%, возможная — в 49%, сомнительная (маловероятная) — в 1%. В общей сложности 125 ЛС были признаны либо определены, либо вероятно связанными с развитием агранулоцитоза [4]. Те же критерии причинно-следственной связи ВОЗ использовались в более позднем исследовании типа «случай-контроль», проведенном в Берлине в период с 2000 по 2010 г. [5]. В результате клозапин, сульфасалазин, метамизол и тиамазол были определены как препараты, с наибольшей вероятностью вызывающие агранулоцитоз, что согласуется с более ранними исследованиями аналогичного дизайна «случай-контроль». ЛС, потенциально способные индуцировать нейтропению и агранулоцитоз, представлены в таблице 1.

Распространенность

Частота встречаемости агранулоцитоза в целом колеблется от 1,6 до 9,2 случая на 1 млн человек в год [10]. По результатам исследования, объединившего данные 17 гематологических отделений Европы с 1980 по 2001 г., распространенность внебольничного агранулоцитоза была относительно редкой и составила 3,4 случая на 1 млн человек в год при уровне смертности 0,24 случая на 1 млн человек в год и уровне летальности 7% [6]. Точная частота лекарственно-индуцированного агранулоцитоза нуждается в уточнении, но известно, что он чаще встречается у лиц пожилого возраста: более половины случаев данного заболевания было отмечено у пациентов старше 60 лет [4, 11]. Так, в ретроспективном анализе 90 клинических случаев лекарственно-индуцированного агранулоцитоза показано, что 67% пациентов были в возрасте 65 лет и старше [12]. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз наблюдаются у пожилых пациентов чаще в сравнении с лицами молодого и среднего возраста, поскольку по мере увеличения возраста возрастает количество принимаемых ЛС и шире распространена полиморбидность [12]. Согласно данным литературы, многие пожилые пациенты принимают от 4 до 5 ЛС на регулярной основе. У пожилых коморбидных больных с сердечной, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями схема лечения может включать 10 и более ЛС различных групп, что, в свою очередь, увеличивает риск развития лекарственно-индуцированного агранулоцитоза и усложняет поиск конкретного препарата, ответственного за развитие этого состояния [12].

Ряд исследований был посвящен изучению риска развития лекарственно-индуцированных

нейтропении и агранулоцитоза при применении отдельных групп ЛС. Так, в ретроспективном популяционном исследовании, основанном на анализе баз данных медицинского страхования 6 штатов США, была изучена взаимосвязь между использованием НПВС и развитием агранулоцитоза: отношение шансов составило 3,3 [1]. Однако в классе НПВС авторам исследования не удалось выделить отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с большим риском развития агранулоцитоза.

В классе атипичных антипсихотиков особое место занимает клозапин, применение которого также способно вызывать агранулоцитоз. При назначении этого препарата рекомендуется проведение еженедельного мониторинга уровня лейкоцитов. Частота возникновения клозапин-индуцированного агранулоцитоза за 1 год по результатам двух крупных регистровых пострегистрационных исследований безопасности, проведенных в США и объединивших данные около 11 000 пациентов, составила 0,8% [1]. Это коррелирует с результатами другого исследования, выполненного в Европе, по данным которого распространенность клозапин-индуцированного агранулоцитоза составила 0,73% на 12 760 пациентов [14].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

У пациентов с нейтропенией и агранулоцитозом, как правило, наблюдаются следующие симптомы: лихорадка, озноб, апатия, миалгия, слабость, фарингит, гингивит, синусит, стоматит, бронхит и даже сепсис [1]. В отсутствие антибактериальной терапии у больных могут развиваться септицемия, пневмония, инфекции мягких тканей, орофарингеальной, периодонтальной и перианальной областей [1]. Приблизительно у половины пациентов с нейтропенией и лихорадкой имеется явная или скрытая инфекция [14]. Пациенты с абсолютным числом нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в крови находятся в группе риска развития бактериемии. Симптомы инфекционного воспаления у таких пациентов часто слабо выражены из-за неспособности иммунной системы развивать активный иммунный ответ, особенно на фоне применения антибиотиков. Иногда лихорадка является единственным признаком инфекционного процесса. Риск инфекционно-воспалительных осложнений значительно выше, если АЧН падает $<0,1 \times 10^9/\text{л}$, жизнеугрожающая бактериемия в такой ситуации развивается в 20% случаев [1]. Появление нейтропении на фоне химиотерапии зависит от режима последней, однако в большинстве случаев АЧН резко снижается на 7–10 сут от начала курса лечения. При миелоаблативной и высокодозной химиотерапии

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза [1, 5–9]

Table 1. Drugs associated with the development of drug-induced neutropenia and agranulocytosis [1, 5–9]

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречае- мости	Механизм действия	Уровень доказа- тельности
Антибиотики			
Пенициллин G натриевая соль, ампициллин, нафциллин, оксациллин, амоксициллин+клавулановая кислота, карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин, флоксациллин, цефотаксим, цефепим, цефтриаксон, цефалексин, цефалотин, цефепирин, цефуроксим, цефамандол, цефрадин, имипенем+циластатин, монобактамы, клиндамицин, хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, гентамицин, стрептомицин, ко-тримоксазол, ванкомицин, линкомицин, линезолид, миноциклин, норфлоксацин	Неизвестна	Формирование гаптенгов	C
Другие синтетические антибактериальные средства			
Изониазид, этамбутол, нитрофурантоин, нифуроксазид, фузидовая кислота, рифампицин, тиацетазон, тинидазол	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам	C
Противолепрозные средства Дапсон	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Противовирусные лекарственные средства			
Абакавир, индинавир, ацикловир, ганцикловир, валганцикловир, зидовудин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза	C
Противогрибковые лекарственные средства			
Амфотерицин В, тербинафин, флуцитозин, гризеофульвин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза	C
Антигельминтные лекарственные средства			
Левамизол, мебендазол	Неизвестна	Неизвестен	C
Противомаларийные, противопротозойные лекарственные средства			
Хинин, хлорохин, гидроксихлорохин, пириметамин, амодиахин, метронидазол, мепакрин	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Антигипертензивные лекарственные средства			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Каптоприл, лизиноприл, рамиприл	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам	C
Блокаторы кальциевых каналов Нифедипин	Неизвестна	Неизвестен	C
Бета-адреноблокаторы Пропранолол	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Диуретики Ацетазоламид, метазоламид, гидрохлортиазид, спиронолактон, фуросемид, метолазон	Неизвестна	Неизвестен	C
Альфа-адреноблокаторы Доксазозин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам. Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C

Продолжение табл. 1

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречае- мости	Механизм действия	Уровень доказа- тельности
Альфа-адреномиметики Метилдопа	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам мие- лопоэза	С
Антиагреганты			
Дипиридамол Клопидогрел	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшествен- ников миелопоэза	С
Тиклопидин	2,4%		В
Антикоагулянты			
Фениндион	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественникам	С
Антиаритмические лекарственные средства			
Аймалин, дизопирамид, пропafenон, хинидин, амиодарон, априндин, фенитоин	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшествен- ников миелопоэза	С
Флекаинид		Формирование гаптенов	
Прокаинамид	0,56%	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественникам	
Сердечные гликозиды Дигоксин	Неизвестна	Неизвестен	С
Вазодилататоры Гидралазин, цинепазид	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественникам	С
Фибраты Безафибрат	Неизвестна	Неизвестен	С
Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства			
Производные уксусной кислоты и родственные соединения Диклофенак, индометацин, сулиндак, толметин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественникам	С
Пиразолон Аминофеназон, метамизол натрия			С
Производные пропионовой кислоты Беноксaprofen, фенпрофен, флурбипрофен, ибу- профен, напроксен			С
Оксикамы Пироксикам, теноксикам			С
Фенаматы Мефенамовая кислота			С
Производные салициловой кислоты Ацетилсалициловая кислота, дифлунизал, месала- зин			С
Бутилпиразолидины Фенилбутазон			С
Опиоидные наркотические анальгетики			
Пентазоцин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам мие- лопоэза	С
Лекарственные средства для лечения заболеваний центральной нервной системы			
Антидепрессанты			
Амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, досулепин, доксепин, имипрамин, флуоксетин, миансерин, мапротилин	Неизвестна	Неизвестен	С

Продолжение табл. 1

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречае- мости	Механизм действия	Уровень доказа- тельности
Анксиолитики			
Диазепам, мепробамат, хлордiazепоксид	Неизвестна	Неизвестен	С
Антипсихотики			
Клозапин	0,7–0,8%	Глутатион-индуцирован- ный апоптоз и вторично развившийся оксидатив- ный стресс на фоне истощения депо аденозин- трифосфорной кислоты	В
Оланзапин, кветиапин, хлорпромазин, галопери- дол, левомепромазин, тиаприд, тиоридазин, зипра- сидон, рисперидон	Неизвестна		С
Противоэпилептические лекарственные средства			
Этосуксимид, вальпроат натрия, фенитоин, триметадион, ламотриджин, карбамазепин	Неизвестна	Неизвестен	С
Противопаркинсонические лекарственные средства			
Леводopa	Неизвестна	Неизвестен	С
Противоопухолевые лекарственные средства			
Алкилирующие агенты, антиметаболиты, препараты, блокирующие митотическое деление клеток, антрациклины, ингибиторы топоизомеразы	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшествен- ников миелопоэза	С
Аминоглутетимид, аминоптерин, тамоксифен, флутамид, нилутамид, ритуксимаб, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб	Неизвестна	Неизвестен	С
Иммунодепрессанты			
Этанерцепт, инфликсимаб, пеницилламин	Неизвестна	Неизвестен	С
Гормоны и их аналоги, агонисты и антагонисты			
Калия перхлорат, карбимазол, пропилтиоурацил, тиамазол, метимазол	0,2–0,5%	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественницам	В
Преднизолон	Неизвестна		С
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов			
Бромфенирамин, хлорфенамин, метапирilen, тена- лидин, трипеленнамин, мебгидролин, прометазин	Неизвестна	Неизвестен	С
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов			
Циметидин, фамотидин, ранитидин	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшествен- ников миелопоэза	С
Гипогликемические лекарственные средства			
Хлорпропамид, глибенкламид, толбутамид	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественницам	С
Прочие лекарственные средства			
Аллопуринол	Неизвестна	Неизвестен	С
Ацетилцистеин	Неизвестна	Неизвестен	С
Ацитретин	Неизвестна	Неизвестен	С
Йохимбина гидрохлорид	Неизвестна	Неизвестен	С
Колхицин	Неизвестна	Неизвестен	С
Метоклопрамид	Неизвестна	Неизвестен	С
Омепразол	Неизвестна	Неизвестен	С
Пирензепин	Неизвестна	Неизвестен	С
Рилузол	Неизвестна	Неизвестен	С
Ритодрин	Неизвестна	Неизвестен	С

Продолжение табл. 1

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречае- мости	Механизм действия	Уровень доказа- тельности
Соли золота Ауранофин	Неизвестна	Неизвестен	С
Сульфасалазин	0,6%	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественникам. Цитотоксический: прямое поражение предшествен- ников миелопоэза	В
Цианамид	Неизвестна	Неизвестен	С

Примечание. Определения для уровней доказательности [1]: уровень А — данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В — доказательства из рандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», мета-анализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень С — доказательства из одного или нескольких опубликованных отчетов о клинических случаях или серии клинических случаев.

Note. Definitions of levels of evidence [1]: level A—data from one or more randomized controlled clinical trials; level B—evidence from randomized clinical trials, prospective observational studies, cohort studies, retrospective studies, case-control studies, meta-analyses and/or post-marketing studies; level C—evidence from one or more published case reports or a series of clinical cases.

снижение АКН может происходить в течение нескольких дней [1, 2].

В нескольких исследованиях представлены специальные методы стратификации риска развития инфекционных осложнений у пациентов с лихорадкой и лекарственно-индуцированной нейтропенией [16, 17]. С клинических позиций с точки зрения прогноза необходимо разделять пациентов с высоким и низким риском развития инфекционных осложнений. Если длительность нейтропении у больного менее 7–10 сут, то его можно отнести к группе низкого риска развития инфекционных осложнений. Такая ситуация чаще наблюдается у пациентов, которым назначено лечение по поводу солидных опухолей. Нейтропения, сохраняющаяся в течение 10 сут, сопровождается высоким риском развития инфекции и чаще возникает у пациентов, получающих химиотерапию в связи с острым лейкозом или трансплантацией органа. Важно также отметить, что чем продолжительнее нейтропения, тем выше риск присоединения грибковой инфекции. Нейтропения, сохраняющаяся в течение более 14 сут, значительно увеличивает риск развития генерализованных форм аспергиллеза и кандидоза [1].

Особое место занимает агранулоцитоз, ассоциированный с применением клозапина в связи с его более высокой распространенностью по сравнению с агранулоцитозом, ассоциированным с прочими ЛС. Для упрощения его ранней диагностики были разработаны специальные алгоритмы⁵. Надежных методов для выявления агранулоцитоза, связанного с использованием других препаратов, в настоящее время не существует. Разработка программ мониторинга (как в случае с клозапином) могла бы способствовать раннему выявлению

лекарственно-индуцированного снижения уровня лейкоцитов. Однако высокая стоимость их разработки делает реализацию таких проектов практически невозможной.

При подозрении на лекарственно-индуцированную нейтропению и агранулоцитоз необходимы детальный сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование пациента. Важным этапом в диагностическом поиске является проведение клинического анализа крови с подсчетом форменных элементов и лейкоцитарной формулы. В отдельных ситуациях существенное значение для подтверждения диагноза агранулоцитоза имеют результаты анализа крови на антинейтрофильные антитела и аспирационная биопсия костного мозга [18]. Следует отметить, что, как правило, развернутые методы лабораторно-инструментальной диагностики редко используются при первичном обследовании, особенно при АКН $>1 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты с нейтропенией, не получавшие ранее химиотерапию, должны быть тщательно опрошены на предмет наличия предшествующей вирусной инфекции, а также факта приема ЛС, потенциально способных вызвать снижение АКН.

В большинстве случаев лекарственно-индуцированный агранулоцитоз развивается на 7–14 сут от начала приема ЛС [1]. После отмены препарата разрешение нейтропении происходит обычно на 10–14 сут, но при значительном повреждении миелоидного ростка этот срок может превышать 14 сут [1].

Кроме того, необходимо проводить дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированной нейтропении и агранулоцитоза с состояниями на фоне злокачественных опухолей, в особенности лимфом и лейкозов, а также

⁵ Clozapine REMS. <https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/home.u>

исключить наличие у пациента вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и идиопатической нейтропении. В целом нейтропения и агранулоцитоз могут возникать при большом количестве заболеваний, например при апластической анемии, аутоиммунной нейтропении, хронической идиопатической нейтропении, коллагенозах, циклической нейтропении, ВИЧ, гиперспленизме, миелодиспластическом синдроме, истинной лейкоцитарной аплазии, лучевой терапии, сепсисе, синдроме Шегрена, отравлении токсинами [19]. Анемия и тромбоцитопения ассоциируются с нейтропенией в 30 и 10% случаев соответственно [1]. У пожилых пациентов подобные клинические случаи часто характеризуются более тяжелым течением с развитием сепсиса и септического шока [20]. Таким пациентам рекомендуется проведение аспирационной биопсии с иммунологическим и цитологическим исследованием биоптата для верификации этиологии нейтропении и исключения клинически значимой коморбидной патологии.

Критериями лекарственно-индуцированного агранулоцитоза являются [19, 21]:

1) начало агранулоцитоза в период лечения или в течение 7 сут после применения ЛС с восстановлением количества нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 1 мес после отмены препарата;

2) рецидив агранулоцитоза при повторном применении ЛС;

3) отсутствие анемии и тромбоцитопении.

Данные критерии неприменимы при наличии в анамнезе врожденной или иммуноопосредованной нейтропении, недавно перенесенного инфекционного заболевания (особенно вирусной этиологии), недавно проведенной химио- и/или иммунотерапии (с применением иммуноглобулинов, интерферонов, антител к фактору некроза опухоли, ритуксимаба) и/или лучевой терапии (исключения обусловлены, в первую очередь, возможностью развития на фоне таких методов лечения отсроченной нейтропении/агранулоцитоза через 3–4 недели, которые не укладываются в семидневный срок, обозначенный выше) и при наличии основного гематологического заболевания [19–21].

Также необходимо подчеркнуть, что лекарственно-индуцированный агранулоцитоз лишь в 10% случаев развивается у детей и подростков, а более половины случаев зарегистрировано у людей старше 60 лет [20, 22]. У пожилых пациентов с лекарственно-индуцированным агранулоцитозом или тяжелой нейтропенией дифференциальная диагностика является сложной задачей, так как индуцировать снижение количества гранулоцитов могут многие заболевания [1]. В гериатрической практике дифференциальную диагностику следует в первую очередь проводить с такими состояниями, как:

1) дефицит питательных веществ (кобаламина и фолиевой кислоты);

2) нейтропения при миелодиспластическом синдроме;

3) нейтропения при сепсисе (особенно вирусной этиологии) или нейтропения, связанная с гиперспленизмом [12].

Кроме того, у пациентов пожилого возраста чаще обнаруживаются ассоциированные с агранулоцитозом гематологические нарушения: анемия (в 20–30% случаев) и тромбоцитопения (в 10% случаев) [12]. Инфекционные осложнения нейтропении, как правило, возникают у «хрупких» пожилых пациентов, то есть имеющих синдром старческой астении. В силу этого растет и риск смертности, который составляет в данной возрастной группе пациентов от 5 до 20% [23]. В гериатрической практике применение таких препаратов, как клозапин, сульфасалазин, антипиретические препараты, циклопедин, соли золота, пенициламин и фенилбутазон, ассоциировано с более высоким риском развития агранулоцитоза. Наибольшую смертность отмечают в группе пожилых пациентов с почечной недостаточностью, бактериемией или шоком в анамнезе [20, 21]. Согласно исследованию E. Andrès с соавт. [7], на скорость восстановления содержания нейтрофилов в крови у пожилых пациентов с агранулоцитозом оказывали влияние применение гемопоэтических факторов роста, исходное количество нейтрофилов, наличие лихорадки и сопутствующих инфекционно-воспалительных явлений, а также применение антитромбоцитарных препаратов.

Патофизиологические механизмы

Нейтропения, возникающая на фоне химиотерапии, развивается в результате цитотоксического влияния ЛС на клетки — предшественники костного мозга. Основное действие большинства противоопухолевых агентов заключается в нарушении клеточной пролиферации и подавлении синтеза ДНК [24]. Алкилирующие агенты, антиметаболиты, препараты, блокирующие митотическое деление клеток, антрациклины и ингибиторы топоизомеразы, по всей видимости, вызывают нейтропению посредством повреждения ДНК во время репликации, особенно в быстро делящихся клетках, таких как клетки костного мозга. Новые иммунологические противоопухолевые препараты и таргетные препараты, применяющиеся в онкологической практике, также могут индуцировать нейтропению, однако механизм ее возникновения в такой ситуации изучен недостаточно [1].

По механизму развития лекарственно-индуцированной нейтропении и агранулоцитоз можно разделить на три типа: 1) иммуноопосредованный

с образованием антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественникам; 2) цитотоксический; 3) их совокупность (как правило, при этом происходит формирование гаптенов) [1].

При иммуноопосредованном агранулоцитозе при участии ЛС образуются антитела к гранулоцитам. Например, хлорпропамид стимулирует выработку специфических антител, которые вызывают дозозависимое ингибирование клеток — предшественниц гранулоцитов, а метимазол и пропилтиоурацил могут инициировать антителообразование к нейтрофилам. Для обнаружения антител используют такие исследования, как реакция агглютинации лейкоцитов или иммуноферментный анализ [1].

Второй тип агранулоцитоза обусловлен прямым повреждением и, как следствие, гибелью клеток — предшественниц миелоидного ряда. Подобным образом действуют циметидин и хинидин, вызывая дозозависимую супрессию клеточных элементов костного мозга [24]. Механизм тиклопидин-индуцированного агранулоцитоза включает в себя образование реактивных метаболитов, нарушающих процессы нейтропоэза [1]. При использовании сульфаниламидов могут происходить процессы N-хлорирования, опосредованные миелопероксидазой нейтрофилов, в результате чего формируется пул реактивных метаболитов, оказывающих прямое цитотоксическое действие [10].

Третий тип агранулоцитоза ассоциирован с образованием гаптенов, причем описаны различные вариации механизмов его развития в зависимости от конкретного используемого препарата. Фрагмент лекарственного препарата (гаптен) фиксируется на мембране гранулоцитов, после чего иммуноглобулины G (IgG) начинают специфически связываться с гаптенизированными клетками, разрушая их как в сосудистом русле, так и в костном мозге. Отмена ЛС, применение которых ассоциировано с развитием агранулоцитоза, как правило, приводит к разрешению агранулоцитоза, однако формирование гаптена повышает риск образования антинейтрофильных цитоплазматических антител [1].

В некоторых случаях лекарственно-индуцированный агранулоцитоз развивается, задействуя одновременно несколько механизмов. Например, клозапин-индуцированный агранулоцитоз может быть обусловлен не только иммуноопосредованным процессом, но и окислительным стрессом и энергетическим дисбалансом. Накопление нитренийсодержащих продуктов метаболизма клозапина ведет к истощению депо глутатиона и аденозинтрифосфата, что, в свою очередь, вызывает апоптоз нейтрофилов. Между повторным приемом клозапина и уменьшением количества

нейтрофилов в крови, как правило, наблюдается задержка в 14 недель, что нельзя объяснить исключительно классической иммунной реакцией [26].

Факторы риска

К факторам риска развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза относят [10]: пожилой возраст, применение комбинаций некоторых ЛС (потенциально опасные межлекарственные взаимодействия), генетическую предрасположенность, женский пол, наличие химио- или лучевой терапии в анамнезе, недостаточность питания, коморбидную патологию (в частности, почечную недостаточность, аутоиммунные состояния), инфекционные заболевания (в том числе инфекционный мононуклеоз) и принадлежность к этнической группе ашкеназы (последний фактор имеет существенное значение для клозапин-ассоциированной нейтропении и агранулоцитоза).

Факторы, способствующие увеличению риска развития инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией, включают выраженность и длительность существования нейтропении, функциональное состояние фагоцитов, нарушения в клеточном и/или гуморальном звене иммунитета, повреждение защитных барьеров (кожи и слизистых), состав эндогенной флоры и нозокомиальные инфекции [1].

По данным Международного исследования по изучению агранулоцитоза и апластической анемии (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS) [27], более 50% зарегистрированных случаев агранулоцитоза приходится на долю пациентов старше 50 лет. Частота встречаемости агранулоцитоза в женской популяции вдвое превышает таковую в мужской. Высокая встречаемость агранулоцитоза у пожилых лиц и преимущественно женщин подтверждается также данными реестра США по ведению пациентов, принимающих клозапин (Clozaril Patient Management System, CPMS) [28].

Риск развития агранулоцитоза может увеличиваться при использовании отдельных групп ЛС при конкретных заболеваниях, например каптоприла при почечной недостаточности. Анализ ряда клинических случаев указывает на увеличение риска развития агранулоцитоза при совместном использовании каптоприла, пробенецида и интерферона [1].

Доза ЛС и длительность лечения также могут играть значимую роль в развитии лекарственно-индуцированного агранулоцитоза. Так, результаты ретроспективных исследований показали, что прием метимазола в дозе 30 мг/сут был ассоциирован со значительным увеличением риска развития агранулоцитоза по сравнению

таковым для пациентов, получавших препарат в дозе 15 мг/сут (0,814% против 0,219% соответственно) [29]. Повышенный риск развития нейтропении ассоциирован с приемом бета-лактамов, при этом была обнаружена четкая зависимость между длительностью антибиотикотерапии и вероятностью возникновения нейтропении. Нейтропения у пациентов, применявших бета-лактамы в течение 10 и более сут, была выявлена в 5–15% случаев, а среди больных, получавших лечение менее 10 сут, — в 0,1% случаев [1].

Генетически детерминированная предрасположенность к развитию клозапин-ассоциированного агранулоцитоза может опосредоваться определенными генами гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens, HLA), а риск ее реализации может повышаться при некоторых аутоиммунных заболеваниях [26]. В ряде исследований подтверждена роль аллельного варианта *HLA-DQB1* главного комплекса гистосовместимости при развитии клозапин-ассоциированной нейтропении, а также установлена связь между последней и генетическим полиморфизмом генов белков — печеночных транспортеров *SLCO1B3* и *SLCO1B7* [26].

Прогноз

Прогноз при лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитозе напрямую связан с развитием инфекционных осложнений. Риск инфекционных осложнений значительно выше, если АЧН снижается $<0,1 \times 10^9/\text{л}$, в такой ситуации у 20% пациентов развивается жизнеугрожающая бактериемия [1]. Жизнеугрожающим фактором для пациентов с нейтропенией является заражение такими микроорганизмами, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* [1]. Генерализованная грибковая инфекция, в особенности кандидоз и аспергиллез, ассоциируется с более чем 90% риском летальных исходов в группе пациентов с аллогенным трансплантатом [1].

В одном из исследований изучались прогностические факторы выживаемости у 168 пациентов с агранулоцитозом. Смертность от всех причин в анализируемой популяции составила 16% [30]. Согласно полученным результатам предикторами смертности пациентов являлись почечная недостаточность, бактеремия, шок, пожилой возраст, снижение количества лимфоцитов, относительное снижение количества миелоидных предшественников, увеличение в процентном соотношении плазматических клеток. Неблагоприятными прогностическими факторами считали также уровень нейтрофилов $<0,1 \times 10^9/\text{л}$, тяжелые заболевания и коморбидные состояния, госпитализацию

в момент развития лихорадки и выраженное истощение миелоидного ростка по данным биопсии костного мозга [31].

В двух исследованиях, объединивших более 24 000 пациентов, смертность при клозапин-индуцированном агранулоцитозе варьировала от 0,016 до 0,017% [32]. Е. Andres и соавт. [7] проанализировали 102 случая агранулоцитоза на территории Франции за 15-летний период и установили, что летальный исход имел место у одного из 21 пациента с агранулоцитозом, связанным с применением антибиотиков. По данным Шведского консультативного комитета по нежелательным лекарственным реакциям (Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee, SADRAC), летальные исходы были зафиксированы у 5 из 19 пациентов с сульфасалазин-индуцированным агранулоцитозом на протяжении 6-летнего периода наблюдения [33].

Согласно данным литературы, у пациентов с агранулоцитозом, сопровождающимся снижением АЧН $<0,1 \times 10^9/\text{л}$, частота осложнений, приводящих к летальному исходу, составляла 10%, а при АЧН $>0,1 \times 10^9/\text{л}$ она уменьшалась до 3% [4]. У больных с бессимптомным течением агранулоцитоза летальность составляла 14% и возрастала до 29% при наличии симптомов инфекции [34]. В Европе смертность от лекарственно-индуцированного агранулоцитоза в период 1990–2010 гг. находилась в пределах 10–16% [4, 11]. В последнее время этот показатель снизился в среднем до 5% (2,5–10%), вероятно, благодаря успехам в диагностике и лечении этого состояния [19]. Самый высокий уровень смертности наблюдался у ослабленных пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет), а также у пациентов с почечной недостаточностью (при уровне креатинина в сыворотке крови $>120 \text{ мкмоль/л}$), бактериемией или шоком на фоне нейтропении [4].

Профилактика

Мероприятия, направленные на предупреждение развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза, имеют важное значение при назначении ЛС, потенциально способных вызвать данные нежелательные реакции. Профилактика нейтропении и агранулоцитоза, ассоциированных с химиотерапией, может быть реализована с использованием двух базовых стратегий. Первая стратегия заключается в снижении дозы химиотерапевтического агента у пациентов с наличием эпизода нейтропении, вызванного предыдущим циклом химиотерапевтического лечения [35], вторая — в стимуляции миелоидных предшественников колониестимулирующими факторами (КСФ): филграстимом (гранулоцитарный КСФ, Г-КСФ), пегфилграстимом (пегилированный Г-КСФ),

сарграмостином (гранулоцитарно-макрофагальный КСФ, ГМ-КСФ) [1].

В соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) следует применять лейкоцитарные ростовые факторы (КСФ) у пациентов, находящихся на химиотерапии [36]. Первичную профилактику нейтропии и агранулоцитоза с использованием КСФ следует также проводить у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию, если это целесообразно. Для первичной профилактики КСФ применяют начиная с первого цикла химиотерапии и в течение последующих циклов пациентам, у которых риск фебрильной нейтропии составляет около 20% и более на основании факторов, связанных с особенностями пациента, основным заболеванием и проводимым лечением. Для вторичной профилактики КСФ можно применять у пациентов с нейтропией на фоне проведенного курса химиотерапии, после ремиссионно-индукционной терапии по поводу острого лейкоза, а также после высокодозной химиотерапии для ускорения приживления после трансплантации стволовых клеток [36].

Лечение

Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз представляют потенциальную угрозу для жизни пациента. Так же как и при других лекарственно-индуцированных заболеваниях и состояниях, первым шагом в лечении должно быть прекращение приема ЛС, применение которого было ассоциировано с развитием нейтропии или агранулоцитоза. После отмены ЛС восстановление количества нейтрофилов происходит, как правило, в течение 14 сут.

Лекарственно-индуцированная нейтропения, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой, относится к неотложным состояниям и требует экстренного лечения [18]. При дебюте лихорадки тактика ведения пациента заключается в немедленном взятии и посеве крови на гемокультуру и назначении антибиотиков широкого спектра действия. Первичная антибактериальная терапия направлена на угнетение патогенной флоры желудочно-кишечного тракта и кожных покровов. При инфицировании *P. aeruginosa* стандартом является использование антибиотиков широкого спектра действия; назначение антибиотиков более узкого спектра действия должно быть основано на результатах бактериологического исследования чувствительности к антибиотикам. Предпочтение ванкомицину в качестве стартовой терапии следует отдавать при сепсисе, мукозитах, метициллин-резистентных штаммах золотистого стафилококка или пенициллин-резистентного пневмококка, недавнем использовании

фторхинолонов или явных признаках катетер-индуцированной инфекции [1]. Если на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия в течение 3–7 сут у пациента сохраняется фебрильная лихорадка в сочетании с нейтропенией, следует подозревать наличие системной грибковой инфекции. В таких случаях стандартной практикой является назначение противогрибковой терапии. Пациентам с нейтропенией, у которых быстро развилась лихорадка и признаки инфекционного воспаления, терапия должна быть начата немедленно. В этой связи следует отметить, что Американским обществом специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America) опубликованы специальные клинические рекомендации по лечению нейтропии с фебрильной лихорадкой у пациентов с онкологическими заболеваниями [37].

Важную роль в восстановлении уровня нейтрофилов при агранулоцитозе играет использование КСФ [25, 38, 39]. КСФ улучшают выживаемость и стимулируют пролиферацию предшественников миелопоэза в костном мозге, тем самым увеличивая количество нейтрофилов в периферической крови [26]. Г-КСФ и ГМ-КСФ вводятся подкожно 5 и 250 мкг/кг/сут соответственно. Пегилированная форма Г-КСФ (пегфилгратим) вводится однократно подкожно в фиксированной дозе 6 мг. Эти препараты обычно хорошо переносятся пациентами, однако имеют сравнительно высокую стоимость. Спектр нежелательных реакций при применении этих препаратов включает боль в костях, лихорадку и местные нарушения в области инъекции. Ввиду того что агранулоцитоз является редким состоянием, проведение масштабных рандомизированных исследований для оценки эффективности терапии КСФ малоосуществимо. Опубликованы результаты отдельных исследований возможности использования КСФ у пациентов с лекарственно-индуцированным агранулоцитозом. Так, назначение Г-КСФ в дозе 300 мкг/сут не влияло на смертность, однако снижало средний период восстановления АЧН до $1 \times 10^9/\text{л}$ с 7 до 5 суток [32]. В обзоре F. Andersohn с соавт. [4], включающем описание нескольких клинических случаев, было показано, что у пациентов, получавших Г-КСФ или ГМ-КСФ, по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения, были ниже средняя длительность нейтропии (8 сут против 9) и риск развития инфекционных осложнений (14% против 29%) [4]. Известно, что использование Г-КСФ снижает количество дней госпитализации в стационаре и уменьшает необходимость назначения длительной антибактериальной терапии, особенно при наличии у пациентов неблагоприятных прогностических факторов [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз встречаются относительно редко, но при этом являются тяжелыми и прогностически неблагоприятными осложнениями фармакотерапии. Основными факторами риска развития этих состояний у пациентов являются пожилой возраст, женский пол, наличие химио- или лучевой терапии в анамнезе, недостаточность питания и коморбидная патология. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз чаще всего возникают на фоне применения химиотерапевтических, антитромбоцитарных, анти тиреоидных, антиревматических, антиаритмических, антипсихотических ЛС, а также НПВС и антибиотиков. Можно выделить три основных механизма развития рассматриваемых лекарственно-индуцированных состояний: иммуноопосредованный с образованием антител к гранулоцитам и их предшественникам, цитотоксический и их комбинированный вариант, при котором, как правило, формируются гаптены.

Практических методов для их ранней диагностики или предотвращения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза в настоящее время не существует. Лечение состояний, ассоциированных с применением ЛС, основывается на принципах быстрого распознавания и немедленной отмены препаратов, применение которых явилось вероятной причиной их развития.

В связи с многообразием ЛС, которые потенциально могут стать причиной нейтропении и агранулоцитоза, важно повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о мерах профилактики и особенностях ведения пациентов с этими осложнениями. Наличие потребности в надежных и недорогих методах диагностики и профилактики лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза,

а также в алгоритмах мониторинга состояния пациентов с высоким риском возникновения таких осложнений, обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в этих направлениях.

Вклад авторов. *О. Д. Остроумова* — идея, концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *А. И. Кочетков* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание, редактирование и доработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи; *Е. Е. Павлеева* — сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование рукописи, работа с табличным материалом, утверждение окончательной версии статьи; *Е. В. Кравченко* — работа с источниками литературы, написание и редактирование рукописи, утверждение окончательной версии статьи.

Authors' contributions. *Olga D. Ostroumova*—elaboration of the idea, concept and design of the study, compilation and analysis of scientific literature, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *Aleksey I. Kochetkov*—took part in the elaboration of the design of the study, compilation and analysis of scientific literature, summarising of the study results, writing, editing and finalisation of the text, approval of the final version of the paper; *Elena E. Pavleeva*—compilation and analysis of scientific literature, writing and editing of the text, preparation of the tabulated data, approval of the final version of the paper; *Evgenii V. Kravchenko*—analysis of scientific literature, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper.

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. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018.
2. Налетов АА, Шмалыц ЕА, Зотов ПБ, Федоров НМ, Зайнетдинова ДЗ, Фадеева АИ. Фебрильная нейтропения как прогнозируемое осложнение полихимиотерапии. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2019;(3):37–41. [Naletov AA, Shmalts EA, Zotov PB, Fedorov NM, Zaynetdinova DZ, Fadeeva AI. Neutropenic fever as prognostic complication of polychemotherapy. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2019;(3):37–41 (In Russ.)]
3. Andrès E, Maloïsel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):15–21. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9>
4. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146(9):657–65. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009>
5. Huber M, Andersohn F, Bröndler E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(3):339–45. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1618-1>
6. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):869–74. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.869>
7. Andrès E, Maloïsel F. Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases. *Arch Intern Med*. 2001;161(21):2619. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.21.2619>
8. Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):376–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem332>
9. Hartmann EL, Gatesman M, Roskopf-Somerville J, Stratta R, Farney A, Sundberg A. Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22(6):822–8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00893.x>
10. Andrès E, Mourrot-Cottet R. Idiosyncratic drug-induced severe neutropenia and agranulocytosis: state of the art. In: Gue-

- nova M, Balatzenko G, eds. *Hematology—Latest Research and Clinical Advances*. IntechOpen; 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78769>
11. Andrès E, Zimmer J, Mecili M, Weitten T, Alt M, Maloisel F. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(2):143–51. <https://doi.org/10.1586/ehm.11.12>
 12. Andrès E, Maloisel F, Kurtz JE, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2002;13(5):324–8. [https://doi.org/10.1016/s0953-6205\(02\)00085-7](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(02)00085-7)
 13. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Dufour P, Schlienger JL, Maloisel F. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *QJM*. 2001;94(8):423–8. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.8.423>
 14. Бабкина АС, Голубев АМ, Сундуков ДВ, Баширова АР, Голубев МА. Клозапин: механизмы токсичности и побочных эффектов. *Общая реаниматология*. 2018;14(2):35–45. [Babkina AS, Golubev AM, Sundukov DV, Bashirova AR, Golubev MA. Clozapine: mechanisms of toxicity and side effects. *General Reanimatology*. 2018;14(2):35–45 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-35-45>
 15. Liu ZC, Uetrecht JP. Metabolism of ticlopidine by activated neutrophils: implications for ticlopidine-induced agranulocytosis. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(7):726–30.
 16. Starkebaum G, Kenyon CM, Simrell CR, Creamer JJ, Rubin RL. Procainamide-induced agranulocytosis differs serologically and clinically from procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;78(2):112–9. <https://doi.org/10.1006/clin.1996.0020>
 17. Fitchen JH, Koeffler HP. Cimetidine and granulopoiesis: bone marrow culture studies in normal man and patients with cimetidine-associated neutropenia. *Br J Haematol*. 1980;46(3):361–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1980.tb05982.x>
 18. Черепанова ВВ, Михайлова ЗД, Михайлова ЮВ, Синькова ВВ. Нейтропения: старая проблема — новое прочтение. Советы гематолога кардиологу. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(1):47–50. [Cherepanova VV, Mikhailova ZD, Mikhailova JV, Sinkova VV. Neutropenia: this old problem is a new reading. Hematologist tips for the cardiologist. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):47–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-11006>
 19. Andrès E, Mourrot-Cottet R, Maloisel F. Diagnosis and management of idiopathic drug-induced and severe neutropenia and agranulocytosis: What should the lung specialist know? *J Lung Health Dis*. 2018;1(1):31–8.
 20. Andrès E, Cottet-Mourrot R, Keller O, Serraj K, Vogel T. Clinical particularities of drug-induced agranulocytosis or severe neutropenia in elderly patients. *J Hematol Thrombo Dis*. 2016;4(2):1000235. <https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000235>
 21. Andrès E, Mourrot-Cottet R, Maloisel F, Séverac F, Keller O, Vogel T, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *QJM*. 2017;110(5):299–305. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw220>
 22. Coates TD. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. UpToDate; 2020. <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis>
 23. Shapiro S, Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Thamprasit T, et al. Agranulocytosis in Bangkok, Thailand: a predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence. Aplastic Anemia Study Group. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(4):573–7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.573>
 24. Williams DP, Pirmohamed M, Naibitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol*. 2000;58(1):207–16. <https://doi.org/10.1124/mol.58.1.207>
 25. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.3038>
 26. Legge SE, Hamshere ML, Ripke S, Pardinas AF, Goldstein JI, Rees E, et al. Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1502–8. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.97>
 27. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. *BMJ*. 1988;297(6643):262–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6643.262>
 28. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(3):162–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307153290303>
 29. Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid*. 2009;19(6):559–63. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0364>
 30. Hermans P. Haematopoietic growth factors as supportive therapy in HIV-infected patients. *AIDS*. 1995;9 Suppl 2:S9–14.
 31. Maloisel F, Andrès E, Kaltenbach G, Noel E, Martin-Hunyadi C, Dufour P. Prognostic factors of hematological recovery in life-threatening nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. A study of 91 patients from a single center. *Presse Med*. 2004;33(17):1164–8. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(04\)98884-7](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(04)98884-7)
 32. Ibáñez L, Sabaté M, Ballarín E, Puig R, Vidal X, Laporte JR. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome in patients with non-chemotherapy agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(3):224–8. <https://doi.org/10.1002/pds.1542>
 33. Keisu M, Ekman E. Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972–1989. Clinical features, and estimation of its incidence. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43(3):215–8. <https://doi.org/10.1007/BF02333012>
 34. Ferretti G, Papaldo P, Cognetti F. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*. 2006;355(5):526; author reply 527. <https://doi.org/10.1056/NEJMc061587>
 35. Макарова ПМ, Галстян ГМ, Троицкая ВВ, Кузьмина ЛА, Дризе НИ, Паровичникова ЕН. Применение мультипотентных мезенхимных стволовых клеток для лечения септического шока у больной с агранулоцитозом. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(4):48–52. [Makarova PM, Galstyan GM, Troitskaya VV, Kuzmina LA, Drize NI, Parovichnikova EN. Use of multipotent mesenchymal stem cells for the treatment of septic shock in severe neutropenic patient. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2015;60(4):48–52 (In Russ.)]
 36. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199–212. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
 37. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):427–31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq147>
 38. Баргова СГ. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в профилактике фебрильной нейтропении. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;2(31):6–15. [Bagrova SG. Granulocyte colony-stimulating factors in prevention of febrile neutropenia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015;2(31):6–15 (In Russ.)]
 39. Andrès E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br J Haematol*. 2010;150(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08104.x>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Павлеева Елена Евгеньевна, канд. мед. наук. *Elena E. Pavleeva*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2923-6450>

Кравченко Евгений Владимирович. *Evgenii V. Kravchenko*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8551-1421>

Статья поступила 30.05.2020

После доработки 10.08.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 30 May 2020

Revised 10 August 2020

Accepted for publication 10 September 2020

Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек

*Е. А. Сокова^{1,2}, В. В. Архипов¹, И. А. Мазеркина¹, О. В. Муслимова¹

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

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. От 14 до 26% лекарственных средств, применяемых в клинической практике, являются потенциально нефротоксичными, оставаясь частой причиной развития острого повреждения почек и хронической болезни почек. Острое повреждение почек у взрослых и детей ассоциировано с высоким риском повторных госпитализаций, осложнений и летальных исходов. Цель работы: анализ научной информации о современных подходах к оценке лекарственного поражения почек. Описаны патогенетические механизмы повреждения почек при применении лекарственных препаратов, а также молекулярные механизмы повреждения, индуцированного приемом лекарственных средств на уровне их транспортеров. Рассмотрены факторы риска развития лекарственного поражения почек: возраст, пол, этническая принадлежность, коморбидные состояния (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, иммунные расстройства, сепсис и др.), доза и продолжительность терапии, фармакокинетика лекарственных средств, взаимодействие потенциально нефротоксичных препаратов, генетическая детерминированность метаболизма и транспорта лекарственных средств и другие. Показано, что традиционные маркеры нефротоксичности — уровень креатинина и величина диуреза — обладают низкой чувствительностью в определении ранней стадии повреждения почек, поэтому продолжается поиск новых почечных биомаркеров для диагностики и мониторинга острого повреждения почек у пациентов с различными заболеваниями. Некоторые из этих биомаркеров уже применяются при разработке новых лекарственных средств, в доклинических, клинических исследованиях для оценки и прогнозирования безопасности препаратов. Проведенный анализ показал, что ни один из новых почечных биомаркеров не является универсальным для рутинного использования в клинической практике. Разработка новых биомаркеров острого повреждения почек является долгосрочной инвестицией и необходима для ранней диагностики и успешного лечения лекарственного поражения почек.

Ключевые слова: лекарственное средство; острое повреждение почек; лекарственное поражение почек; биомаркеры острого почечного повреждения; транспортеры лекарственных средств

Для цитирования: Сокова ЕА, Архипов ВВ, Мазеркина ИА, Муслимова ОВ. Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):123–133. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133>

***Контактное лицо:** Сокова Елена Андреевна; sokova904@gmail.com

Some Aspects of Drug Induced Nephrotoxicity Assessment

*E. A. Sokova^{1,2}, V. V. Arkhipov¹, I. A. Mazerkina¹, O. V. Muslimova¹

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

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. About 14–23% of all clinically used drugs have nephrotoxic potential and are a frequent cause of acute and chronic kidney problems. Acute kidney injury (AKI) is associated with a high risk of repeat hospitalisation, complications, and mortality in adults and children. The aim of the study was to provide an overview of the current approaches to the assessment of drug induced nephrotoxicity. The paper summarises pathogenetic mechanisms of drug induced kidney injury as well as molecular mechanisms at the drug transporters level. It analyses risk factors for drug induced kidney injury: age, sex, ethnicity, comorbidities (chronic kidney disease, diabetes, cardiovascular disease, immune disorders, sepsis, etc.), drug dosage and duration of therapy, pharmacokinetics of drugs, combinations of potentially nephrotoxic drugs, genetic determinants of drug metabolism and transport, etc. It was demonstrated that the traditional nephrotoxicity markers—serum creatinine and urine output—have low sensitivity as indicators of early renal damage. Therefore, new kidney biomarkers are being sought for in order to be used in AKI diagnosis and monitoring in patients with different comorbidities. Some of these biomarkers are already used in drug development, preclinical and clinical trials for assessment and prediction of drug safety. The analysis showed that none of these new kidney biomarkers could be used as an all-purpose tool in routine clinical practice. The development of new AKI biomarkers is a long-range objective and is the path toward early diagnosis and successful treatment of drug-induced nephrotoxicity.

Key words: drug; acute kidney injury; drug induced kidney injury; biomarkers of acute kidney injury; drug transporters

For citation: Sokova EA, Arkhipov VV, Mazerkina IA, Muslimova OV. Some aspects of drug induced nephrotoxicity assessment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):123–133. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133>

***Corresponding author:** Elena A. Sokova; sokova904@gmail.com

Лекарственное поражение почек (ЛПП) все чаще признается клиницистами значимым фактором развития острого повреждения почек и хронической болезни почек. При ЛПП могут повреждаться различные сегменты нефрона, что связано с механизмами действия конкретного лекарственного препарата (ЛП) [1].

В зарубежной медицине принят термин АКІ (Acute kidney injury) — ОПП (острое повреждение почек), которым обозначают внезапное прекращение или резкое снижение функций почек под воздействием различных причин, в том числе в результате приема ЛП [2]. По данным проспективных когортных исследований частота возникновения лекарственного ОПП у взрослых пациентов стационаров составляет 14–26%, а в отделениях интенсивной терапии может достигать 60% [3, 4]. ЛПП также является серьезной проблемой в педиатрии — частота возникновения варьирует от 10 до 40% в зависимости от тяжести заболевания, наличия коморбидных состояний и критериев диагностики ОПП [5, 6]. ОПП ассоциировано с высоким риском повторных госпитализаций, осложнений и летальных исходов во взрослой и в детской популяциях [7].

Состояние функции почек является одним из главных вопросов при оценке безопасности лекарственных средств (ЛС) на этапах его доклинических и клинических исследований. Около 2/3 ЛП элиминируются почками, и до 25% ЛС потенциально нефротоксичны [8, 9]. Наиболее часто ЛПП вызывают антибиотики, диуретические, противовирусные, нестероидные противовоспалительные (НПВП) и химиотерапевтические ЛП [1].

В клинической практике диагностику ОПП проводят согласно рекомендациям Рабочей группы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO 2012) на основании изменений концентрации креатинина в сыворотке крови и величины диуреза¹: увеличение уровня креатинина в сыворотке крови на $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч, или его увеличение на $\geq 1,5$ мг/дл в течение последних 7 сут, или уменьшение диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6–12 ч [2].

Клинические проявления ОПП часто остаются незамеченными, особенно в условиях

кратковременного воздействия ЛС, что затрудняет диагностику, оценку тяжести состояния и долгосрочных последствий [10]. В исследовании J. Lin с соавт. была отмечена недооценка истинной частоты ОПП, обусловленная ложноположительными показателями креатинина в сыворотке крови у пациентов с более высокими базовыми значениями этого маркера [11]. В этой связи в научной литературе обсуждаются факторы риска, влияющие на развитие ЛПП, которые могут иметь первостепенное значение для прогнозирования этого осложнения фармакотерапии [9, 10]. По мнению К. Kashani с соавт., ранняя диагностика этого состояния может обеспечить не только возможность проведения профилактических мероприятий, но и открыть путь для эффективных терапевтических вмешательств [7].

В последние годы ведется активный поиск альтернативных и надежных маркеров ЛПП, которые можно использовать наряду с традиционными методами оценки выделительной функции почек для выявления, дифференциальной диагностики, стратификации пациентов в группы риска по прогрессированию почечной недостаточности, необходимости заместительной почечной терапии или при угрозе летальных исходов [12]. По мнению В.В. Велькова, диагностика преклинического заболевания почек и субклинического ОПП с помощью новых биомаркеров может значительно изменить традиционные подходы к лабораторной диагностике ренальных дисфункций, их эпидемиологию и профилактику [13].

По данным научной литературы в настоящее время выявлено большое количество новых почечных биомаркеров, которые тестируются в качестве кандидатных биомаркеров безопасности в доклинических и клинических исследованиях для прогнозирования и оценки ЛПП при различных заболеваниях² [14].

Цель работы — анализ научной информации о современных подходах к оценке лекарственного поражения почек.

Для диагностики и определения степени тяжести острых нарушений функции почек группой международных экспертов по острому диализу (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) была разработана консенсусная классификация RIFLE,

¹ KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Online Appendices A-F. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-AKI-Suppl-Appendices-A-F_March2012.pdf

² Review of Qualification Data for Biomarkers of Nephrotoxicity Submitted by the Predictive Safety Testing Consortium. FDA; 2009. <https://www.fda.gov/media/87781/download>

Final conclusions on the pilot joint European Medicines Agency / Food and Drug Administration VXDS experience on qualification of nephrotoxicity biomarkers. EMEA/679719/2008 Rev. 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/final-conclusions-pilot-joint-european-medicines-agency/food-drug-administration-vxds-experience-qualification-nephrotoxicity-biomarkers_en.pdf

Letter of support for drug-induced renal tubular injury Biomarker(s). EMA/715025/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-support-drug-induced-renal-tubular-injury-biomarkers_en.pdf

³ KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Online Appendices A-F. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-AKI-Suppl-Appendices-A-F_March 2012

которая позволяет оценить риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure) и учитывает два критерия исхода — утрата функции почек (Loss) и терминальная почечная недостаточность (End stage renal) [15]. Критерии исхода оценивают по длительности снижения функции почек³.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

На сегодняшний день стандартное определение ЛПП отсутствует, что приводит к проблемам в его распознавании. Уровень креатинина — наиболее доступный эндогенный маркер, применяемый для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и характеристики фармакокинетики ЛС при заболеваниях почек [16]. В большинстве исследований ЛПП определялось как увеличение уровня креатинина в сыворотке крови до 0,5 мг/дл или на 50% в течение 24–72 ч после воздействия ЛС в течение 24–48 ч [1]. Однако известно, что повышенный уровень креатинина не является информативным ни в отношении точного времени, когда наступило ОПП, ни в отношении его локализации (клубочковое или канальцевое), ни тем более в отношении тяжести поражения почек [17]. В целом, как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, уровень креатинина в сыворотке крови не отражает функционального состояния почек до того момента, пока не установится его равновесное состояние (что происходит через 2–3 сут после наступления ОПП). Кроме того, для диагностики нецелесообразно использовать показатель СКФ, пока концентрация креатинина не будет находиться в устойчивом состоянии, как это происходит во время ОПП [17].

Следует отметить, что увеличение концентрации креатинина на 50% не имеет высокой специфичности для ЛПП, так как на развитие ОПП могут влиять другие факторы риска, связанные с основным заболеванием (например, сепсис у пациента, для лечения которого применялся антибиотик). В то же время на концентрацию креатинина в сыворотке крови оказывают влияние многие факторы, не связанные с функцией почек, такие как возраст, пол, этническая принадлежность, мышечная масса (креатинин является конечным биопродуктом энергетического обмена в скелетной мускулатуре) и др. Распознавание ЛПП осложняется тем, что механизмы повреждения почек и период времени от начала повреждения почек могут варьировать в зависимости от конкретного ЛС. Например, применение НПВП может привести к ОПП вследствие развития гемодинамических нарушений, острого интерстициального нефрита

или протеинурии, связанной с повреждением клубочков почек [9].

ЛПП может развиваться как нежелательная реакция (НР) типа А — дозозависимая, прогнозируемая реакция, обусловленная фармакологическими свойствами ЛС (например, при применении ванкомицина, аминогликозидов, НПВП), либо как реакция типа В — аллергическая непрогнозируемая НР (например, при применении бета-лактамов антибиотиков) [18].

Для согласованности в классификации ЛПП Международным Консорциумом по Серьезным неблагоприятным явлениям (International Serious Adverse Event Consortium) было предложено выделять несколько фенотипов [19]. Клиническая картина нарушений каждого фенотипа основана на первичных критериях, касающихся изменений уровней креатинина в сыворотке крови, и вторичных критериях — объеме выделенной мочи, а также наличии протеинурии или гематурии (клубочковое поражение), нарушений электролитного баланса (канальцевое поражение), на результатах ультразвукового исследования (нефролитиаз) [1]. Необходимо, чтобы для всех препаратов, «подозреваемых» в возникновении ЛПП, был соблюден по крайней мере один первичный критерий, а для каждого фенотипа необходимым является соблюдение основных критериев причинной ассоциации фактора и болезни [19]:

а) временная зависимость — воздействие ЛС должно быть по крайней мере за 24 ч до возникновения фенотипа ЛПП;

б) биологическая достоверность причинной связи воздействия ЛС, метаболизма и иммуногенности;

в) наличие полноценных данных по сопутствующему риску нефротоксичности (включая сопутствующие заболевания, хирургическое вмешательство, артериальное давление, диурез и др.);

г) взаимосвязь между фенотипом ЛПП и воздействием ЛП должна базироваться на продолжительности его действия, степени соответствия первичных и вторичных критериев, а также времени с момента возникновения повреждения почек.

В соответствии с рекомендациями экспертов Рабочей группы по улучшению глобальных исходов острого повреждения почек KDIGO, ЛПП классифицируют на острые (1–7 сут), подострые (8–90 сут) и хронические (более 90 сут)⁴.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

При оценке ЛПП важно прогнозировать механизмы повреждения почек, которые различаются в зависимости от конкретного ЛП [20]. Выделяют следующие патогенетические механизмы токсичности ЛП [10].

⁴ https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-AKI_Russian.pdf

Нарушения внутриклубочковой гемодинамики почек

В норме почки поддерживают постоянную СКФ через регуляцию внутриклубочкового давления в афферентных и эфферентных артериолах, зависящего от уровня секреции почками простагландинов и ангиотензина II, опосредующих вазоконстрикцию [21]. Поэтому применение антагонистов простагландинов, таких как НПВП (например, диклофенак), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (например, каптоприл), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (например, валсартан) может приводить к тяжелым нарушениям внутриклубочкового давления и снижению СКФ [22]. Дозозависимую вазоконстрикцию афферентных артериол с нарушениями внутриклубочкового давления вызывают также иммунодепрессанты циклоsporин и такролимус [23].

Нарушения на уровне почечных канальцев

Проксимальные почечные канальцы играют важную роль в удалении из организма продуктов распада, включая ЛС и их метаболиты. В эпителиальных клетках проксимальных канальцев экспрессированы транспортеры и ферменты метаболизма, обеспечивающие высокую чувствительность к токсичным веществам, которые совместно участвуют в элиминации ЛС (например, антиретровирусных препаратов и цисплатина) [24]. Токсичные вещества и ЛС (например, аминогликозиды, амфотерицин В, противовирусные ЛС — адефовир, фоскарнет натрия) потенциально могут вызывать повреждение транспортной системы почечных канальцев через индукцию оксидативного стресса и образование свободных радикалов, что приводит к нарушению функции митохондрий [25].

Гломерулонефрит и интерстициальный нефрит

Некоторые нефротоксичные ЛП, включая препараты золота, интерферон, НПВП, препараты лития, гидралазин и памидронат, могут вызывать гломерулонефрит. Аллергическая реакция на некоторые препараты (например, аллопуринол, рифампицин, лансопразол, сульфониламиды и хинолоны) может привести к развитию интерстициального нефрита, способствующего прогрессированию заболевания почек вплоть до терминальной стадии [26].

Кристаллическая нефропатия

Многие ЛП способствуют образованию кристаллов, нерастворимых в моче и выпадающих в осадок в дистальных почечных канальцах, который вызывает их обструкцию (например,

препараты сульфаниламидов, ампициллин, ацикловир, ципрофлоксацин, метотрексат и триамтерен) [27].

Тромботическая микроангиопатия

Иммунный ответ на применение некоторых ЛП (например, тиклопидина, циклоспорина, хинина) может вызвать тромботическую микроангиопатию и запустить реакцию активации тромбоцитов, что в некоторых случаях приводит к возникновению эндотелиальной нефроцитотоксичности [28].

Рабдомиолиз

Различные ЛП (например, статины), а также алкоголь, героин и некоторые другие вещества могут вызывать повреждение скелетной мускулатуры за счет прямого токсического воздействия на миоциты. Это приводит к лизису миоцитов и высвобождению внутриклеточного миоглобина и креатинкиназы. Миоглобин приводит к повреждению почек и обструкции почечных канальцев за счет прямого токсического действия [29].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ИНДУЦИРОВАННОГО ПРИЕМОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Изучение молекулярных механизмов почечного выведения показало, что почечные транспортеры, которые расположены на эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, играют ключевую роль в секреции многих ЛС и в механизмах развития их нефротоксичности [30].

Органические анионы (бета-лактамы антибиотиков, противовирусные ЛС, НПВС, метотрексат и др.) переносятся внутрь эпителиальной клетки проксимальных почечных канальцев инфлюксными транспортерами органических анионов 1 и 3 (organic anion transporter, OAT1, OAT3), транспортным полипептидом органических анионов 4C1 (organic anion transporting polypeptide, OATP4C1). Выведение органических анионов из клетки в просвет канальца в основном осуществляется эффлюксными транспортерами — белками множественной лекарственной резистентности 2 и 4 (multidrug resistance-associated protein, MRP2, MRP4) и белком резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP) [31].

Перемещение в эпителиальную клетку дистальных почечных канальцев отрицательно заряженных частиц ЛС (метформин, H₂-гистаминоблокаторы, ингибиторы ВИЧ-протеазы, β-адреноблокаторы, препараты платины, блокаторы медленных кальциевых каналов, противоаритмические и противомаларийные средства, а также таких эндогенных веществ, как катехоламины, ацетилхолин,

серотонин и креатинин) осуществляется преимущественно транспортным белком — транспортером органических катионов 2 (organic cation transporter, OCT2) и в меньшей степени OCT3. Канальцевая секреция органических катионов происходит при участии белков множественной резистентности 1 и 2 (multidrug and toxin extrusion protein, MATE1, MATE2), белка множественной лекарственной устойчивости Р гликопротеина (Р-gp), а также транспортеров органических катионов типов 1 и 2 (OCTN1, OCTN2) и карнитина [31].

На клеточных моделях *in vitro* было показано, что активность ОАТ служит одной из причин накопления бета-лактамов антибиотиков в клетках проксимальных канальцев почек и связанной с этим нефротоксичности. Результаты исследований по трансфекции генов ОАТ в культуры клеток проксимальных почечных канальцев показали значительное повышение токсичности антибиотиков для этих клеток [32]. Нарушение согласованности работы транспортеров захвата и выброса может увеличивать риск нефротоксичности ЛС.

ОСТ участвуют в фармакокинетических процессах многих ЛС [30]. Носительство полиморфизмов генов ОСТ может изменять фармакокинетику субстратов и влиять на развитие нефротоксичности. Например, у 27% лиц с генотипом *808G>T* по полиморфному маркеру *rs316019* не было отмечено развития нефротоксичности при применении цисплатина за счет снижения функции OCT2 [33].

Нарушение захвата или выброса ЛС на уровне почечных транспортеров приводит к токсическому накоплению ЛС или его метаболитов в клетке. Это может быть обусловлено как повышенной нагрузкой на транспортеры вследствие высоких концентраций потенциально токсичных ЛС, так и следующими факторами, нарушающими функционирование эффлюксных транспортеров.

1. Особенности химического строения вещества, затрудняющие его транспорт.

Например, цефалоридин был изъят из обращения из-за выявленной высокой нефротоксичности. Препарат накапливался в эпителиальных клетках дистальных почечных канальцев и вызывал тубулонекроз, что было обусловлено нарушением эффлюкса цефалоридина посредством MRP4 [34].

2. Мутация гена эффлюксного транспортера, приводящая к его функциональному нарушению.

Например, в экспериментах на лабораторных животных J.S. Hult с соавт. показали, что мутация гена *ABCC2*, приводящая к нарушению транспортной функции MRP2, вызывала нарушение выведения метотрексата из эпителиальных клеток

почечных канальцев с последующим развитием нефротоксичности [35].

3. Ингибирование эффлюксного транспортера.

Межлекарственное взаимодействие на уровне эффлюксного транспортера может привести к конкурентному ингибированию. Так, в исследовании Q. Li с соавт. было показано, что противорвотный препарат ондансетрон, являясь мощным ингибитором транспортеров MATE, повышает накопление цисплатина в почках и, соответственно, его нефротоксичность [36].

В то же время применение ингибиторов транспортеров может предупредить развитие нефротоксических явлений, связанных с накоплением ЛС и их токсичных метаболитов. Так, в экспериментах на клетках проксимальных почечных канальцев с экспрессией *gOAT1/3* ингибитор ОАТ пробенесид предупреждал токсическое повреждение, вызываемое цефалоридином [37]. S. Hu с соавт. показали, что нефротоксичность цисплатина обусловлена накоплением его метаболита, являющегося субстратом *gOAT1/3*. В экспериментах на лабораторных животных нефротоксическое действие цисплатина предупреждалось нилотинибом, неконкурентным ингибитором ОАТ [38]. Также наблюдалось снижение нефротоксичности цисплатина при селективном ингибировании ОСТ карведилолом, который ограничивал перемещение цисплатина в клетку, не оказывая при этом влияния на эффлюкс посредством MATE [39].

В клинической практике ингибирование ОАТ используется для снижения нефротоксического действия карбапенемов. Имипенем применяется в комбинации с циластатином, обладающим двойным протекторным действием, являясь ингибитором ОАТ и дегидропептидазы-6 [40].

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Знание факторов риска имеет первостепенное значение для прогнозирования, ранней диагностики и проведения превентивных мер в целях предупреждения ЛПП [9, 10, 41]. Существует ряд факторов, которые увеличивают риск возникновения нефротоксичности, вызванной применением ЛС (табл. 1).

Такие факторы риска развития нефротоксичности, как пожилой возраст и женский пол, относятся к немодифицируемым. Женщины и пожилые люди имеют более низкие концентрации сывороточного альбумина, что приводит к увеличению концентрации свободной фракции ЛС в крови и возрастанию риска развития нефротоксичности. Следует отметить, что концентрация креатинина в пределах нормальных значений у пожилых не всегда свидетельствует об отсутствии нарушений выделительной функции почек [41].

Таблица 1. Факторы риска развития нефротоксичности, вызванной применением лекарственных препаратов (по М.А. Perazella [41] с изменениями)

Table 1. Risk factors for drug induced nephrotoxicity (adapted from M.A. Perazella [41])

Факторы риска, связанные с воздействием лекарственных средств	Факторы риска, связанные с особенностями пациента
Прямое нефротоксическое действие. Длительное воздействие потенциально нефротоксичного лекарственного средства. Межлекарственное взаимодействие, способствующее усилению нефротоксичности. Образование нефротоксичных метаболитов. Нарушение согласованности в работе транспортеров органических анионов, транспортеров органических катионов и других транспортеров	Женский пол. Возраст старше 65 лет. Этническая принадлежность. Сопутствующие заболевания: почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), нефротический синдром, цирроз печени, ожирение, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность. Метаболические расстройства: гипокалиемия, гипомagneмизация, гипокальциемия. Высокая скорость доставки крови к почкам (приблизительно 25% сердечного выброса). Снижение скорости клубочковой фильтрации, усиление реабсорбции. Щелочной или кислый pH мочи. Генетическая предрасположенность к аллергическим реакциям. Фармакогенетические факторы (генные мутации в системе изоферментов цитохрома P450 печени и почек; генные мутации в транспортерах лекарственных средств)

Генетические особенности пациента также рассматриваются как немодифицируемые факторы риска. Например, было показано, что пациенты с ВИЧ, получающие тенофовир, у которых развился синдром Фанкони, имеют однонуклеотидный полиморфизм в гене *1249G→A*, кодирующем транспортер множественной лекарственной устойчивости, который транспортирует тенофовир из клетки в мочу [42].

НОВЫЕ ПОЧЕЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

На сегодняшний день ЛПП обычно оценивают по уровню креатинина в сыворотке крови и величине диуреза, но это не обеспечивает раннего обнаружения ОПП. Поэтому для раннего выявления ОПП, возникающего при применении ЛС, целесообразно использовать дополнительные маркеры.

В работе Т.С. Fuchs с соавт. были подробно представлены основные биомаркеры ОПП и их локализация [43].

В 2018 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) квалифицировало первые биологические маркеры почечной безопасности⁵. В панель вошли шесть почечных биомаркеров: кластерин (Clusterin, CLU), цистатин С (Cystatin-C, CysC), молекула почечного повреждения 1 (Kidney injury molecule-1, KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity, NAG), липокалин,

ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), и остеоопонтин (Osteopontin, OPN). В отчетах FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) было указано, что панель биомаркеров во всех случаях должна применяться в сочетании с традиционными показателями оценки нефротоксичности — повышением уровней креатинина в сыворотке крови и азота мочевины в крови для выявления почечного канальцевого повреждения в исследованиях фазы I у здоровых добровольцев в случаях, когда предварительно предполагается, что ЛС может вызвать повреждение почечных канальцев у человека⁶. Поскольку процесс квалификации биомаркеров является сложным и требует больших финансовых вложений, усилия поддерживаются крупными консорциумами (например, Predictive Safety Testing Consortia, PSTC; Innovative Medicines Initiative, IMI), которые с целью применения биомаркеров в доклинических и клинических исследованиях для ускорения процесса разработки ЛС сотрудничают с правительством, представителями фармацевтической индустрии, группами адвокатов пациентов [44].

Почечный биомаркер CLU — это белок, который экспрессируется в эпителии многих органов, в том числе почек, и вовлечен в процессы апоптоза и антияпоптоза. Более высокая чувствительность CLU

⁵ Qualification Determination Letter. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/media/115635/download>

Reviews: Qualification of Biomarker: clusterin (CLU), Cystatin-C (CysC), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), and osteopontin (OPN). FDA; 2020. <https://www.fda.gov/drugs/cder-biomarker-qualification-program/reviews-qualification-biomarker-clusterin-clu-cystatin-c-cysc-kidney-injury-molecule-1-kim-1-n>

⁶ Letter of support for drug-induced renal tubular injury Biomarker(s). EMA/715025/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-support-drug-induced-renal-tubular-injury-biomarkers_en.pdf

по сравнению с креатинином как маркера для диагностики канальцевых повреждений почек была продемонстрирована в исследованиях с использованием цисплатина, ванкомицина, такролимуся и гентамицина. Установлено, что CLU наряду с KIM-1 является ранним биомаркером лекарственного поражения проксимальных канальцев почек [9, 45].

Почечный биомаркер CysC — низкомолекулярный негликозилированный белок, относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ (ингибитор сериновой протеазы). CysC продуцируется с постоянной скоростью всеми ядродержащими клетками организма, предохраняя его от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Небольшая молекулярная масса CysC и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют его способность свободно фильтроваться в почечных клубочках. Поэтому высокая концентрация CysC в крови ассоциируется со сниженной СКФ [16, 46]. В случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в «слепой зоне креатинина» (creatinine blind area) в диапазоне от 90 до 60 мл/мин/1,73 м², уровень CysC дает более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем уровень креатинина [12].

Динамика уровня CysC в сыворотке крови позволяет прогнозировать стадию и прогрессирование заболеваний почек, а также высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [10]. Важно отметить, что уровень CysC не зависит от массы тела и роста, мышечной массы, пола и этнической принадлежности [47, 48].

В 2019 г. сотрудниками клиники Mayo (США) был подготовлен систематический обзор информации баз данных PubMed®, Ovid MEDLINE®, Ovid EMBASE®, EBSCO, CINAHL и Scopus для обобщения имеющихся данных о взаимосвязи между уровнем сывороточного CysC, дозой ЛС, его фармакокинетическими параметрами (клиренс, концентрация ЛС в плазме крови), эффективностью и безопасностью применения у взрослых пациентов (18 лет и старше) [46]. В систематический обзор было включено 28 публикаций, в которых оценивались данные о применении 16 ЛП у 3455 пациентов. По результатам анализа был сделан вывод, что предполагаемая СКФ на основе измерения уровня CysC более точно отражает уровень концентрации и клиренса ЛС по сравнению с СКФ на основе измерения уровня креатинина. В пяти клинических исследованиях с участием 188 пациентов при изучении фармакокинетических параметров четырех антибиотиков группы бета-лактамов (цефепим, меропенем, пиперациллин/тазобактам и цефуроксим) также были получены противоречивые результаты при определении СКФ, основанном на определении уровня креатинина, по сравнению

с определением СКФ, основанным на определении уровня CysC [46]. В этих работах не сообщалось о достижении целевой концентрации антибиотиков, эффективности терапии и токсичности ЛП, поэтому, по мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [46].

Почечный биомаркер NGAL входит в семейство белков липокалина, экспрессируется и секретируется из клеток почечных канальцев в низких концентрациях. Результаты нескольких исследований показали, что NGAL продуцируется в почках после ишемического или нефротоксического поражения, и его уровень может возрастать в 25–1000 раз. NGAL может быть обнаружен в сыворотке крови пациентов с ОПП в течение 2 ч после повреждения почек, и уровень достигает максимума приблизительно через 6 ч. Пиковый уровень NGAL может сохраняться в течение пяти суток, после чего начинает снижаться [47]. По данным S. Khawaja с соавт., уровень NGAL в плазме позволяет диагностировать ОПП за 48 ч до постановки клинического диагноза, основанного на критериях RIFLE [48]. Существуют различные механизмы повышения уровня NGAL в моче и плазме. Повышение уровня NGAL в моче (uNGAL) во время ОПП, вероятно, связано с нарушением реабсорбции отфильтрованного NGAL проксимальным канальцем вместе с усилением локального синтеза дистальным нефроном. Имеются данные, что синтез NGAL эпителиальными клетками проксимальных канальцев поврежденной почки не является основным источником этого белка в плазме крови (pNGAL), поскольку наиболее существенный вклад в увеличение pNGAL происходит за счет повышенной экспрессии mPNC NGAL другими органами, главным образом печенью и легкими.

Относительный уровень NGAL в сыворотке крови у пациентов с ОПП коррелирует с тяжестью повреждения почек, а высокие уровни NGAL в моче ассоциированы с повышенным риском летального исхода [49]. Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что концентрации NGAL в моче и сыворотке крови являются чувствительными, специфичными и высокопрогностичными маркерами ОПП после операции на сердце [50, 51].

Почечный биомаркер KIM-1 — трансмембранный гликопротеин 1 типа с внеклеточным иммуноглобулин-подобным доменом и молекулярной массой 38,7 кДа. В здоровой ткани почек KIM-1 не определяется. После ишемического или токсического повреждения уровень KIM-1 в моче повышается, и это позволяет отличить острый тубулярный нефрит от преренальной азотемии и хронической болезни почек (ХБП). Повышенные уровни KIM-1 в моче очень специфичны для дисфункции почек, поскольку KIM-1 экспрессируется только

в поврежденной почке [47, 52]. Предполагают, что KIM-1 является индикатором перехода ОПП в ХБП, так как его высокие уровни сохраняются во время прогрессирования ХБП [47, 48, 52]. Повышенные уровни KIM-1 в моче специфичны для токсического действия ЛС в течение 48 ч после воздействия цисплатина, гентамицина и циклоспорина, еще при отсутствии снижения СКФ [9].

Почечный биомаркер NAG — фермент с молекулярной массой более 130 кДа, продуцируемый клетками проксимальных канальцев. N-AG может быть определен в моче в очень небольших количествах у здоровых людей, повышение его уровня свидетельствует о повреждении канальцев, а высокий уровень коррелирует с неблагоприятным исходом [45].

Почечный биомаркер OPN — фосфорилированный гликопротеин, не является прогностическим и применяется как диагностический маркер в онкологии, диабетологии и при других патологиях [53].

В 2014 г. в США было одобрено применение тест-системы NephroCheck®, основанной на выявлении биомаркеров ареста клеточного цикла, для диагностики ОПП средней и тяжелой степени у пациентов старше 21 года в отделениях интенсивной терапии и реанимации [54]. Тест-система предназначена для определения в моче уровней таких биомаркеров, как инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2). Эти биомаркеры позволяют прогнозировать развитие ОПП в течение первых 12 ч от начала тестирования, то есть от момента забора мочи.

До начала клинического применения тест-системы NephroCheck® было проведено 3 крупных клинических исследования (Sapphire, Opal, Topaz), целью которых было оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность тестов для определения концентрации биомаркеров ОПП, в частности IGFBP7 и TIMP-2, а также провести валидацию тест-системы [55]. В исследованиях анализировали прогностическую ценность 340 почечных биомаркеров в гетерогенной популяции находившихся в критическом состоянии пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Маркеры IGFBP7 и TIMP-2 продемонстрировали значительное преимущество в прогнозировании и стратификации риска развития ОПП (уровень статистической значимости $p < 0,002$). По данным проведенных исследований, биомаркеры ареста клеточного цикла позволяли прогнозировать развитие тяжелого ОПП (2 и 3 стадии) с большей достоверностью, чем NGAL, KIM-1 или CysC — прогностическая ценность положительного результата составила 49%, отрицательного — 97% [55, 56].

Анализ данных литературы показал, что ни один новый биомаркер не является общепринятым для рутинного использования в клинической практике, хотя некоторые из них локально доступны для клинического применения (например, TIMP-2 и IGFBP7 — в США) [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день профилактика и диагностика ЛПП продолжают оставаться нерешенной медицинской проблемой. Клинические проявления ЛПП часто остаются незамеченными, особенно в условиях кратковременного воздействия ЛС, что затрудняет диагностику, оценку тяжести и долгосрочных последствий этого состояния. Распознавание ЛПП осложняется тем, что механизмы повреждения почек и период времени от начала воздействия варьируют в зависимости от применения конкретного ЛС.

Существует согласованное мнение, что для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС, которые потенциально могут быть нефротоксичными, необходимо учитывать факторы риска развития ЛПП: особенности фармакокинетического и фармакогенетического профиля пациента, его возраст, пол, этническую принадлежность, коморбидные состояния и др. Поэтому персонализированный подход имеет первостепенное значение для эффективной профилактики, ранней диагностики и лечения ЛПП.

Изучение молекулярных механизмов почечного выведения показало, что ключевую роль в секреции многих ЛС и в механизмах развития их нефротоксичности играют почечные транспортеры, расположенные на эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев. Знание субстратов и потенциальных ингибиторов инфлюксных и эффлюксных транспортеров ЛС дает возможность прогнозировать на их уровне межлекарственное взаимодействие для предупреждения развития ЛПП.

В течение последнего десятилетия были изучены и оценены новые биомаркеры ОПП, в том числе связанные с воздействием ЛС, которые дополняют стандартные диагностические показатели ОПП: уровень креатинина в сыворотке крови и объем выделенной мочи. Установлено, что некоторые новые почечные биомаркеры являются более чувствительными к ранней диагностике ОПП по сравнению с уровнями креатинина и мочевины. Перспективным представляется применение биомаркеров ареста клеточного цикла (IGFBP7 и TIMP-2 — тест-система NephroCheck®), которые продемонстрировали значительное преимущество по прогнозированию и стратификации риска развития ОПП в трех крупномасштабных клинических исследованиях (например, в популяции детей).

Изучение новых биомаркеров ОПП является долгосрочной инвестицией, необходимой для успешного лечения ЛПП. Однако для рутинного клинического использования новых биомаркеров необходимы дальнейшие исследования применения потенциально нефротоксичных ЛС в популяциях пациентов с различными патологиями.

Вклад авторов. *Е. А. Сокова* — планирование дизайна статьи, поиск, обобщение и анализ данных литературы и нормативных документов, написание, редактирование, оформление рукописи; *В. В. Архипов* — анализ данных научной литературы, редактирование рукописи; *И. А. Мазеркина* — анализ данных научной литературы, написание подраздела рукописи «Молекулярные механизмы повреждения почек, индуцированного приемом ЛС»; *О. В. Муслимова* — анализ данных научной литературы, написание подраздела рукописи «Молекулярные механизмы повреждения почек, индуцированного приемом ЛС».

Authors' contributions. *Elena A. Sokova*—elaboration of the paper structure, searching, summarising, and analysing sci-

entific literature and regulatory documents, writing, editing, and formatting the paper; *Vladimir V. Arkhipov*—analysis of scientific literature, editing of the paper; *Irina A. Mazerkina*—analysis of scientific literature, writing of the part devoted to molecular mechanisms of drug induced kidney injury; *Olga V. Muslimova*—analysis of scientific literature, writing of the part devoted to molecular mechanisms of drug induced kidney injury.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590047-6).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590047-6).

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0536-3>
2. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
3. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
4. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):217–30. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
5. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):856–63. <https://doi.org/10.2215/CJN.08110910>
6. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med.* 2017;376(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611391>
7. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(8):1074–89. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2016-0973>
8. Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin.* 2006;22(2):357–74. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.003>
9. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 1):S82–90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.82>
10. Al-Naimi MS, Rasheed HA, Hussien NR, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Nephrotoxicity: role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019;10(3):95–9. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_336_18
11. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, Negoianu D, Testani JM, Berns JS, et al. False-positive rate of AKI using consensus creatinine-based criteria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(10):1723–31. <https://doi.org/10.2215/CJN.02430315>
12. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1677–85. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101127>
13. Вельков ВВ. Цистатин С и NGAL — маркеры преclinical ренальной дисфункции и субclinical острого повреждения почек. *Лабораторная служба.* 2015;(2):38–43. [Velkov VV. Cystatin C and NGAL—the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service.* 2015;(2):38–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/labs20154238-43>
14. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, Ronco C. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(5):567–76. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2018-0776>
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204–12. <https://doi.org/10.1186/cc2872>
16. Levey AS, Inker LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):405–19. <https://doi.org/10.1002/cpt.729>
17. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136–48. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>
18. Amoghmath S, Majagi SI. Drug induced kidney disease. *Open Acc J of Toxicol.* 2017;2(1):OAJT.MS.ID.555576.
19. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(2):226–34. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.115>
20. Можоккина ГН, Самойлова АГ, Зангиева ЗА. Нефротоксические свойства противотуберкулезных препаратов. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(10):59–65. [Mozhokkina GN, Samoylova AG, Zangieva ZA. Nephrotoxic characteristics of anti-tuberculosis drugs. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(10):59–65 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65>
21. Milanese S, Verzola D, Cappadona F, Bonino B, Murugavel A, Pontremoli R, et al. Uric acid and angiotensin II additively promote inflammation and oxidative stress in human proximal

- tubule cells by activation of toll-like receptor 4. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):10868–76. <https://doi.org/10.1002/jcp.27929>
22. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBS. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124–30. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>
 23. Sudjarwo SA, Eraiko K, Sudjarwo GW, Koerniasari. The potency of chitosan-*Pinus merkusii* extract nanoparticle as the antioxidant and anti-caspase 3 on lead acetate-induced nephrotoxicity in rat. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019;10(1):27–32. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_306_18
 24. Qu Y, An F, Luo Y, Lu Y, Liu T, Zhao W, Lin B. Anephron model for study of drug-induced acute kidney injury and assessment of drug-induced nephrotoxicity. *Biomaterials.* 2018;155:41–53. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.010>
 25. Vormann MK, Gijzen L, Hutter S, Boot L, Nicolas A, van den Heuvel A, et al. Nephrotoxicity and kidney transport assessment on 3D perfused proximal tubules. *AAPS J.* 2018;20(5):90. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0248-z>
 26. Frazier KS, Obert LA. Drug-induced glomerulonephritis: the spectre of biotherapeutic and antisense oligonucleotide immune activation in the kidney. *Toxicol Pathol.* 2018;46(8):904–17. <https://doi.org/10.1177/0192623318789399>
 27. Pawar AT, Vyawahare NS. Anti-urolithiatic activity of standardized extract of *Biophytumsensitivum* against zinc disc implantation induced urolithiasis in rats. *J Adv Pharm Technol Res.* 2015;6(4):176–82. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.165017>
 28. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):300–17. <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>
 29. Matsubara A, Oda S, Akai S, Tsuneyama K, Yokoi T. Establishment of a drug-induced rhabdomyolysis mouse model by co-administration of ciprofloxacin and atorvastatin. *Toxicol Lett.* 2018;291:184–93. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.04.016>
 30. Soo JYC, Jansen J, Masereeuw R, Little MH. Advances in predictive in vitro models of drug-induced nephrotoxicity. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(6):378–93. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0003-9>
 31. Moss DM, Neary M, Owen A. The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir. *Front Pharmacol.* 2014;5:248. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00248>
 32. Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Бунятян НД, Ших ЕВ, Казаков РЕ. Транспортеры органических анионов и их влияние на токсичность β-лактамов антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2017;5(2):70–75. [Evtsev VA, Muslimova OV, Mazerkina IA, Bunyatyan ND, Shikh EV, Kazakov RE. Organic anion transporters and their influence on the toxicity of β-lactam antibiotics. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2017;5(2):70–75 (In Russ.)]
 33. Евтеев ВА, Казаков РЕ, Муслимова ОА, Демченкова ЕЮ. Фармакогенетика основных представителей транспортеров органических катионов. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018;6(2):78–85. [Evtsev VA, Kazakov RE, Muslimova OA, Demchenkova EYu. Pharmacogenetics of organic cation transporters. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2018;6(2):78–85 (In Russ.)]
 34. Hagos Y, Wolff NA. Assessment of the role of renal organic anion transporters in drug-induced nephrotoxicity. *Toxins.* 2010;2(8):2055–82. <https://doi.org/10.3390/toxins2082055>
 35. Hulot JS, Villard E, Maguy A, Morel V, Mir L, Tostivint I, et al. A mutation in the drug transporter gene *ABCC2* associated with impaired methotrexate elimination. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(5):277–85. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00002>
 36. Li Q, Guo D, Dong Z, Zhang W, Zhang L, Huang SM, et al. Ondansetron can enhance cisplatin-induced nephrotoxicity via inhibition of multiple toxin and extrusion proteins (MATEs). *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;273(1):100–9. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.08.024>
 37. Jung KY, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Tojo A, Kim DK, et al. Involvement of rat organic anion transporter 3 (rOAT3) in cephaloridine-induced nephrotoxicity: in comparison with rOAT1. *Life Sci.* 2002;70(16):1861–74. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01500-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01500-x)
 38. Hu S, Leblanc AF, Gibson AA, Hong KW, Kim JY, Janke LJ, et al. Identification of OAT1/OAT3 as contributors to cisplatin toxicity. *Clin Transl Sci.* 2017;10(5):412–20. <https://doi.org/10.1111/cts.12480>
 39. Guo D, Yang H, Li Q, Bae HJ, Obianom O, Zeng S, et al. Selective inhibition on organic cation transporters by carvedilol protects mice from cisplatin-induced nephrotoxicity. *Pharm Res.* 2018;35(11):204. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2486-2>
 40. Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X, et al. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B.* 2019;9(5):986–96. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.02.005>
 41. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(12):1897–908. <https://doi.org/10.2215/CJN.00150118>
 42. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between *ABCC2* gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis.* 2006;194(11):1481–91. <https://doi.org/10.1086/508546>
 43. Fuchs TC, Hewitt P. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know. *Biomark Med.* 2011;5(6):763–79. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.86>
 44. Gerlach CV, Derzi M, Ramaiah SK, Vaidya VS. Industry perspective on biomarker development and qualification. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(1):27–31. <https://doi.org/10.1002/cpt.919>
 45. Schomaker S, Ramaiah S, Khan N, Burkhardt J. Safety biomarker applications in drug development. *J Toxicol Sci.* 2019;44(4):225–35. <https://doi.org/10.2131/jts.44.225>
 46. Barreto EF, Rule AD, Murad MH, Kashani KB, Lieske JC, Erwin PJ, et al. Prediction of the renal elimination of drugs with cystatin C vs creatinine: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(3):500–14. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.002>
 47. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(1):147–55. <https://doi.org/10.2215/CJN.12191213>
 48. Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, Hashmi M, Ghani F. The utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. *Biomark Res.* 2019;7:4. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0155-1>
 49. Antonucci E, Lippi G, Ticinesi A, Pigna F, Guida L, Morelli I, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI). *Acta Biomed.* 2014;85(3):289–94. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.12>
 50. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 3):335–51. <https://doi.org/10.1177/0004563214521795>
 51. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(9):909–23. <https://doi.org/10.1042/cs20171592>
 52. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Costea CF, Ciocoiu M, Caraleanu A, et al. The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5238. <https://doi.org/10.3390/ijms20205238>
 53. Castello LM, Baldrighi M, Molinari L, Salmi L, Cantaluppi V, Vaschetto R, et al. The role of osteopontin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis and septic shock. *Cells.* 2019;8(2):174. <https://doi.org/10.3390/cells8020174>
 54. Hoste EAJ, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical

- use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2054–61. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu292>
55. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, Ronco C. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(5):567–76. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0776>
56. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):932–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077OC>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena A. Sokova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент. *Vladimir V. Arkhipov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>

Статья поступила 07.05.2020

После доработки 29.07.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 7 May 2020

Revised 29 July 2020

Accepted for publication 10 September 2020

Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств

*А. С. Казаков^{1,2}, М. А. Дармостукова¹, Т. М. Букатина¹, Н. Ю. Вельц¹, Р. Н. Аляутдин¹

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

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

Резюме. Международная программа для обеспечения сбора данных из максимально возможного числа источников о возможных негативных последствиях применения лекарственных средств была разработана при поддержке Всемирной организации здравоохранения в 1968 г. Для реализации этой программы были созданы глобальная база данных VigiBase, европейская база данных EudraVigilance, база данных Евразийского экономического союза. Цель работы: сравнительная оценка подходов к сбору, обработке и анализу информации о нежелательных реакциях, возникающих при применении лекарственных средств, в международных базах данных спонтанных сообщений. Показано, что международные базы данных VigiBase, EudraVigilance и база данных Евразийского экономического союза, содержащие сведения о нежелательных реакциях лекарственных средств, содержат разное число спонтанных сообщений, но выполняют одинаковые задачи, позволяя осуществлять сбор, обработку и анализ информации, поступающей с помощью спонтанных сообщений. В отличие от VigiBase, которая объединяет сообщения по зарегистрированным лекарственным препаратам, поступающие только из национальных центров фармаконадзора, EudraVigilance получает данные и от держателей регистрационных удостоверений, а также включает сообщения о нежелательных реакциях при клинических исследованиях лекарственных средств. Обмен информацией между странами обеспечивает быстрое выявление сигналов о возможных рисках лекарственных средств и увеличивает вероятность обнаружения редких и отсроченных нежелательных реакций, неочевидных при анализе национальных данных в отдельной стране. Базы данных спонтанных сообщений являются необходимым инструментом для работы международного сообщества специалистов по мониторингу безопасности лекарственных средств. Эффективная деятельность в этой области в конечном итоге способствует повышению качества жизни и здоровья пациентов.

Ключевые слова: база данных; фармаконадзор; VigiBase; EudraVigilance; сигнал; нежелательные реакции; безопасность лекарственных средств; обработка сигналов

Для цитирования: Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):134–140. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>

***Контактное лицо:** Казаков Александр Сергеевич; kazakovas@expmed.ru

Comparative Analysis of International Databases of Adverse Drug Reactions

*А. S. Kazakov^{1,2}, М. A. Darmostukova¹, Т. M. Bukatina¹, N. Yu. Velts¹, R. N. Alyautdin¹

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

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

Abstract. In 1968 the World Health Organisation initiated the development of an international programme for collection of data from the maximum number of sources about potential adverse effects of medicines. In order to implement this programme, a number of databases were created, such as the global database VigiBase, the European database EudraVigilance, and the database of the Eurasian Economic Union (EAEU). The aim of the present study was to compare approaches of the international spontaneous reports databases to collection, processing, and analysis of information on adverse drug reactions. It was demonstrated that the international databases VigiBase, EudraVigilance, and the EAEU database of adverse drug reactions contain different numbers of spontaneous reports, but serve the same objectives, namely to collect, process, and analyse information submitted as spontaneous reports. Unlike VigiBase that contains reports on authorised medicines coming from the national pharmacovigilance centres only, EudraVigilance also receives data from marketing authorisation holders and has reports on adverse drug reactions observed during clinical trials. The exchange of information between countries ensures rapid identification of safety signals concerning potential risks of medicines, and increases the likelihood of detecting rare and late-onset adverse reactions that may go unnoticed when analysing national data in a particular country. Spontaneous reports databases are an essential tool of the international drug safety monitoring community. Effective measures in this area will ultimately help to improve patients' health and quality of life.

Keywords: database; pharmacovigilance; VigiBase; EudraVigilance; signal; adverse reactions; drug safety; signal processing

For citation: Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Velts NYu, Alyautdin RN. Comparative analysis of international databases of adverse drug reactions. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):134–140. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>

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

В 1968 г. при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была создана международная программа для обеспечения сбора данных из максимально возможного числа источников о возможных негативных последствиях применения лекарственных средств (ЛС)¹. Разработка глобальной базы данных спонтанных сообщений и международное сотрудничество в области мониторинга безопасности ЛС позволяют странам обмениваться актуальной информацией о различных рисках фармакотерапии и повышать качество оказываемой помощи населению в сфере здравоохранения.

В программе ВОЗ по международному мониторингу безопасности ЛС принимают участие более чем 150 стран² (в настоящее время 139 стран являются полноценными участниками программы ВОЗ, а 31 страна — ассоциированными участниками, так как находятся на ранних стадиях создания своих национальных систем фармаконадзора в рамках подготовки к полноправному членству), разделяющих концепцию необходимости более безопасного и более эффективного использования ЛС. На территории этих стран проживает более 90% населения мира. Все страны — члены данной программы работают на национальном уровне и сотрудничают на международном уровне в сферах мониторинга и выявления нежелательных реакций (НР), вызванных применением ЛС, снижения рисков фармакотерапии и установления международных стандартов и систем фармаконадзора, успешно функционирующих в целях повышения безопасности фармакотерапии [1].

Цель работы — сравнительная оценка подходов к сбору, обработке и анализу информации о нежелательных реакциях, возникающих при применении лекарственных средств, в международных базах данных спонтанных сообщений.

Был проведен сравнительный анализ структуры, особенностей функционирования и возможностей для выявления сигнальных сообщений крупнейших международных баз данных спонтанных сообщений — глобальной базы данных VigiBase, европейской базы данных EudraVigilance, а также новой, недавно организованной базы данных Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Центр мониторинга в Уппсале (Uppsala Monitoring Centre, UMC) является важной частью международной работы по выявлению данных о НР, вызванных применением ЛС, и снижению риска подобных случаев в будущем. Работая от

имени ВОЗ с 1978 г., UMC обеспечивает научное руководство и оперативную поддержку программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС, а также отвечает за технические и эксплуатационные аспекты программы, представленные глобальной базой данных VigiBase³.

VigiBase — самая большая международная база данных такого рода, она содержит более 22 млн спонтанных сообщений, отправленных в ВОЗ с 1968 г.⁴. Каждая страна, имеющая функционирующую систему фармаконадзора, осуществляет сбор спонтанных сообщений о предполагаемых НР на национальном уровне. Полученная информация после ее рассмотрения и анализа может стать основанием для принятия регуляторных мер [2]. Страны — члены программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС обязуются направлять в VigiBase сведения о рисках и безопасности применения ЛС, полученные в постмаркетинговый период. Это является важным условием функционирования международной программы, поскольку сбор информации в разных странах и ее передача в глобальную базу данных облегчает обнаружение сигналов о возможных рисках применения ЛС, а дальнейший анализ этой информации способствует увеличению вероятности обнаружения редких и отсроченных НР. Хотя данные VigiBase более разнородны, чем данные из национальных баз данных фармаконадзора, что может быть обусловлено особенностями оказания медицинской помощи в каждой из представленных стран, а также отличиями законодательных требований по осуществлению фармаконадзора, они, тем не менее, предоставляют возможность сравнить спектр НР в разных странах, а также выявить и провести анализ различий рисков фармакотерапии между странами или регионами [3].

Работа с VigiBase для специалистов здравоохранения возможна благодаря трем инструментам: модуль VigiAccess для работы с открытыми данными, модуль VigiFlow для ввода данных из национальных центров, модуль VigiLyse для углубленного анализа данных и поиска сигналов специалистами здравоохранения [4].

Интерфейс VigiAccess представляет собой общедоступный веб-сайт⁵ с краткой статистикой VigiBase. Посетители сайта могут воспользоваться VigiAccess, чтобы узнать, содержит ли VigiBase сообщения о предполагаемых НР для конкретного ЛС или активного вещества [5]. Модуль для работы с открытыми данными VigiAccess позволяет

¹ The WHO Programme for International Drug Monitoring. https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/drug_monitoring_prog/en/

² WHO Programme for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>

³ Там же.

⁴ VigiBase. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

⁵ VigiAccess™. <http://www.vigiaccess.org/>

вести поиск спонтанных сообщений по международным непатентованным наименованиям ЛС (МНН) и получать статистические данные, распределенные по 5 разделам:

- 1) клинические проявления НР;
- 2) континенты, откуда поступили сообщения⁶;
- 3) возрастные группы пациентов;
- 4) пол пациентов;
- 5) год поступления спонтанных сообщений о НР.

Доступ к модулям VigiFlow и VigiLyse имеют только представители национальных центров стран — членов программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС.

Модуль VigiFlow — это интернет-сервис для национальных систем фармаконадзора⁷, позволяющий переносить информацию спонтанных сообщений в международную базу VigiBase. Он обеспечивает максимальный локальный контроль национальными регуляторными органами и предоставляет им эффективные средства для управления и анализа данных о НР ЛС. Модуль VigiFlow функционирует на английском, французском, русском и испанском языках. Состав полей интерфейса VigiFlow соответствует форме CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). При их заполнении используются ссылки на связанные таблицы для подстановки значений некоторых данных, например дата отправки, название страны, наименование ЛС в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией, название НР в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) и др.⁸

VigiFlow позволяет вносить информацию в VigiBase в двух режимах: в ручном с внесением каждого отдельного спонтанного сообщения и в режиме автоматической отправки всех новых сообщений о НР ЛС. Ручной режим позволяет отбирать для отправки в VigiBase только сообщения высокого качества, содержащие полную и проверенную информацию, которая позволяет не только формировать сигналы по безопасности, но и подтверждать их. Автоматический режим позволяет быстро формировать сигналы из большого количества сообщений среднего качества и применяется в США и других странах, национальные базы данных в которых ведутся на английском языке и имеют формат данных, полностью совместимый с VigiBase. Оба режима ввода взаимно дополняют друг друга.

Модуль VigiLyse служит важным инструментом для анализа данных, поступивших в VigiBase, в том числе для аналитической работы с сигналами по безопасности ЛС⁹. Модуль VigiLyse в дополнение к статистическим данным, доступным через модуль VigiAccess, обеспечивает получение доступа экспертов ВОЗ и национальных центров к трем информационным ресурсам:

- 1) все спонтанные сообщения, содержащиеся в VigiBase (файлы формата .pdf);
- 2) инструмент искусственного интеллекта Data mining, сопоставляющий комбинации данных для расчета пяти интегральных аналитических показателей, используемых в VigiBase для выявления и усиления сигналов по безопасности;
- 3) база данных сигналов по лекарственной безопасности, выявленных, усиленных и подтвержденных в УМС.

Алгоритм выявления сигналов в VigiBase основан на статистической оценке диспропорциональностей данных в спонтанных сообщениях, поступающих из большинства стран мира, с последующей их клинической оценкой экспертной командой УМС. Данный алгоритм подходит и для анализа относительно небольшого объема национальных данных [6, 7].

В VigiBase используются разработанные ВОЗ международная терминология и классификации, такие как терминологический словарь НР (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART), медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), международная классификация болезней (International Classification of Diseases, WHO ICD) и международный словарь ЛС (WHO Drug Dictionary, WHODrug). Это позволяет структурировать ввод, извлечение и обработку данных с разными уровнями релевантности и достоверности, что важно для обеспечения эффективного и точного анализа. В рамках процесса автоматического ввода каждое входящее спонтанное сообщение, поступающее в VigiBase, проверяется в соответствии с предварительно определенными критериями качества с помощью контролируемых словарей: введенные значения сравниваются и сверяются с эталонными классификациями и справочными таблицами, содержащими допустимые значения данных¹⁰.

VigiBase, благодаря наличию инструмента VigiFlow, может быть использована в качестве базы данных национальной системы фармаконадзора

⁶ Географическое указание места регистрации нежелательной реакции ограничено континентом, что обусловлено необходимостью защиты данных и конфиденциальности пациентов.

⁷ VigiFlow. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/>

⁸ Там же.

⁹ VigiLyse. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

¹⁰ VigiBase. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

любого масштаба для стран, не имеющих возможности или не желающих разрабатывать, поддерживать и развивать собственные базы данных надлежащего уровня.

Вторая крупная международная база данных по безопасности ЛС на уровне союза государств, EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance), используется в странах Европейского Союза (ЕС) и является основным источником получения информации о НР ЛС и о сигналах по безопасности ЛС в ЕС¹¹ [8]. База данных EudraVigilance находится под контролем Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), которое для регуляции системы фармаконадзора в ЕС разработало и продолжает развивать Руководство по Правилам надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP). Каждому из модулей Правил GVP соответствует один из критических процессов системы фармаконадзора. К двум таким критическим процессам относятся «Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные средства» (в том числе спонтанные сообщения и сотрудничество с ВОЗ) и «Управление сигналом» (от выявления сигнала по безопасности до выработки рекомендаций и обмена этой информацией).

EMA, национальные регуляторные органы стран ЕС и держатели регистрационных удостоверений в странах ЕС согласно требованиям Имплементационного регламента Европейской комиссии (Commission Implementing Regulation)¹² должны осуществлять непрерывный мониторинг данных в EudraVigilance. Держатели регистрационных удостоверений обязаны информировать EMA и национальные регуляторные органы государств — членов ЕС, в которых разрешено использовать ЛС, о сигналах по безопасности этого ЛС, обнаруженных при мониторинге информации в EudraVigilance.

С 2017 г. EMA запустила новую систему EudraVigilance и предоставила всем европейским держателям регистрационных удостоверений доступ к ней. EMA опубликовала в EudraVigilance научное руководство по методам обнаружения сигналов¹³ для использования сотрудниками агентства, национальными регуляторными органами и держателями регистрационных удостоверений. В руководстве рассматриваются различные методы, рекомендованные и внедренные в EudraVigilance для скрининга НР. Так, например,

для анализа спонтанных сообщений используется Система анализа данных EudraVigilance (EudraVigilance data analysis system, EVDAS), созданная для поддержки мониторинга безопасности ЛС и фармаконадзора на территории ЕС с основным акцентом на выявление сигнала. В системе EVDAS, как и в VigiBase, широко применяется выявление диспропорциональности количества сообщений (disproportionality methods), а также расчет отношения шансов репортируемых сообщений (reporting odds ratio, ROR). Держатели регистрационных удостоверений должны контролировать наличие в EudraVigilance информации об активных веществах, включенных EMA в список средств для дополнительного мониторинга, и информировать EMA и национальные регуляторные органы о выявленных и проверенных сигналах. Все остальные держатели регистрационных удостоверений также имеют полный доступ к данным EudraVigilance и могут интегрировать эти данные в свои собственные процессы управления рисками развития НР ЛС. EMA оказывает поддержку держателям регистрационных удостоверений в использовании новой системы EudraVigilance посредством целевого электронного обучения, очного обучения, вебинаров и «информационных дней».

Согласно новым алгоритмам, ведущее (референтное) государство — член ЕС может быть назначено для мониторинга данных в EudraVigilance, проверки и подтверждения сигналов от имени других государств — членов ЕС. Это относится к активным веществам ЛС, разрешенным на национальном уровне в более чем одном государстве.

За приоритизацию сигналов, их оценку и выдачу последующих практических рекомендаций по ЛС, разрешенным к применению в ЕС, включая национальные и централизованно разрешенные к применению ЛС, отвечает Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Ответственность PRAC распространяется на все аспекты управления рисками ЛС, в том числе на:

- выявление, оценку, минимизацию рисков НР и информирование о риске;
- разработку и оценку исследований по безопасности ЛС в пострегистрационном периоде;
- аудит систем фармаконадзора.

Практические рекомендации PRAC в отношении ЛС, которое оценивалось в связи

¹¹ EudraVigilance. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

¹² Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance). https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj

¹³ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX Addendum I — Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. (EMA/209012/2015). HMA; 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-addendum-i-methodological-aspects-signal_en.pdf

с выявленным сигналом, могут включать один или несколько выводов¹⁴:

1) отсутствует необходимость в дальнейшей оценке или принятии мер;

2) необходима дополнительная информация о ЛС и о возможном наличии связи с зарегистрированной НР, в том числе:

- мониторинг любой информации по мере ее поступления;

- дополнительный анализ имеющейся информации в EudraVigilance или других источниках;

- дополнительные данные от держателей регистрационных удостоверений;

- исследование безопасности в пострегистрационном периоде, проведенное держателем регистрационных удостоверений;

3) есть необходимость принятия регуляторных решений, таких как:

- обновление информации в инструкции по медицинскому применению ЛС;

- проведение пострегистрационных исследований безопасности ЛС;

- немедленное введение ограничений по применению ЛС и принятие мер по минимизации рисков.

Держатели регистрационных удостоверений должны своевременно отслеживать практические рекомендации PRAC по безопасности ЛС, которые ЕМА размещает на своем веб-сайте, и принимать соответствующие меры.

По состоянию на 2019 г. ЕМА опубликованы переводы таких рекомендаций, содержащих обновленную информацию о препаратах (после рассмотрения национальными компетентными органами), на все официальные языки ЕС, а также на норвежский и исландский¹⁵. Держатели регистрационных удостоверений могут использовать эти переводы для обновления информации о препарате. Это обеспечивает своевременное получение единой информации во всех государствах — членах ЕС.

ЕМА так же, как и УМС, использует различные инструменты для стандартизации терминологии и классификаций, в том числе медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности MedDRA, международную классификацию болезней WHO ICD и международный словарь ЛС WHODrug. Это позволяет сосредоточить внимание экспертов ЕМА на сообщениях о НР, заслуживающих особого внимания, независимо от статистических критериев, используемых для приоритизации обзоров безопасности.

Интерфейс EudraVigilance соответствует международному стандарту ICH E2B (R3)¹⁶ для передачи данных о НР (близок к форме CIOMS), что позволяет осуществлять обмен данными между различными базами данных, в том числе между EudraVigilance и VigiBase. При заполнении полей интерфейса EudraVigilance, как и в VigiBase, используются ссылки на связанные таблицы для подстановки даты отправки, названия страны, наименования ЛС в соответствии с АТХ классификацией, названия НР в терминах MedDRA и др. В базе данных EudraVigilance, как и в VigiBase, есть интерфейс для передачи данных о НР из национальных центров фармаконадзора, механизм исключения дублирующих записей (Duplicate detection), инструменты для анализа данных (Data analysis), выявления сигнала (Signal detection) и представления информации по безопасности ЛС в ЕС.

Алгоритм анализа данных о НР ЛС в базе данных EudraVigilance, как и в VigiBase, основан не только на статистической оценке диспропорциональностей данных в спонтанных сообщениях, но и на экспертной оценке случаев, выбранных из общего массива данных из-за наличия в них ключевых признаков, перечень которых задается экспертами. Этот подход может быть использован на любых объемах данных, что является удобным для анализа спонтанных сообщений как в рамках одной страны, так и в рамках всего ЕС.

В отличие от VigiBase, включающей сообщения только по зарегистрированным препаратам и только из национальных центров фармаконадзора, EudraVigilance получает данные и от держателей регистрационных удостоверений, а также включает сообщения о НР при клинических исследованиях ЛС. Наличие модуля данных клинических исследований (EudraVigilance clinical trials module, EVCTM) значительно повышает ценность этой системы для мониторинга НР ЛС.

Относительно недавно была создана еще одна международная база данных о НР ЛС — «Единая информационная база данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающая сообщения о неэффективности лекарственных средств» Евразийской экономической комиссии ЕАЭС (далее — Единая информационная база данных ЕАЭС)¹⁷ [9].

Техническая возможность передачи в Министерство здравоохранения Российской Федерации материалов регистрационного досье на лекарственный препарат, подготовленных в соответствии

¹⁴ Signal management. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>

¹⁵ Safety signals: recommendations now available in all EU languages. <https://www.ema.europa.eu/en/news/safety-signals-recommendations-now-available-all-eu-languages>

¹⁶ ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification — implementation guide. EMA/CHMP/ICH/287/1995.

¹⁷ https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/registry/pmm04/tableview.aspx

с требованиями ЕАЭС, появилась у заявителей в апреле 2019 г. Единая информационная база данных ЕАЭС размещена на веб-сайте Евразийской экономической комиссии¹⁸ и по состоянию на март 2020 г. не содержит спонтанных сообщений. По мере регистрации лекарственных препаратов по правилам ЕАЭС в Российской Федерации информация об их безопасности будет передаваться Росздравнадзором или отправляться автоматически в Единую информационную базу данных ЕАЭС, значимость которой для поиска сигналов постепенно будет увеличиваться, а значимость локальных баз — сокращаться. Ожидаемая дата перекрестка значимости — старт Единого лекарственного рынка ЕАЭС 1 января 2026 г.

Анализ возможностей выявления сигнала в Единой информационной базе данных ЕАЭС проводился тестовым методом заполнения полей ввода. Результаты пробного заполнения полей указывают на отсутствие встроенных в интерфейс этой базы механизмов выявления сигналов по безопасности ЛС. Однако имеется потенциальная возможность их интеграции с учетом особенностей этой базы данных — ограниченного объема информации в каждом спонтанном сообщении и предполагаемого ограниченного количества спонтанных сообщений, которые будут поступать до 2026 г.

Инструменты функционирования и методологические подходы крупных международных баз данных к анализу НР ЛС и к выявлению сигналов [3] указывают на целесообразность использования в базе данных ЕАЭС алгоритма обнаружения сигнала по безопасности ЛС, основанного на экспертной оценке случаев, выбранных из общего массива данных, при наличии в них ключевых признаков, перечень которых задается экспертами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Базы данных НР ЛС VigiBase, EudraVigilance, Единая информационная база данных ЕАЭС содержат разный объем информации и имеют существенные отличия в источниках ее получения, но функционируют по единым принципам, позволяя осуществлять сбор, обработку и анализ данных, поступающих в виде спонтанных сообщений. Для выявления сигнала в VigiBase и EudraVigilance используются одинаковые статистические подходы для проведения первоначального скрининга, которые основаны на комбинации компьютеризированных методологий сбора данных для выбора комбинаций НР и ЛС (например, метод непропорциональности) с последующей клинической оценкой отобранных спонтанных сообщений междисциплинарной командой экспертов.

Учитывая отсутствие в данный момент спонтанных сообщений в Единой информационной базе данных ЕАЭС и их, вероятно, небольшое количество в будущем, представляется целесообразным использование в данной базе данных алгоритма выявления сигнала по безопасности ЛС, основанного на экспертной оценке случаев, выбранных из общего массива данных, при наличии в них ключевых признаков, перечень которых будет задаваться экспертами.

Благодаря сходным форматам поступления информации о НР в VigiBase, EudraVigilance и Единую информационную базу данных ЕАЭС, обмен данными между различными базами является возможным и легко осуществимым, что позволяет им не только аккумулировать информацию, но и активно обмениваться ею с другими заинтересованными участниками системы мониторинга безопасности ЛС. Обобщение и анализ информации о рисках развития НР из разных стран мира и дальнейший ее анализ способствуют увеличению вероятности обнаружения редких и отсроченных НР. Кроме того, важным является усовершенствование алгоритмов обнаружения сигналов и анализа данных для поддержки мониторинга безопасности, что позволит значительно быстрее принимать меры по защите общественно-го здоровья и минимизации рисков.

Функционирование международных баз данных, таким образом, существенно увеличивает возможности по обмену опытом и информацией в области безопасности ЛС и является важной частью и своеобразной движущей силой глобального фармаконадзора. Дальнейшее укрепление международного сотрудничества в области сбора данных о возможных негативных последствиях применения ЛС будет способствовать эффективному обмену опытом и информацией, что позволит повысить безопасность фармакотерапии.

Вклад авторов. *А. С. Казаков* — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, интерпретация результатов, написание, редактирование текста; *М. А. Дармостукова* — сбор и анализ данных, написание отдельных разделов статьи; *Т. М. Букатина* — работа с источниками литературы, редактирование отдельных разделов статьи; *Н. Ю. Вельц* — написание и редактирование отдельных разделов статьи; *Р. Н. Аляутдин* — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. *Alexander S. Kazakov*—elaboration of the concept and design of the study, collection and analysis of data, interpretation of results, writing, editing of the text; *Mariya A. Darmostukova*—collection and analysis of data, writing of individual parts of the paper; *Tatyana M. Bukatina*—analysis of literature, editing of individual parts of the paper; *Nataliya Yu. Velts*—writing and editing of

¹⁸ <http://www.eurasiancommission.org>

individual parts of the paper; **Renad N. Alyautdin**— elaboration of the concept and design of the study, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 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. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific

Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Р. Н. Аляутдин является заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is a Deputy Editor-in-Chief of the “Safety and Risk of Pharmacotherapy”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Казаков АС, Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Кутехова ГВ, Затолочина КЭ и др. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):120–6. [Kazakov AS, Shubnikova EV, Darmostukova MA, Snegireva II, Kutekhova GV, Zatolochina KE, et al. International drug safety monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):120–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>
2. Wakao R, Taavola H, Sandberg L, Iwasa E, Soejima S, Chandler R, Norén GN. Data-driven identification of adverse event reporting patterns for Japan in VigiBase, the WHO global database of individual case safety reports. *Drug Saf*. 2019;42(12):1487–98. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00861-y>
3. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem J-E. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Therapies*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.022>
4. Watson S, Chandler RE, Taavola H, Härmark L, Grundmark B, Zekarias A, et al. Safety concerns reported by patients identified in a collaborative signal detection workshop using VigiBase: results and reflections from Lareb and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf*. 2018;41(2):203–12. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0594-2>
5. Shankar PR. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(5):606–7. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190766>
6. Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations. *Drug Saf*. 2020;43(5):479–87. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00911-w>
7. Caster O, Sandberg L, Bergvall T, Watson S, Norén GN. vigiRank for statistical signal detection in pharmacovigilance: first results from prospective real-world use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):1006–10. <https://doi.org/10.1002/pds.4247>
8. Banovac M, Candore G, Slattey J, Houyze F, Haerry D, Genov G, Arlett P. Patient reporting in the EU: analysis of EudraVigilance data. *Drug Saf*. 2017;40(7):629–45. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0534-1>
9. Асеевская ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72. [Asetskaya IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in the Eurasian Economic Union. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good clinical practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Казаков Александр Сергеевич, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>
Дармостукова Мария Андреевна. *Mariya A. Darmostukova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук. *Tatyana M. Bukatina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Yu. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор. *Renad N. Alyautdin*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Статья поступила 08.04.2020

После доработки 30.06.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 8 April 2020

Revised 30 June 2020

Accepted for publication 10 September 2020

Текущие проблемы и будущие направления вакцинации против вируса папилломы человека

*О. С. Аляутдина, В. Ю. Прилуцкая

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

Резюме. Рак шейки матки, вызываемый вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов, является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин. Другие высокоонкогенные типы вируса способствуют возникновению рака влагалища, вульвы, пениса, анального канала, злокачественных новообразований головы и шеи. Низкоонкогенные типы ВПЧ, такие как 6 и 11, могут быть причиной аногенитальных бородавок и папилломатоза верхних дыхательных путей. Эти заболевания возможно предотвратить с помощью вакцинации до инфицирования вирусом. Цель работы: систематизация актуальных данных по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний с помощью вакцинации. В настоящее время в мире зарегистрированы три вакцины против вируса папилломы человека — Церварикс®, Гардасил® и Гардасил®9. Обширные клинические и пострегистрационные исследования свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности данных вакцин (до 100%) в отношении возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища при введении их пациенткам, не инфицированным данными типами вируса ранее. Однако существует ряд нерешенных вопросов, стимулирующих проведение дальнейших клинических исследований по поиску универсальной вакцины. Прежде всего эффективность указанных вакцин ограничена включенными типами ВПЧ. Только в 2011 г. был поднят вопрос о необходимости вакцинации лиц мужского пола. Также периодически происходит пересмотр рекомендаций по кратности вакцинации вследствие появления новых результатов исследований иммуногенности вакцины. Снижение кратности иммунизации особенно актуально для развивающихся стран с ограниченными финансовыми ресурсами и высокой заболеваемостью раком шейки матки. Таким образом, для достижения элиминации ВПЧ во всем мире необходимо проведение глобальных программ вакцинации, в том числе оптимальных по доступности и кратности вакцинации для развивающихся стран, увеличение охвата вакцинацией по возрасту и полу, а также расширение программ скрининга в области онкологии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; ВПЧ вакцинация; церварикс; гардасил; рак шейки матки

Для цитирования: Аляутдина ОС, Прилуцкая ВЮ. Текущие проблемы и будущие направления вакцинации против вируса папилломы человека. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):141–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-141-150>

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

Ongoing Challenges and Future Directions in Human Papillomavirus Vaccination

*O. S. Alyautdina, V. Yu. Prilutskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Cervical cancer caused by human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 is one of the most common cancer types in women. Other high-risk HPV types may cause vaginal cancer, vulval cancer, penile cancer, anal cancer, head and neck cancer. Low-risk HPV types, such as 6 and 11, can cause anogenital warts and recurrent respiratory papillomatosis. These diseases may be prevented by vaccinating women and men before contracting the virus. The aim of the study was to summarise current data on using vaccines for the prevention of HPV-associated diseases. Currently, there are three HPV vaccines available on the market: Cervarix®, Gardasil®, and Gardasil®9. Extensive clinical and post-licensing studies show that these vaccines are safe and highly effective (up to 100%) in preventing vaginal, vulval, and cervical intraepithelial neoplasias when administered to patients who were not previously infected with these HPV types. However, there are a number of unresolved issues that encourage further clinical research to find a universal vaccine. First of all, the effectiveness of these vaccines is limited to the HPV types covered by a particular vaccine. It was only in 2011 that the question was raised about the need to vaccinate males. Also, the recommendations on the frequency of vaccination are periodically revised in line with new immunogenicity study results. Reducing the frequency of immunisation is particularly relevant for developing countries with limited financial resources and a high incidence of cervical cancer. Thus, global vaccination programmes, including those with optimal availability and immunisation frequency for developing countries, higher vaccination coverage in terms of age and sex, and expansion of cancer screening programmes are necessary to eliminate HPV worldwide.

Key words: human papillomavirus; HPV vaccination; cervarix; gardasil; cervical cancer

For citation: Alyautdina OS, Prilutskaya VYu. Ongoing challenges and future directions in human papillomavirus vaccination. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):141–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-141-150>

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

Рак шейки матки является четвертым по частоте встречаемости злокачественным новообразованием у женщин в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. в мире было зарегистрировано примерно 570 000 новых случаев данного заболевания¹. Случаи смерти от рака шейки матки составили 7,5% всех случаев смерти от рака у женщин, и более 85% таких случаев приходилось на страны со средним и низким доходом населения². В странах Европы в 2018 г. было зафиксировано 69 000 новых случаев этого заболевания и 30 000 смертельных исходов³.

Причиной предраковых поражений и рака шейки матки в 70% случаев являются два типа вируса папилломы человека (ВПЧ): 16 и 18 типы⁴. Высокоонкогенные типы ВПЧ также могут вызывать рак влагалища, вульвы, пениса, анального канала, некоторые злокачественные новообразования головы и шеи. Низкоонкогенные типы вируса папилломы человека, такие как 6 и 11, могут быть причиной аногенитальных бородавок и папилломатоза верхних дыхательных путей. ВПЧ, как правило, в 90% случаев самостоятельно элиминирует из организма в период от нескольких месяцев до двух лет после инфицирования без каких-либо клинических признаков⁵. Тем не менее у некоторых пациенток ВПЧ-инфекция является стойкой и значительно увеличивает риск предраковых или злокачественных новообразований [1]. Дополнительными факторами, повышающими риск развития ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки, являются иммунодефицитные состояния при иммуносупрессивной терапии, СПИД, простой герпес, хламидиоз, гонорея, курение⁶.

Однако развитие рака шейки матки, в отличие от большинства других видов злокачественных образований, можно предупредить с помощью вакцинации. В европейском регионе отмечаются стабильные успехи в профилактике заражения девочек и женщин наиболее распространенными типами ВПЧ, с которыми связаны почти 90% всех случаев рака шейки матки в мире. В настоящее время вакцинация для девочек в возрасте 9–14 лет входит в календари профилактических прививок в 37 из 53 стран Европы⁷. В некоторых странах (Австрия,

Хорватия, Чехия, Дания, Германия, Италия, Лихтенштейн, Норвегия и Великобритания) также предусмотрена вакцинация мальчиков с целью снижения вероятности распространения этих типов ВПЧ. Показатели охвата вакцинацией в Европе значительно различаются, причем не только между странами, но и на региональном уровне. Это связано с разным экономическим уровнем развития стран и отдельных регионов, а также разными программами общественного здравоохранения. В таких странах, как Финляндия, Венгрия, Исландия, Мальта, Норвегия, Португалия, Испания и Великобритания, национальный охват вакцинацией составляет выше 70%⁸. К 2015 г. 14 млн европейских женщин прошли полный курс вакцинации, а 17 млн получили однократную вакцинацию, что потенциально предотвратило 76 000 новых случаев возникновения рака шейки матки [2].

Цель работы — систематизация актуальных данных по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний с помощью вакцинации.

Жизненный цикл ВПЧ

Семейство вирусов папилломы человека (*Papillomaviridae*) представляет собой группу двухцепочечных безоболочечных ДНК-содержащих вирусов, которым для репликации необходимо проникновение в ядро клетки макроорганизма. ВПЧ обладают способностью инфицировать эпителиальные клетки, такие как клетки кожи и слизистой оболочки полости рта и половых органов [3]. В настоящее время насчитывается более 200 генотипов вируса папилломы человека. Среди них примерно 30 типов ВПЧ поражают аногенитальный тракт. Выделяют 11 типов ВПЧ низкого онкогенного риска (типы ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81), которые в основном ассоциированы с образованием генитальных бородавок и доброкачественных поражений шейки матки. К группе высокого онкогенного риска отнесены 15 типов ВПЧ (типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82). Они связаны с дисплазиями высокой степени тяжести и инвазивным раком шейки матки [4, 5].

¹ Ускорение элиминации рака шейки матки. EB144/28. ВОЗ; 2018. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_28-ru.pdf

² Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. WHO; 2019. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

³ Всемирный день борьбы против рака: в центре внимания — меры по защите от рака шейки матки. ВОЗ, Европейское региональное бюро; 2019. <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2019/04/european-immunization-week-2019/news/news/2019/02/world-cancer-day-action-for-protection-against-cervical-cancer>

⁴ Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. WHO; 2019. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Всемирный день борьбы против рака: в центре внимания — меры по защите от рака шейки матки. ВОЗ, Европейское региональное бюро; 2019. <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2019/04/european-immunization-week-2019/news/news/2019/02/world-cancer-day-action-for-protection-against-cervical-cancer>

⁸ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-3-April.pdf>

По экспрессии белка во время вирусного цикла были определены две функциональные области генома вируса: кодирующая область, содержащая «ранние» (early — E) гены, обеспечивающие функции вириона, — белки E1, E2, E4, E5, E6 и E7, и область, содержащая два «поздних» (late — L) гена — большой (L1) и малый (L2) капсидные белки. Кроме того, геном ВПЧ имеет некодирующую область URR (upstream regulatory region), которая включает в себя регуляторные элементы и отвечает за репликацию вирусной ДНК, транскрипцию и сборку вирионов [6]. При инфицировании ВПЧ вирусные белки экспрессируются последовательно. Ранние и поздние белки имеют следующие функции: E1 участвует в образовании гетеродимерного комплекса с E2 для контроля репликации вируса; E2 участвует в регуляции раннего генного промотора; E4 участвует в амплификации генома ВПЧ; E5 вовлечен в амплификацию генома ВПЧ, способствует прогрессированию роста опухолевых клеток за счет стимуляции пролиферации; E6 и E7 являются основными онкогенами, блокируют механизм регуляции деления клеток хозяина; E8 участвует в подавлении транскрипции и репликации клеточного цикла вируса [7, 8].

Жизненный цикл ВПЧ тесно связан с дифференцировкой эпителиальных клеток-хозяев. ВПЧ первоначально поражает недифференцированные активно пролиферирующие клетки базального слоя эпителия. Новые вирионы могут быть синтезированы только после того, как одна из зараженных дочерних клеток дифференцировалась после митоза, тогда как для большинства других вирусов характерно производство дочерних вирионов из той же зараженной клетки [9]. Причина этого в том, что геном ВПЧ не кодирует полимеразу или другие ферменты, необходимые для репликации вируса. Размножение вируса, следовательно, зависит от белков репликации клетки-хозяина, обеспечивающих синтез вирусной ДНК [10].

Механизм действия ВПЧ на регуляцию клеточного цикла

ВПЧ проникает в базальные эпителиальные клетки через микрораны или микротрещины. Предполагается, что гепарансульфатные протеогликаны, обнаруженные во внеклеточном матриксе на поверхности клетки, могут являться первичными рецепторами для ВПЧ [11]. При этом интегрин- $\alpha 6$ и ламинин-5 играют роль корецепторов для вируса [12].

После успешного связывания с рецептором вирус интернализуется в клетку с помощью клатрина или кавеол-опосредованного эндоцитоза [13]. Вирусный геном проникает в ядро через разрывы ядерной оболочки. Попав в ядро, ВПЧ реплицируется с низким числом копий (10–200 копий на клетку) во время начальной амплификации [14].

Поскольку пролиферирующие клетки (несущие геномы ВПЧ) претерпевают дифференцировку, режим репликации вирусного генома переключается на поддержку продуктивной амплификации одновременно с повышением уровня белков репликации E1 и E2 [15]. В эпителии экспрессируются капсидные белки L1 и L2 и происходит сборка вирусных частиц. Вирионы элиминируются с мертвыми плоскими клетками эпителия для дальнейшего распространения и передачи [16].

Клетка хозяина переходит из состояния покоя (G_0) к фазе начального роста (G_1) под воздействием факторов роста. Для того чтобы перейти от фазы G_1 (пресинтетический период) к фазе S (синтетический период), клетки должны пройти контрольную точку в фазе G_1 . Этот процесс регулируется белком ретинобластомы (pRb). Тормозное действие данного белка обусловлено тем, что он связывает и ингибирует транскрипционный фактор E2, препятствуя переходу к фазе S. Стимуляция вирусом рецепторов эпидермального фактора роста приводит к фосфорилированию pRb [17]. Инактивация гена ретинобластомы обеспечивает наступление S-фазы и неограниченную по времени пролиферацию эпителиоцитов. Ингибитор циклинзависимой киназы белок p16, накапливаясь в клетке, тормозит переход к фазе S за счет дефосфорилирования pRb. ВПЧ влияет на клеточный цикл при помощи двух вирусных онкопротеинов — E6 и E7. Белок E7 связывает и инактивирует pRb, устраняя таким образом его тормозное действие на переход от фазы G_1 к фазе S. ВПЧ-зависимое ингибирование pRb способствует накоплению p16, однако заблокированный E7 белок ретинобластомы не восстанавливается, что вновь способствует накоплению p16. Определение уровня белка p16 в эпителии шейки матки является важным диагностическим фактором [18].

Белок E6 связывает белок p53 и способствует его деградации. Белок p53 выполняет следующие основные функции: остановка роста опухоли, репликация ДНК, активация апоптоза (гибели клеток). В нормальных клетках уровень этого белка низкий. Повреждение ДНК и другие стрессовые сигналы вызывают увеличение уровня белка p53, что ведет к задержке роста опухоли посредством остановки клеточного цикла и предупреждения репликации поврежденной ДНК. Вирусные онкопротеины нарушают клеточный цикл и обеспечивают ингибирование p53-опосредованного апоптоза [19].

Вакцинация против ВПЧ

В исследованиях R. Kirnbauer с соавт. (1994) было показано, что рекомбинантно экспрессируемый капсидный белок L1 может самостоятельно собираться в вирусоподобные частицы (virus-like

particles, VLP) [20]. Эти результаты стали основой для разработки профилактических вакцин против ВПЧ. Современные вакцины содержат вирусоподобные частицы, созданные искусственно в различных клетках (бактериальных, дрожжевых, клетках насекомых и др.) с помощью синтеза белков, подобных капсидным белкам L1 вируса [21]. Важно отметить, что вакцины не содержат вирусных ДНК и живых биологических продуктов, поэтому инфицирование вирусом при вакцинации исключено. Используемый в вакцине адъювант аморфный гидроксисульфат алюминия повышает узнаваемость вирусоподобных частиц для иммунной системы, что приводит к увеличению синтеза антител. Вирусоподобные частицы в составе вакцины морфологически и иммунологически сходны с нативными вирионами, вследствие чего при системном введении вакцины происходит эффективный В-клеточный иммунологический ответ посредством Toll-подобных рецепторов (TLR-4) [22]. Высокий титр нейтрализующих антител, длительно сохраняющийся в организме, возникает как при введении вакцины с адъювантом, так и без него⁹.

В 2006 г. были зарегистрированы две вакцины на основе белка L1: Церварикс® (GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия) и Гардасил® (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды). Бивалентная вакцина (2vHPV) Церварикс® содержит вирусоподобные частицы ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов и адъюванты — гидроксид алюминия и монофосфорил липид А. Квадривалентная (4vHPV) вакцина Гардасил® содержит вирусоподобные частицы ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов и дополнительно ВПЧ низкоонкогенного риска — 6 и 11 типов. В качестве адъюванта используется гидроксифосфат сульфат алюминия. Вакцины различаются также по способу изготовления: в бивалентной вакцине L1 белки ВПЧ-16 и ВПЧ-18 получены с использованием рекомбинантных бакуловирусов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на культуре клеток *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446), тогда как для получения квадривалентной вакцины использованы клетки дрожжей [23].

Масштабные клинические и пострегистрационные исследования свидетельствуют о высокой эффективности обеих вакцин (до 100%) в отношении предупреждения возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища при введении пациенткам, не инфицированным данными типами вируса ранее. Во многих исследованиях был продемонстрирован протективный эффект вакцины Гардасил® в отношении анальных интраэпителиальных

новообразований и генитальных бородавок [24, 25]. Наибольшая эффективность достигается при профилактической вакцинации подростков до начала сексуальной активности, поскольку вакцина не оказывает терапевтического воздействия на уже имеющуюся инфекцию или существующие интраэпителиальные поражения. В октябре 2011 г. Консультативный совет Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) опубликовал рекомендации по вакцинации мальчиков о необходимости рутинного использования квадривалентной вакцины в возрасте 11–12 лет, а также вакцинации в возрасте 13–21 года лиц мужского пола, которые не были вакцинированы ранее или не закончили трехкратную вакцинацию [26]. Необходимость вакцинации мальчиков для снижения заболеваемости раком невозможно переоценить, так как частота ВПЧ-ассоциированного анального рака и рака ротоглотки в мире увеличивается [27]. По результатам исследования, проведенного в США и охватывающего период 2011–2014 гг., было выявлено 11 млн случаев заражения мужчин высокоонкогенными типами ВПЧ, вызывающими рак ротоглотки и гортани [28].

Титры антител в крови, индуцированные вакцинацией, значительно выше, чем титры после естественного инфицирования, и сохраняются по меньшей мере в течение 12 лет [29]. В пострегистрационный период не было отмечено серьезных нежелательных реакций, связанных с вакцинацией Гардасил®. Несерьезные нежелательные реакции включали локальную эритему, припухлость в месте инъекции, головную боль, тошноту и повышение температуры [30].

В настоящее время в России разрешены к применению две вакцины против ВПЧ — квадривалентная вакцина Гардасил® и бивалентная вакцина Церварикс® [31]. К сожалению, вакцинация против ВПЧ пока не включена в Национальный календарь профилактических прививок в России. В мае 2019 г. Экспертный совет по здравоохранению Российской Федерации рекомендовал Минздраву России разработать и утвердить план расширения Национального календаря профилактических прививок на 2020–2030 гг. и включить в него вакцинацию против ВПЧ¹⁰. Основные сложности при этом связаны с высокой стоимостью зарубежных вакцин, поэтому перспективной является разработка вакцины отечественного производства. В России к 2017 г. было реализовано более 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации: в Московской области, Санкт-Петербурге,

⁹ Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Weekly epidemiological record. 2017;92(19):241–68. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf>

¹⁰ Бескаравайная Т. Иммунизация без локализации. Медвестник. 19.08.2019. <https://medvestnik.ru/content/articles/Immunizaciya-bez-lokalizacii.html>

Ханты-Мансийском автономном округе, Якутске, Новосибирске, Смоленской области и некоторых других регионах [31].

Несмотря на успешный опыт применения бивалентных и квадривалентных вакцин первого поколения против ВПЧ, некоторые вопросы остаются нерешенными. Прежде всего эффективность вакцин на основе белка L1 ограничена конкретными типами ВПЧ, хотя сообщалось об ограниченной перекрестной реакции с выработкой антител против ВПЧ 31, 45 типов [32]. Таким образом, даже у вакцинированных лиц остается риск заражения остальными типами ВПЧ высокого онкогенного риска. Это привело к созданию девятивалентной (9vHPV) вакцины Гардасил®9 против типов ВПЧ высокого онкогенного риска — 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и низкого онкогенного риска — 6 и 11. В 2016 г. компании Merck Sharp & Dohme B.V. и Glaxo Smith Kline Biologicals s.a. прекратили производство квадривалентных и бивалентных вакцин для США. В настоящее время в Соединенных Штатах единственным препаратом для вакцинации против ВПЧ является девятивалентная вакцина¹¹.

Рекомендации по кратности вакцинации

С момента выведения на мировой рынок первых вакцин против ВПЧ в 2006 г. неоднократно обновлялись рекомендации по возрастным категориям вакцинируемых, возможности применения у лиц обоих полов, а также по режиму дозирования. Однако основной принцип оставался неизменным: приоритетность иммунизации до начала половой жизни, с которой связано возможное инфицирование ВПЧ. Важность иммунизации мужчин и женщин в равной степени также была подтверждена последующими проведенными исследованиями [33]. В настоящее время ВОЗ рекомендует двукратную вакцинацию для мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет и трехкратную для лиц старше 15 лет. Для детей младше 15 лет с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных также рекомендуется трехкратная вакцинация¹². Консультативный комитет CDC по практике иммунизации США (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) рекомендует двукратную вакцинацию для мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет и трехкратную для женщин в возрасте 15–26 лет и мужчин в возрасте 15–21 года [34]. На очередном заседании в июне 2019 г. члены ACIP проголосовали за расширение возраста

возможной вакцинации мужчин до 26 лет. В октябре 2018 г. компания Merck Sharp & Dohme B.V. получила одобрение Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на использование девятивалентной вакцины у лиц обоих полов в возрасте от 27 до 45 лет для профилактики рака и заболеваний, ассоциированных с ВПЧ¹³. Одобрение было получено на основании результатов исследования FUTURE III, в котором было продемонстрировано снижение риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), аногенитальных бородавок и стойкой инфекции ВПЧ у женщин в возрасте 24–45 лет, в том числе и у тех, кто ранее уже был инфицирован ВПЧ [35].

В России рекомендована вакцинация лиц обоих полов квадривалентной вакциной по двухдозовой схеме в возрасте 9–14 лет и по трехдозовой схеме женщин в возрасте 14–45 лет и мужчин в возрасте 14–26 лет. Иммунизация бивалентной вакциной рекомендована только для женщин — двухдозовая схема в возрасте 9–14 лет и трехдозовая в возрасте 15–45 лет¹⁴.

Рекомендации по кратности вакцинации могут изменяться с появлением новых результатов испытаний иммуногенности вакцины. В 2018 г. были опубликованы данные о том, что даже однократная вакцинация может дать длительный иммунный ответ. Это особенно актуально для развивающихся стран при широкой заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком шейки матки и при ограниченном доступе к многократной вакцинации в условиях нехватки финансовых ресурсов. Анализ результатов исследования III фазы в Коста-Рике (Costa Rica Vaccine Trial, CVT) с участием 7466 женщин, начатого в 2004 г., показал долговременную защиту от инфицирования ВПЧ среди пациентов, вакцинированных бивалентной вакциной однократно, а не двух- или трехкратно [36]. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности вакцины, а также анализ иммунологических аспектов. Около 20% исследуемых женщин были вакцинированы не трехкратно, а двух- и однократно, вследствие чего была выявлена аналогичная эффективность однократной вакцинации против ВПЧ-инфекции по сравнению с трехкратным режимом введения.

Еще одна проблема, требующая изучения, — это продолжительность иммунного ответа на вакцину и потенциальные показания к ревакцинации.

¹¹ sBLA Clinical Review Memorandum. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/139433/download>

¹² Вакцины против вируса папилломы человека: документ по позиции ВОЗ — май 2017. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2017;(19):241–68. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_hpv_2017_RU.pdf?ua=1

¹³ sBLA Clinical Review Memorandum. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/139433/download>

¹⁴ Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Федеральные клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2016. <http://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Vaktsinoprofilaktika-zabolevani-vyzvannyh-VPCH.pdf>

Предварительные долгосрочные исследования продемонстрировали стойкую эффективность вакцины. Результаты, полученные в исследовании CVT, свидетельствовали о 100% серопозитивности в отношении ВПЧ 16 и 18 типов, а также крайне низкой частоте инфицирования ими женщин, вакцинированных в возрасте 7 лет бивалентной вакциной [37]. Результаты исследования FUTURE II показали продолжительную эффективность квадριвалентной вакцины, при этом ни одного случая CIN2+, ассоциированной с вакцинными типами ВПЧ, в течение 10 лет наблюдения выявлено не было [38].

Потребовались дополнительные исследования для выяснения возможности ревакцинации 9vHPV вакциной пациентов, ранее получивших 4vHPV вакцину, для дополнительной защиты от еще пяти типов ВПЧ (типы 31, 33, 45, 52, 58). S.M. Garland с соавт. [39] изучали иммуногенные эффекты у пациенток, которые были трехкратно вакцинированы 4vHPV вакциной и в последующем трехкратно вакцинированы 9vHPV вакциной. Результаты показали, что более чем у 98% вакцинированных были выявлены антитела ко всем 5 дополнительным типам ВПЧ. Более того, было показано, что после введения 9vHPV титры антител пяти типов были ниже у тех пациенток, которые ранее не прививались 4vHPV вакциной, однако клиническое значение этого пока неизвестно. В этом же исследовании было подтверждено, что введение 9vHPV вакцины пациенткам, ранее получившим трехкратно 4vHPV вакцину, являлось таким же безопасным, как и введение 9vHPV пациенткам, ранее не вакцинированным [39]. В настоящее время не существует официальных рекомендаций АСІР относительно ревакцинации, поэтому решение о ее проведении должно приниматься пациентом после обсуждения с лечащим врачом.

Результаты вакцинации

В современной научной литературе появляется все больше данных, подтверждающих эффективность вакцины против ВПЧ в снижении количества случаев как остроконечных кондилом, так и прединвазивных заболеваний. Данные о фактических показателях заболеваемости раком шейки матки находятся в стадии изучения в связи с тем, что первые вакцинированные пациентки только начинают достигать возраста предполагаемого возникновения данного заболевания. В Кокрейновском обзоре 2018 г. была проанализирована эффективность и безопасность би- и квадριвалентных вакцин против ВПЧ в 26 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более 70 000 женщин и девочек. По результатам всестороннего метаанализа не было

выявлено увеличения числа нежелательных реакций по сравнению с группой контроля, было отмечено значительное снижение риска развития прединвазивных заболеваний у молодых женщин после вакцинации [40].

T. Palmer с соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования национальной вакцинации против ВПЧ и программы скрининга рака шейки матки в Шотландии, включившего 138692 пациентки, родившихся в период с 1988 по 1996 г. [41]. В исследовании сравнивались показатели прединвазивных заболеваний у вакцинированных и невакцинированных женщин в возрасте 20 лет. Было показано значительное снижение частоты прединвазивных заболеваний в группе вакцинированных женщин с 89% снижением CIN3+, 88% снижением CIN2+ и 79% снижением CIN1+. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в британском научном журнале *Lancet*, оценивали результаты исследований, посвященных изучению воздействия вакцины против ВПЧ на популяцию девочек и женщин, представленные в 65 статьях. Исследования охватывали 60 млн человек и 8 лет наблюдения. Было продемонстрировано положительное влияние результатов реализации программ вакцинации против ВПЧ в странах с высоким уровнем дохода: распространенность ВПЧ 16 и 18 типов снизилась на 83% среди девочек в возрасте 13–19 лет и на 66% среди женщин в возрасте 20–24 лет. Количество случаев аногенитальных бородавок уменьшилось на 67% среди девочек в возрасте 15–19 лет и на 54% — среди женщин в возрасте 20–24 лет, а количество случаев CIN2+ снизилось на 51% среди девочек в возрасте 15–19 лет и на 31% — среди женщин в возрасте 20–24 лет [42].

В США демографические данные также свидетельствуют о снижении числа предраковых ВПЧ-ассоциированных заболеваний. N.M. McClung с соавт. сравнили показатели предраковых диспластических поражений в 2008 и 2016 гг. в рамках проекта мониторинга эффективности вакцинации против ВПЧ (Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project, HPV-IMPACT) Наблюдательного комитета CDC на территории 5 округов США [43]. Общее число случаев заболеваемости CIN2+ снизилось с 216 000 в 2008 г. до 196 000 в 2016 г. Авторы подсчитали, что 76% случаев CIN2+ были ассоциированы с вакциноспецифичными типами ВПЧ. При стратификации по возрасту частота предраковых заболеваний была самой высокой в группе 20–24-летних. С 2008 по 2016 г. показатели заболеваемости CIN2+ на 100 000 женщин значительно снизились среди женщин в возрасте 18–19 лет (с 206 до 12) и 20–24 лет (с 559 до 151), но значительно

возросли в группе женщин в возрасте 40–64 лет. Вакцинация против ВПЧ, таким образом, способствовала снижению частоты предраковых заболеваний у молодых женщин. Также важно отметить, что включение в программу скрининга рака шейки матки ВПЧ-котестирования, вероятно, способствовало увеличению выявления CIN2+ у пожилых женщин. В другом исследовании влияния ВПЧ на развитие аденокарциномы *in situ* (adenocarcinoma *in situ*, AIS) было показано значительное снижение частоты AIS у женщин в возрасте 20–24 лет в период с 2008 по 2015 г. без ее снижения в более старших возрастных группах [44]. Наконец, вакцинация против ВПЧ оказывает выраженный эффект на снижение заболеваемости аногенитальными бородавками. В странах, имеющих национальные программы вакцинации против ВПЧ, наблюдается уменьшение частоты аногенитальных бородавок более чем на 60% [45].

Перспективные направления вакцинопрофилактики

В январе 2019 г. австралийские ученые выступили с заявлением о том, что рак шейки матки будет ликвидирован в Австралии в качестве проблемы общественного здравоохранения менее чем за 20 лет. Данное утверждение основано на прогнозах показателей вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки, согласно которым заболеваемость раком шейки матки снизится до менее чем 4 случаев на 100 000 женщин в период с 2021 по 2035 г., а смертность от рака шейки матки уменьшится до менее чем одного случая на 100 000 женщин к 2034 г. [46]. Такой многообещающий прогноз основан на уже полученных данных, свидетельствующих об успешности общенациональных программ вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки. В то же время необходимы дополнительные ресурсы для достижения аналогичных результатов во всем мире. Вакцины против ВПЧ были официально рекомендованы для широкомасштабного использования в системах здравоохранения государственного сектора и национальных программах иммунизации экономически развитых стран Европы, Северной Америки и в Австралии. Однако в развивающихся странах вакцины против ВПЧ недоступны в рамках национальных программ иммунизации в связи с их высокой стоимостью, обусловленной монопольным ценообразованием производителей вакцин, на фоне ограниченного бюджета здравоохранения. Сохранению исключительных патентных прав производителей вакцин и поддержанию высоких цен на вакцины способствует отсутствие принудительных лицензий, которые могли бы разрешить конкурентное производство более

дешевых биоаналоговых препаратов производителями из развивающихся стран. Финансирование государственного сектора, помощь консорциумов по финансированию вакцин, таких как инициатива Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI), и соответствующий протокол передачи производственных технологий имеют решающее значение для обеспечения вакцинацией против ВПЧ по доступным ценам в развивающихся странах [47–49].

В настоящее время разрабатываются новые профилактические вакцины, например трехвалентная вакцина против ВПЧ 16, 18 и 58 типов, предназначенная для Азиатско-Тихоокеанского региона. Несмотря на то что ВПЧ 58 типа редко встречается в большинстве стран мира, в Южной Корее, Японии и Китае он занимает третье место среди типов ВПЧ, ассоциированных с раком шейки матки [50].

Еще одним перспективным направлением исследований является создание альтернативных профилактических вакцин против ВПЧ. Разработана первая профилактическая вакцина RG1-VLP на основе белка L2 [51]. Было показано, что N-конец капсидного белка L2 способен генерировать нейтрализующие нетипоспецифичные антитела, которые могут блокировать проникновение вируса в клетку, что является преимуществом перед вакцинами на основе белка L1, которые являются типоспецифичными. Вакцина RG1-VLP продемонстрировала устойчивый гуморальный ответ в исследованиях на животных с типами ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, в связи с чем является потенциальным кандидатом для проведения клинических исследований фазы I [52].

Другим актуальным направлением исследований является изучение эффективности различных стратегий кратности вакцинации и долгосрочной эффективности уже зарегистрированных профилактических вакцин [53]. Оценка разных режимов вакцинации для подростков на основании данных, демонстрирующих эффективность двукратной вакцинации против трехкратной как бивалентной, так и квадριвалентной вакцинами для этой возрастной группы, особенно важна, учитывая высокую стоимость и неудобство многократного режима вакцинации [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований и других сопутствующих заболеваний. На сегодняшний день в мире зарегистрированы вакцины против типов ВПЧ высокого

онкогенного риска — 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и низкого онкогенного риска — 6 и 11. Недостатками уже существующих вакцин против ВПЧ являются типоспецифичность и отсутствие профилактического действия против других типов вируса высокой онкогенности. Более того, данные вакцины являются профилактическими и не обладают лечебным действием против уже установленной ВПЧ-инфекции. Следует подчеркнуть важность вакцинации против ВПЧ лиц обоих полов (не только женщин) для профилактики распространения ВПЧ. Для отдельных регионов, в зависимости от преобладания тех или иных типов ВПЧ, существует необходимость в разработке вакцин, включающих нестандартный набор типов ВПЧ. Также нужно отметить, что ведется разработка профилактических вакцин на основе белка L2, применение которых решит проблему типоспецифичности вакцин против ВПЧ.

Результаты новых исследований иммуногенности вакцин против ВПЧ обуславливают необходимость изменения рекомендаций по кратности вакцинации. Это особенно актуально для развивающихся стран с ограниченными финансовыми ресурсами и высокой заболеваемостью раком шейки матки.

Таким образом, для достижения элиминации ВПЧ во всем мире необходимо проведение глобальных программ вакцинации, оптимальных по доступности и кратности вакцинации, увеличение охвата вакцинацией по возрасту и полу, а также расширение программ скрининга в области онкологии.

Вклад авторов. *О. С. Аляутдина* — написание и редактирование текста, разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *В. Ю. Прилуцкая* — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, написание и редактирование текста.

Authors' contributions. *Olga S. Alyautdina*—writing and editing the text, elaboration of the study design, approval of the final version of the paper for publication; *Victoriya Yu. Prilutskaya*—collecting, analysing and summarising literature data, writing and editing the text.

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. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):595–600. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181996ffa>
- Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7):e453–63. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)
- Pinidis P, Tsikouras P, Iatrakis G, Zervoudis S, Koukoulis Z, Bothou A, et al. Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis. *Maedica (Buchar).* 2016;11(1):48–54.
- Tomar A, Kushwah A. Advances in human papilloma virus vaccines: a review. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2014;3(1):37–43. <https://doi.org/10.5455/2319-2003.ijbcp20140237>
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518–27. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021641>
- Burley M, Roberts S, Parish JL. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *Semin Immunopathol.* 2020;42(2):159–171. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00773-0>
- Pappa KI, Kontostathi G, Lygriou V, Zoidakis J, Anagnostou NP. Novel structural approaches concerning HPV proteins: insight into targeted therapies for cervical cancer (Review). *Oncol Rep.* 2018;39(4):1547–54. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6257>
- Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;772:3–12. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>
- Bristol ML, Das D, Morgan IM. Why human papillomaviruses activate the DNA damage response (DDR) and how cellular and viral replication persists in the presence of DDR signaling. *Viruses.* 2017;9(10):268. <https://doi.org/10.3390/v9100268>
- Moody C. Mechanisms by which HPV induces a replication competent environment in differentiating keratinocytes. *Viruses.* 2017;9(9):261. <https://doi.org/10.3390/v9090261>
- Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* 2001;75(3):1565–70. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.3.1565-1570.2001>
- Culp TD, Budgeon LR, Marinkovich MP, Meneguzzi G, Christensen ND. Keratinocyte-secreted laminin 5 can function as a transient receptor for human papillomaviruses by binding virions and transferring them to adjacent cells. *J Virol.* 2006;80(18):8940–50. <https://doi.org/10.1128/jvi.00724-06>
- Smith JL, Campos SK, Ozburn MA. Human papillomavirus type 31 uses a caveolin 1- and dynamin 2-mediated entry pathway for infection of human keratinocytes. *J Virol.* 2007;81(18):9922–31. <https://doi.org/10.1128/jvi.00988-07>
- Doorbar J, Griffin H. Intrabody strategies for the treatment of human papillomavirus-associated disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(5):677–89. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.5.677>
- McKinney CC, Hussmann KL, McBride A. The role of the DNA damage response throughout the papillomavirus life cycle. *Viruses.* 2015;7(5):2450–69. <https://doi.org/10.3390/v7052450>
- Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1320–3. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603695>
- Henley SA, Dick FA. The retinoblastoma family of proteins and their regulatory functions in the mammalian cell division cycle. *Cell Div.* 2012;7(1):10. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-7-10>
- Inoue K, Fry EA. Aberrant expression of p16^{INK4a} in human cancers—a new biomarker? *Cancer Rep Rev.* 2018;2(2). <https://doi.org/10.15761/CRR.1000145>

19. Garima, Pandey S, Pandey LK, Saxena AK, Patel N. The role of p53 gene in cervical carcinogenesis. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):383–8. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0754-1>
20. Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, Becker TM, Lowy DR, Schiller JT. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(7):494–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.7.494>
21. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008;113(Suppl 10):3036–46. <https://doi.org/10.1002/cncr.23764>
22. Cimica V, Galarza JM. Adjuvant formulations for virus-like particle (VLP) based vaccines. *Clin Immunol*. 2017;183:99–108. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.08.004>
23. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix[™] and Gardasil[®] human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin*. 2009;5(10):705–19. <https://doi.org/10.4161/hv.5.10.9518>
24. Ogawa Y, Takei H, Ogawa R, Mihara K. Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:18. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0087-6>
25. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf*. 2018;41(4):329–46. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0625-z>
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(20):630–2.
27. Kaldas-Nelson M. Vaccine uptake and prevalence of HPV related cancers in US men. *BMJ*. 2019;364:l1210. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1210>
28. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, Chhatwal J, Qiu P, Wilkin T, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):714–24. <https://doi.org/10.7326/M17-1363>
29. Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, Surcel HM, Dillner J, Lehtinen M, Faust H. Long-term antibody response to human papillomavirus vaccines: up to 12 years of follow-up in the Finnish maternity cohort. *J Infect Dis*. 2019;219(4):582–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy545>
30. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20191791. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1791>
31. Ульрих ЕА, Урманчеева АФ, Гуркин ЮА, Семглазова ДВ, Ульрих ДГ, Халимбекова ДИ и др. Первичная профилактика рака шейки матки. Эффективность, безопасность, экономическая приемлемость вакцинации. *Онкогинекология*. 2018;(4):61–71. [Ulrikh EA, Urmanceeva AF, Gurkin YuA, Semglazova DV, Ulrikh DG, Khalimbekova DI, et al. Primary prevention of cervical cancer. Effectiveness, safety, economic feasibility of vaccination. *Onkoginekologiya = Oncogynecology*. 2018;(4):61–71 (In Russ.)]
32. Faust H, Toft L, Sehr P, Müller M, Bonde J, Forslund O, et al. Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016;34(13):1559–65. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.019>
33. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):2109–11. <https://doi.org/10.4161/hv.29137>
34. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1–30.
35. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28–37. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.185>
36. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4774–82. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.078>
37. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, et al. Durability of protection afforded by fewer doses of the HPV16/18 vaccine: the CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx158>
38. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):339–45. <https://doi.org/10.1093/cid/cix797>
39. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015;33(48):6855–64. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.059>
40. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(12):1085–91. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1548282>
41. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, Cruickshank M. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:l1161. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>
42. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
43. McClung NM, Gargano JW, Park IU, Whitney E, Abdullah N, Ehlers S, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women—United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(15):337–43. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6815a1>
44. Cleveland AA, Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Niccolai LM, Powell M, et al. Cervical adenocarcinoma *in situ*: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008–2015. *Int J Cancer*. 2020;146(3):810–8. <https://doi.org/10.1002/ijc.32340>
45. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565–80. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4)
46. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):e19–27. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30183-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30183-X)
47. Maybarduk P, Rimmington S. Compulsory licenses: a tool to improve global access to the HPV vaccine? *Am J Law Med*. 2009;35(2–3):323–50. <https://doi.org/10.1177/009885880903500205>
48. Andrus JK, Sherris J, Fitzsimmons JW, Kane MA, Aguado MT. Introduction of human papillomavirus vaccines into developing countries—international strategies for funding and procurement. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 10):K87–K92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.003>
49. Padmanabhan S, Amin T, Sampat B, Cook-Deegan R, Chandrasekharan S. Intellectual property, technology transfer and manufacture of low-cost HPV vaccines in India. *Nat Biotechnol*. 2010;28:671–8. <https://doi.org/10.1038/nbt0710-671>
50. Yin F, Wang Y, Chen N, Jiang D, Qiu Y, Wang Y, et al. A novel trivalent HPV 16/18/58 vaccine with anti-HPV 16 and 18 neu-

- tralizing antibody responses comparable to those induced by the Gardasil quadrivalent vaccine in rhesus macaque model. *Papillomavirus Res.* 2017;3:85–90. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.02.005>
51. Schellenbacher C, Roden RBS, Kirnbauer R. Developments in L2-based human papillomavirus (HPV) vaccines. *Virus Res.* 2017;231:166–175. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.020>
52. Schellenbacher C, Huber B, Skoll M, Shafit-Keramat S, Kirnbauer R. Incorporation of RG1 epitope into HPV16L1-VLP does not compromise L1-specific immunity. *Vaccine.* 2019;37(27):3529–34. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.011>
53. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(17):1793–802. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>
54. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1374–86. <https://doi.org/10.4161/hv.7.12.18322>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Аляутдина Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga S. Alyautdina*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Прилуцкая Виктория Юрьевна. *Viktoriya Yu. Prilutskaya*. **Scopus Author ID:** 57203243192

Статья поступила 10.03.2020

После доработки 01.09.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 10 March 2020

Revised 1 September 2020

Accepted for publication 10 September 2020

Экспериментальное исследование фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых для купирования лихорадочного синдрома в детском возрасте

К. Л. Крышень¹, А. Е. Мошков², М. Н. Демяновский¹, *М. А. Ковалева¹

¹Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, корп. 245, ГП Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663,
Российская Федерация

²ООО «ЛАБМГМУ»,
ул. Малая Пироговская, д. 13/1, Москва, 119435, Российская Федерация

Резюме. Изучение фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых в педиатрической практике, является важным этапом жизненного цикла препаратов. **Цель работы:** изучить профиль фармакологической безопасности рекомендованного в педиатрии режима дозирования фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола, а также монопрепаратов ибупрофена и парацетамола при их многократном пероральном введении ювенильным крысам, и провести сравнительную оценку полученных данных. **Материалы и методы:** оценку фармакологической безопасности проводили на аутбредных ювенильных крысах обоих полов. Исследовали два уровня доз каждого из препаратов — высшую терапевтическую дозу (ВТД), эквивалентную для ювенильных крыс, и дозу, превышающую эквивалентную терапевтическую дозу в три раза (3 ВТД). Животным вводили фиксированную комбинацию ибупрофена и парацетамола в форме суспензии из диспергируемых таблеток (100 мг ибупрофена + 125 мг парацетамола), ибупрофен в форме суспензии для приема внутрь, 100 мг/5 мл, и парацетамол в форме суспензии для приема внутрь, 120 мг/5 мл. Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. **Результаты:** на фоне введения ювенильным крысам ибупрофена показано увеличение концентрации мочевины крови у самок (ВТД) и у самцов (3 ВТД), у самок также было обнаружено небольшое количество лейкоцитов в моче. При введении парацетамола наблюдали увеличение содержания эритроцитов в моче у самцов крыс. Введение обоих монопрепаратов в дозе ВТД привело к снижению локомоторной активности животных. В отличие от монопрепаратов, фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола при введении ювенильным крысам не оказывала клинически значимого гепатотоксического и нефротоксического действия. Для всех исследуемых препаратов не было выявлено значимого влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. **Выводы:** установлен профиль фармакологической безопасности фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола при многократном пероральном введении ювенильным крысам, который не отличается, а в некоторых случаях является более благоприятным, чем профиль фармакологической безопасности монопрепаратов ибупрофена и парацетамола.

Ключевые слова: доклинические исследования; ювенильные крысы; фиксированная комбинация ибупрофен и парацетамол; гепатотоксичность; нефротоксичность; кардиотоксичность; нейротоксичность; дыхательная система

Для цитирования: Крышень КЛ, Мошков АЕ, Демяновский МН, Ковалева МА. Экспериментальное исследование фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых для купирования лихорадочного синдрома в детском возрасте. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):151–159. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159>

***Контактное лицо:** Ковалева Мария Александровна; kovaleva.ma@doclinika.ru

Safety Pharmacology Study of Medicines Used for Febrile Syndrome Management in Children

K. L. Kryshen¹, A. E. Moshkov², M. N. Demyanovskiy¹, *M. A. Kovaleva¹

¹Research-and-manufacturing company “Home of Pharmacy”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy district, Leningrad region 188663, Russian Federation

²“LABMGMU LLC”,
13/1 Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russian Federation

Summary. Safety pharmacology studies of paediatric medicines are an important stage in the life cycle of drugs. **The purpose** of the study was to analyse and compare the safety pharmacology profiles of the recommended paediatric dosage regimens of a fixed ibuprofen (IBU)/paracetamol (PAR) combination and of IBU and PAR monopreparations following repeated oral administration of these products to juvenile rats. **Material and methods:** safety pharmacology was assessed in both male and female outbred juvenile rats. Two dose levels were used in the study—the highest treatment dose (HTD) equivalent for juvenile rats, and the three-times-equivalent therapeutic dose (3 HTD). The animals were given the fixed IBU/PAR combination in the form of suspension from dispersible tablets (100 mg IBU + 120 mg PAR), IBU in the form of oral suspension (100 mg/5 mL), and PAR in the form of oral suspension (120 mg/5 mL). Statistical processing was performed using Statistica 10.0 software. **Results:** unlike monopreparations, the fixed IBU/PAR combination did not have clinically significant hepatotoxic or nephrotoxic effects when administered to juvenile rats. Administration of IBU alone resulted in an increase in blood urea nitrogen concentration in female rats (HTD) and male rats (3 HTD), and a small amount of leucocytes in the urine of female rats. Administration of PAR resulted in an increase in the amount of red blood cells in the urine of male rats. Administration of the monopreparations at the HTD dose led to a decrease in the locomotor activity of the animals. No significant effect on the

cardiovascular or respiratory systems was observed for any of the products. **Conclusions:** the safety pharmacology profile of the fixed IBU/PAR combination after repeated oral administration to juvenile rats did not differ much from those of IBU and PAR used alone, and in some cases was even better.

Key words: preclinical studies; juvenile rats; ibuprofen/paracetamol fixed combination; hepatotoxicity; nephrotoxicity; cardiotoxicity; neurotoxicity; respiratory system

For citation: Kryshen KL, Moshkov AE, Demyanovskiy MN, Kovaleva MA. Safety pharmacology study of medicines used for febrile syndrome management in children. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):151–159. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159>

***Corresponding author:** Mariya A. Kovaleva; kovaleva.ma@doclinika.ru

Одним из первых симптомов острых респираторных инфекций у детей является лихорадка. Лихорадкой считают аксиллярную температуру тела 37,5 °C и выше. Следует отметить, что среди всех жаропонижающих лекарственных средств только парацетамол (ПАР) и ибупрофен (ИБУ) рекомендованы для использования в педиатрической практике, поскольку полностью отвечают критериям высокой терапевтической эффективности и безопасности [1]. В современных рекомендациях препаратами выбора являются ПАР и ИБУ¹. Оба препарата имеют длительный опыт клинического применения. Фармакодинамика, фармакологическое действие, схемы применения, а также нежелательные реакции и органы-мишени изучены и описаны как для ПАР² [2–10], так и для ИБУ³ [11–16].

С точки зрения эффективности и возможности развития нежелательных реакций гораздо менее изучены фиксированные комбинации, применяемые в педиатрической практике для купирования лихорадки. Эффективность комбинированного применения препаратов с разным механизмом действия показана в доклинических исследованиях [17, 18]. Тем не менее анализ результатов доклинических исследований монопрепаратов (ПАР и ИБУ) [13, 15] и фиксированной комбинации ПАР и ИБУ не позволяет сделать однозначный вывод, является ли применение фиксированной комбинации оправданным с точки зрения повышения эффективности и безопасности. Следует отметить отсутствие опубликованных данных доклинических исследований для фиксированных комбинаций ПАР и ИБУ⁴.

Вместе с тем, поскольку данные препараты могут применяться пациентами вне стационара, выявление всего спектра нежелательных реакций

является необходимым условием прогноза профиля безопасности при применении препарата в педиатрической практике. Доклинические исследования препаратов для применения в педиатрической практике рекомендуется проводить на ювенильных животных, что позволяет смоделировать в эксперименте физиологические и патологические процессы, соответствующие детскому возрасту 1,5–5,0 года у людей.

Цель работы — изучить профиль фармакологической безопасности рекомендуемого режима дозирования в педиатрии фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола, а также монопрепаратов ибупрофена и парацетамола. Провести сравнительную оценку полученных данных.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние фиксированной комбинации ИБУ и ПАР (ФКИП), монопрепаратов ИБУ и ПАР на функции почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также центральной нервной системы при многократном пероральном введении высшей терапевтической дозы (ВТД).

2. Оценить влияние ФКИП, ИБУ и ПАР на функции почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также центральной нервной системы при многократном пероральном введении трехкратной высшей терапевтической дозы (3 ВТД).

3. Провести сравнительный анализ нежелательных реакций, возникающих при применении ФКИП и монопрепаратов ИБУ и ПАР в дозах, соответствующих ВТД и 3 ВТД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый препарат. В качестве ФКИП использованы диспергируемые таблетки, содержащие 100 мг ИБУ и 125 мг ПАР. Согласно

¹ Перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей. 4-е изд. ВОЗ; 2013. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ru/>

² Страчунский ЛС, Козлов СН. Нестероидные противовоспалительные средства. Методические рекомендации. Смоленск: СГМУ; 2007.

³ Product monograph. Ibuprofen Tablets USP, 200, 300, 400 mg. Control No.: 215539. Toronto, Ontario; 2018.

⁴ Поиск осуществлялся в базах данных NCBI PubMed, Scopus, PubChem, Google Scholar, материалах Food and Drug Administration, European Food Safety Authority, European Medicines Agency, European Chemicals Agency, National Library of Medicine — National Institutes of Health, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка», в данных паспортов безопасности химической продукции (Material Safety Data Sheet, MSDS), в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Результаты доклинического изучения комбинации ПАР и ИБУ на ювенильных животных в опубликованных материалах не найдено.

инструкции по медицинскому применению ВТД составляет 3 табл/сут для ребенка массой 20 кг⁵.

Препаратами сравнения служили:

- суспензия для приема внутрь, содержащая 120 мг/5 мл ПАР. Согласно инструкции по медицинскому применению ВТД составляет 40 мл (48 мг/кг) в сут для ребенка массой 20 кг⁶;

- суспензия для приема внутрь, содержащая 100 мг/5 мл ИБУ. Согласно инструкции по медицинскому применению ВТД составляет 22,5 мл/сут или 450 мг ибупрофена (22,5 мг/кг) для ребенка с массой тела 20 кг⁷.

Экспериментальные животные. Для оценки фармакологической безопасности использовались ювенильные аутбредные крысы в возрасте 2–4 недели (7 групп по 5 самцов и 5 самок в каждой). Возраст крыс в эксперименте соответствовал возрасту ребенка 1,56–4,80 года. Животные получены из питомника АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Исследование выполнено в соответствии с нормативными документами в области обращения с лекарственными препаратами, принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) и гуманного обращения с позвоночными животными в эксперименте. Проведение всех исследований *in vivo* одобрено биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (закключение № БЭК 1.35/18 от 15 июня 2018 г.).

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.⁸ Крыс содержали в стандартных прозрачных пластиковых клетках со стальными решетчатыми крышками и кормовыми углублениями, группами по 5 особей одного пола. В качестве подстилки в клетках использовали древесные гранулы.

Световой режим составил 12 ч света и 12 ч темноты. Полнорационный гранулированный комбикорм и воду давали животным *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки.

Способ введения и дозы. Препараты вводили крысам перорально (внутрижелудочно) с помощью металлического зонда. Для введения ФКИП таблетки предварительно измельчали и готовили суспензию таблеточной массы в дистиллированной воде. Курс введения всех препаратов составлял 5 сут в соответствии с рекомендуемой максимальной длительностью введения ФКИП. В клинической

практике ВТД для ФКИП, ПАР и ИБУ составляет 15 мг/кг + 18,8 мг/кг, 48 мг/кг и 22,5 мг/кг соответственно. Для эксперимента выбрали два уровня доз исследуемых препаратов — ВТД и 3 ВТД. Расчет доз проводили с использованием метаболических коэффициентов, учитывающих площадь поверхности тела⁹ [19]. Для расчета доз в эксперименте с учетом возраста масса тела ребенка была принята за 20 кг (коэффициент перерасчета для ребенка массой 20 кг — 25), а масса тела крысы — 0,07 кг (коэффициент перерасчета для ребенка массой 20 кг — 4,6). Таким образом, для ФКИП ВТД составила: (15 мг/кг ИБУ + 18,8 мг/кг ПАР) × 25 / 4,6 = 81,5 мг/кг ИБУ + 102,2 мг/кг ПАР. Для ПАР ВТД составила: 48 мг/кг ПАР × 25 / 4,6 = 260 мг/кг ПАР. Для ИБУ ВТД составила: 22,5 мг/кг ИБУ × 25 / 4,6 = 122,2 мг/кг ИБУ.

Методы оценки фармакологической безопасности препаратов. Для изучения фармакологической безопасности исследовали влияние препаратов на функции почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также центральной нервной системы (ЦНС).

Для определения нефротоксического действия препаратов оценивали показатели общего клинического анализа мочи с микроскопией осадка, а также биохимического анализа мочи и крови (креатинин, мочевины). Для сбора мочи животных помещали на 24 ч в метаболические клетки, после чего осуществляли сбор образцов через каждые 4 ч. Клинический анализ проводили на тест-полосках с помощью мочевого анализатора DocUReader2 («77Elektronika Kft», Венгрия).

При исследовании гепатотоксического действия препаратов проводили оценку гемостаза по показателю активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (коагулометр двухканальный АПГ2-02-П, ООО «ЭМКО», Россия), а также по показателям биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинин, мочевины, общий белок, альбумины, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) на биохимическом анализаторе Random Access A-25, (BioSystems, Испания).

Для оценки влияния препаратов на сердечно-сосудистую систему проводили электрокардиографию с измерением частоты сердечных сокращений (ЧСС); интервалов RR, P, PQ, QRS, QT (электрокардиограф для ветеринарии «Поли-спектр-8/В», ООО «Нейрософт», Россия). Также проводили измерение артериального давления путем наложения

⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=89ad34d1-c41d-445a-8582-91a44e0e697c&t=

⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e0f3419-8044-49b8-bbb0-e7cfd2d8c103&t=

⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a669722-9591-4b7d-b91b-4466fb275ad9&t=

⁸ Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

⁹ Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA/CDER; 2005.

на хвост животного пневматической манжеты (система измерения артериального давления ML 125 NIBP, AD Instruments, Австралия). В качестве маркеров кардиотоксического действия использовали такие биохимические показатели крови, как креатинкиназа, АЛТ, АСТ и ЛДГ.

Влияние препаратов на дыхательную систему оценивали, измеряя частоту дыхательных движений с использованием пьезокерамического датчика для регистрации частоты дыхательных движений (AD Instruments, Австралия).

Для оценки возможного действия препаратов на центральную нервную систему проводили исследование поведения животных в установке «Открытое поле», неврологический дефицит и функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали с помощью функциональных тестов [20].

По окончании курса введения препаратов и проведения функциональных тестов животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода с последующим обескровливанием из полостей сердца. Процедуру взвешивания внутренних органов осуществляли на электронных весах «Adventurer» модель RV 214 (ОНАУС, Китай).

Статистический анализ. Данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего (SEM). В случаях несоответствия данных закону нормального распределения рассчитывали медиану и квартильный размах. Для оценки данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для последующего межгруппового сравнения использовали апостериорный критерий Тьюки. Для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа — критерий Краскела–Уоллиса с последующим применением межгруппового сравнения средних рангов или критерия Манна–Уитни. Статистически значимые различия отмечали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования фармакологической безопасности препаратов при пероральном введении ПАР, ИБУ и ФКИП ювенильным крысам в течение 5 сут позволили охарактеризовать токсическое действие препаратов на системы и органы.

Исследование гепатотоксического действия

При исследовании гепатотоксичности выявлено повышение АЧТВ в группах животных, получавших ВТД и 3 ВТД ПАР. Также отмечено снижение АЧТВ у самцов, получавших 3 ВТД ИБУ. Отмеченные изменения не являлись клинически значимыми. Данные, характеризующие влияние комбинации и монопрепаратов на функциональное состояние печени ювенильных крыс обоих полов, представлены в таблице 1.

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что введение ПАР и ФКИП в обеих исследуемых дозах не оказывало клинически значимого влияния на биохимические показатели крови. Введение 3 ВТД ИБУ приводило к снижению белоксинтезирующей функции печени. Отмечено увеличение массовых коэффициентов печени у животных, получавших ВТД ПАР и ИБУ, а также 3 ВТД ИБУ. У животных, получавших ФКИП в обеих исследованных дозах, каких-либо значимых проявлений гепатотоксичности не выявлено.

Таким образом, на основании результатов биохимического исследования показано отсутствие токсического действия ФКИП на печень по сравнению с монопрепаратами.

Исследование нефротоксического действия

Оценку влияния препаратов на мочевыделительную систему проводили на основании ряда биохимических показателей и массового коэффициента почек (табл. 2).

По окончании курса введения препаратов (5 сут) отмечены повышение клиренса креатинина у самцов крыс, получавших ПАР в обеих исследованных дозах, и тенденция к снижению клиренса креатинина у самок крыс, получавших ВТД и 3 ВТД ИБУ. Данные изменения могут быть следствием нарушения скорости клубочковой фильтрации почек на фоне введения ПАР и ИБУ. Введение всех препаратов влияло на содержание компонентов осадка мочи самцов и самок, но это влияние было различным. Токсическое действие на состояние мочевыделительной системы самцов при введении ВТД и 3 ВТД ПАР проявлялось наличием эритроцитов в моче через 24 ч после последнего введения препарата. Введение ВТД ИБУ также оказывало токсическое действие на мочевыделительную систему самцов и самок: у самцов нефротоксическое действие приводило к повышению концентрации мочевины в крови, а у самок — к увеличению числа лейкоцитов. Введение ИБУ самкам в дозе 3 ВТД вызвало увеличение концентрации мочевины в крови, что также свидетельствовало о токсическом действии препарата на клубочковую фильтрацию почек.

Многokратное введение ВТД и 3 ВТД ФКИП самцам и самкам крыс не оказало влияния на содержание в моче эритроцитов/лейкоцитов, клиренс креатинина. Следует отметить, что введение ФКИП привело к увеличению массовых коэффициентов почек у самок (ВТД и 3 ВТД) и самцов (3 ВТД), к увеличению концентрации мочевины у самок (ВТД). Однако по совокупности представленных данных показано отсутствие выраженного токсического действия ФКИП на мочевыделительную систему по сравнению с монопрепаратами.

Изучение влияния на сердечно-сосудистую систему

Введение крысам ВТД и 3 ВТД всех трех препаратов не оказывало влияния на проводимость сердца при проведении ЭКГ и не влияло на биохимические показатели крови (ЛДГ, АСТ, АЛТ, клиренс креатинина).

Изучение влияния исследуемых объектов на дыхательную систему

Введение крысам ВТД и 3 ВТД всех трех препаратов не влияло на частоту дыхания.

Изучение влияния на функциональное состояние центральной нервной системы

Введение крысам ВТД и 3 ВТД всех трех препаратов не оказывало влияния на функциональное состояние нервной системы, оцениваемое в батарее тестов по Ирвину. ВТД ИБУ и ФКИП не влияли на функциональное состояние центральной нервной системы. Отмечалось снижение локомоторной активности крыс обоих полов в группах, получавших ВТД ФКИП, а также ВТД и 3 ВТД ПАР. Введение 3 ВТД ИБУ снижало локомоторную активность как самцов, так и самок. Результаты оценки влияния исследуемых препаратов на локомоторную активность животных представлены в таблице 3.

Таблица 1. Влияние парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена на функциональное состояние печени и биохимические показатели ювенильных крыс

Table 1. The effect of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination on the liver function and blood chemistry of juvenile rats

Показатель	Доза, препарат						Контроль
	ВТД			3 ВТД			
	ФКИП	ПАР	ИБУ	ФКИП	ПАР	ИБУ*	
Самцы, n = 5							
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	8,6 ± 0,27	13,8 ± 0,50 ^{A,B}	10,4 ± 0,24 ^A	9,9 ± 0,51	14,5 ± 1,07 ^{A,B}	6,2 ± 0,35 ^A	9,5 ± 0,67
Общий белок, г/л	46,3 ± 1,04	46,0 ± 1,39	43,3 ± 1,05	43,4 ± 0,83	49,6 ± 0,73	32,6 ± 0,42 ^{A,B}	43,2 ± 1,81
Альбумин, г/л	26,3 ± 0,87 ^B	30,2 ± 0,47	30,4 ± 0,66	26,5 ± 0,92 ^B	32,5 ± 0,44	19,9 ± 1,03 ^{A,B}	30,5 ± 1,40
Массовый коэффициент печени, %	4,87 ± 0,14	5,04 ± 0,13	4,55 ± 0,13	4,88 ± 0,22	4,68 ± 0,10	5,75 ± 0,18 ^{A,B}	4,76 ± 0,19
Самки, n = 5							
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	9,4 ± 0,38	14,3 ± 1,10 ^{A,B}	8,3 ± 0,44	8,5 ± 0,34	11,7 ± 1,52	10,4 ± 0,30	8,8 ± 0,76
Общий белок, г/л	43,5 ± 0,50	48,3 ± 1,51	46,0 ± 1,94	47,9 ± 2,61	53,8 ± 1,30	33,8 ± 2,57 ^{A,B}	44,4 ± 1,78
Альбумин, г/л	28,1 ± 0,80	31,5 ± 1,01	29,2 ± 1,36	25,4 ± 1,20 ^A	31,9 ± 0,17 ^B	16,9 ± 1,49 ^{A,B}	30,7 ± 0,66
Массовый коэффициент печени, %	4,61 ± 0,09	5,05 ± 0,20 ^A	5,28 ± 0,03 ^A	4,84 ± 0,17	4,73 ± 0,14	6,03 ± 0,53 ^{A,B}	3,99 ± 0,04

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен. Представлены средние и стандартные ошибки среднего ($\pm$ SEM). ^A — статистически значимое отличие от контрольной группы (уровень статистической значимости $p < 0,05$; тест Тьюки); ^B — статистически значимое отличие от других групп, получавших эквивалентные ВТД ($p < 0,05$; тест Тьюки).

* Один самец, получавший ИБУ 3 ВТД, пал на 6-е сут исследования, $n = 4$.

Note. ВТД—highest treatment dose; ФКИП—ibuprofen/paracetamol fixed combination; ПАР—paracetamol; ИБУ—ibuprofen. The table gives mean and standard errors of the mean ($\pm$ SEM). ^A statistically significant difference from the control group (significance level $p < 0.05$; Tukey's test); ^B statistically significant difference from the other groups that were given equivalent HTDs ($p < 0.05$; Tukey's test).

* One male rat that was given IBU at 3 HTD died on day 6 of the study, $n = 4$.

Таблица 2. Влияние парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена на мочевыделительную систему ювенильных крыс

Table 2. The effect of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination on the urinary system of juvenile rats

Показатель	Доза, препарат						Контроль
	ВТД			3 ВТД			
	ФКИП	ПАР	ИБУ	ФКИП	ПАР	ИБУ*	
Самцы, n = 5							
Эритроциты, клеток/мкл	0,0 (0,0;0,0)	50,0 (50,0;300,0) ^C	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	50,0 (50,0;50,0) C	5,0 (0,0;10,0)	0,0 (0,0;0,0)
Клиренс креатинина, мкл/мин	3,02 ± 0,62	7,61 ± 1,29 ^{AB}	2,27 ± 0,57	3,67 ± 0,62	8,10 ± 0,36 ^{AB}	2,20 ± 0,98	3,23 ± 0,74
Мочевина, ммоль/л	7,0 ± 0.61	5,0 ± 0,45	13,6 ± 2,81 ^{A,B}	6,7 ± 0,48	4,8 ± 0,15	6,5 ± 0,68	4,1 ± 0,66
Массовый коэффициент почек, %	1,40 ± 0,04	1,35 ± 0,03	1,48 ± 0,04	1,57 ± 0,05 ^{AB}	1,31 ± 0,03	1,43 ± 0,04 ^{A,B}	1,34 ± 0,05
Самки, n = 5							
Лейкоциты, клеток/мкл	25,0 (25,0;75,0)	25,0 (0,0;25,0)	75,0 (25,0;75,0) ^C	25,0 (25,0;25,0)	0,0 (0,0;0,0)	25,0 (25,0;25,0)	0,0 (0,0;25,0)
Клиренс креатинина, мкл/мин	3,98 ± 0,79	2,39 ± 0,65	0,32 ± 0,06 ^B	3,67 ± 0,69	4,02 ± 0,80	1,24 ± 0,34 ^B	2,40 ± 0,24
Мочевина, ммоль/л	7,1 ± 0,69	7,0 ± 0.39	5,3 ± 0,59	8,0 ± 0,79 ^A	5,9 ± 0,31	13,4 ± 1,61 ^{A,B}	3,7 ± 0,40
Массовый коэффициент почек, %	1,54 ± 0,10 ^{A,B}	1,25 ± 0,07	1,37 ± 0,04	1,54 ± 0,06 ^A	1,22 ± 0,04 ^B	1,51 ± 0,07 ^A	1,13 ± 0,02

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен. Представлены медианы и квартильный размах, средние и стандартные ошибки среднего ($\pm$ SEM). ^A — статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$; тест Тьюки); ^B — статистически значимое отличие от других групп, получавших эквивалентные ВТД ($p < 0,05$; тест Тьюки), ^c — статистически значимое отличие от контрольной группы (уровень статистической значимости $p < 0,05$; тест Манна–Уитни).

* Один самец, получавший ИБУ 3 ВТД, пал на 6-е сут исследования, $n = 4$.

Note. ВТД—highest treatment dose; ФКИП—ibuprofen/paracetamol fixed combination; ПАР—paracetamol; ИБУ—ibuprofen. The table gives medians and inter-quartile ranges, mean and standard errors of the mean ($\pm$ SEM). ^A statistically significant difference from the control group ($p < 0.05$; Tukey's test); ^B statistically significant difference from the other groups that were given equivalent HTDs ($p < 0.05$; Tukey's test), ^c statistically significant difference from the control group (significance level $p < 0.05$; Mann–Whitney U test).

* One male rat that was given IBU at 3 HTD died on day 6 of the study, $n = 4$.

Представленные данные свидетельствуют о том, что локомоторная активность снижалась при введении всех трех препаратов в обеих дозах. Описанный эффект был более выражен у самок, особенно в отношении количества пристеночных стоек. Зависимости от дозы не выявлено (табл. 3).

Сводные результаты оценки фармакологической безопасности исследуемых препаратов представлены в таблице 4, в которой приведены клинически значимые изменения, которые позволили сделать вывод о профиле фармакологической безопасности ФКИП.

По совокупности представленных данных установлено, что введение ИБУ в исследуемых дозах оказывало токсическое действие на мочевыделительную систему, которое выражалось в повышении концентрации мочевины крови (самцы ВТД

и самки 3 ВТД). При микроскопическом исследовании осадка мочи у самок, получавших препарат в дозе ВТД, наблюдали увеличение количества лейкоцитов. Выявлено гепатотоксическое действие при введении ИБУ лабораторным животным в дозе 3 ВТД. Снижение концентрации общего белка и альбумина может свидетельствовать о нарушении синтетической функции печени. Анализ поведения животных в тесте «Открытое поле» позволяет сделать вывод о нарушении локомоторной активности у самцов, получавших ИБУ в обеих исследуемых дозах. Влияния на дыхательную и сердечно-сосудистую системы в эксперименте не установлено. В целом представленные данные согласуются с данными научной литературы. В исследованиях на крысах показано, что ИБУ может оказывать токсическое действие на функции почек и печени [21]. Следует

Таблица 3. Влияние парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена на локомоторную активность ювенильных крыс

Table 3. The effect of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination on the locomotor activity of juvenile rats

Показатель	Доза, препарат						Контроль
	ВТД			3 ВТД			
	ФКИП	ПАР	ИБУ	ФКИП	ПАР	ИБУ*	
Самцы, n = 5							
Количество посещенных квадратов	27,2 ± 5,09	17,4 ± 1,69 ^A	28,8 ± 2,27	33,0 ± 1,70	19,8 ± 1,62 ^A	24,6 ± 3,53	36,2 ± 3,77
Количество пристеночных стоек	8,2 ± 2,40	4,6 ± 1,47 ^A	11,0 ± 1,82	5,6 ± 1,03 ^A	4,4 ± 0,60 ^A	4,8 ± 1,07 ^A	14,4 ± 0,93
Самки, n = 5							
Количество посещенных квадратов	30,2 ± 5,77	21,6 ± 1,03 ^A	35,4 ± 1,12	24,6 ± 4,63 ^A	22,6 ± 0,93 ^A	24,6 ± 2,86 ^A	42,2 ± 1,46
Количество пристеночных стоек	2,6 ± 0,93 ^{A,B}	4,4 ± 0,93 ^A	9,2 ± 1,36	5,0 ± 2,02 ^A	6,4 ± 0,68	6,0 ± 1,52	10,8 ± 1,07

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен. Представлены средние и стандартные ошибки среднего ($\pm$ SEM). ^A — статистически значимое отличие от контрольной группы (уровень статистической значимости $p < 0,05$; тест Тьюки); ^B — статистически значимое отличие от других групп, получавших эквивалентные ВТД ($p < 0,05$; тест Тьюки).

* Один самец, получавший ИБУ 3 ВТД, пал на 6-е сут исследования, $n = 4$.

Note. ВТД—highest treatment dose; ФКИП—ibuprofen/paracetamol fixed combination; ПАР—paracetamol; ИБУ—ibuprofen. The table gives mean and standard errors of the mean ($\pm$ SEM). ^Astatistically significant difference from the control group (significance level $p < 0.05$; Tukey's test); ^B statistically significant difference from the other groups that were given equivalent HTDs ($p < 0.05$; Tukey's test).

* One male rat that was given IBU at 3 HTD died on day 6 of the study, $n = 4$.

Таблица 4. Изменения, наблюдаемые при введении парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена ювенильным крысам

Table 4. Changes observed following administration of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination to juvenile rats

Система	Доза, препарат					
	ФКИП		ПАР		ИБУ	
	ВТД	3 ВТД	ВТД	3 ВТД	ВТД	3 ВТД
Мочевыделительная система	—	—	М: ↑ЭР F: —	М: ↑ЭР F: —	М: ↑ Мочевина крови F: ↑ЛЕЙ	М: — F: ↑ Мочевина крови
Печень	—	—	—	—	—	М: ↓ОБ, ↓АЛБ F: ↓ОБ, ↓АЛБ
Сердечно-сосудистая система	—	—	—	—	—	—
Дыхательная система	—	—	—	—	—	—
Центральная нервная система	М: — F: ↓ЛА	М: ↓ЛА F: ↓ЛА	М: ↓ЛА F: ↓ЛА	М: — F: ↓ЛА	М: — F: ↓ЛА	М: — F: ↓ЛА

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен; М — самцы, F — самки, «—» — отсутствие изменений по сравнению с контролем, ↓ — значимое снижение показателя (уровень статистической значимости $p < 0,05$), ↑ — значимое повышение показателя ($p < 0,05$), ЭР — эритроциты, ЛЕЙ — лейкоциты, ОБ — общий белок, АЛБ — альбумин, ЛА — локомоторная активность.

отметить, что в ходе исследования в группе, получавшей ИБУ в дозе 3 ВТД, пало одно животное. Причиной гибели стал фибринозный перитонит, развившийся в результате образования прободной язвы толстой кишки. Повышенная чувствительность лабораторных крыс к ulcerогенному действию нестероидных противовоспалительных препаратов описана в литературе [22].

При многократном пероральном введении ПАР в обеих исследуемых дозах установлено увеличение количества эритроцитов в моче. Данные изменения наблюдали только у самцов. В литературе представлено ограниченное количество данных, свидетельствующих о развитии хронической почечной недостаточности при длительном введении крысам ПАР [23]. Влияния на дыхательную

и сердечно-сосудистую системы и печень в эксперименте не установлено. Анализ поведения животных в тесте «Открытое поле» позволяет сделать вывод о нарушении локомоторной активности у самцов и самок крыс (ВТД и 3 ВТД), получавших ПАР.

Многократное пероральное введение ювенильным крысам ФКИП в обеих дозах не оказывало токсического действия на печень, мочевыделительную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы. При введении ФКИП самцам крыс в дозе 3 ВТД, а также у самок в дозе ВТД и 3 ВТД установлено снижение локомоторной активности. Отсутствие опубликованных данных доклинических исследований фармакологической безопасности фиксированных комбинаций ИБУ и ПАР на ювенильных крысах не позволяет провести сравнительный анализ данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование фармакологической безопасности ФКИП на крысах, возраст которых соответствовал детскому возрасту 1,5–5,0 года, проведено впервые. Полученные результаты свидетельствуют, что профиль фармакологической безопасности рекомендуемого в педиатрии режима дозирования ФКИП существенно не отличается или более благоприятен, чем для монопрепаратов ИБУ и ПАР. При пероральном (внутрижелудочном) введении ФКИП в течение 5 сут ювенильным крысам в дозах, эквивалентных ВТД и 3 ВТД, не было отмечено существенного влияния на функции ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, гепато- и нефротоксического действия.

Полученные в работе данные позволяют сделать вывод, что рекомендованный в педиатрии режим дозирования ФКИП обеспечивает приемлемый уровень фармакологической безопасности, так как применение комбинированного препарата не связано с повышением риска возникновения или усиления нежелательных реакций.

Вклад авторов. К. Л. Крышень — идея, управление и координация планирования и выполнения исследовательской работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А. Е. Мошков — существенный вклад в концепцию работы, анализ данных литературы, нормативных документов, написание текста; М. Н. Демянковский — выполнение экспериментальной работы, сбор и анализ данных, статистическая обработка полученных результатов, анализ данных литературы, написание текста; М. А. Ковалева — анализ данных литературы, нормативных документов, написание и редактирование текста. **Authors' contributions.** Kirill L. Kryshen—elaboration of the idea of the study, management and coordination of planning and implementation of the study, approval of the final version of the paper for publication; Andrey E. Moshkov—a substantial contribution to the elaboration of the study concept, analysis of scientific literature and regulatory documents, writing the text; Mikhail N. Demyanovskiy—experimental work; collection, analysis, and statistical processing of data; analysis of literature, writing the text; Mariya A. Kovaleva—analysis of scientific literature and regulatory documents, writing and revising the text.

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. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Таранушенко ТЕ, Панфилова ВН. Лихорадка у детей с респираторными вирусными инфекциями: эффективная и безопасная помощь. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):54–9. [Taranushenko TE, Panfilova VN. Fever in children with respiratory viral infections: effective and safe methods of treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(5):54–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.798>
2. Захарова ИН, Заплатников АЛ, Творогова ТМ, Холодова ИН. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. *Медицинский совет*. 2017;(1):212–18. [Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Tvrogova TM, Kholodova IN. Fever in children: from symptom to diagnosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):212–18 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-212-218>
3. Kehlet H, Dahl JB. Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short term? *Drugs*. 1992;44:38–41. <https://doi.org/10.2165/00003495-199200445-00006>
4. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1048–56. <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00030>
5. Bannwarth B, Netter P, Lapique F, Gillet P, Péré P, Bocard E, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34(1):79–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04112.x>
6. Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49(4):350–4. <https://doi.org/10.1038/clpt.1991.40>
7. Rømsing J, Møiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):215–26. <https://doi.org/10.1093/bja/88.2.215>
8. Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53(5):321–4. <https://doi.org/10.1007/s002280050386>
9. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–5. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
10. Fiebich BL, Candelario-Jalil E, Mantovani M, Heinzmann M, Akundi RS, Hüll M, et al. Modulation of catecholamine release from rat striatal slices by the fixed combination of aspirin, paracetamol and caffeine. *Pharmacol Res*. 2006;53(4):391–6. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.02.002>
11. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; P. 674–89.
12. Cioli V, Putzolu S, Rossi V, Corradino C. A toxicological and pharmacological study of ibuprofen guaiacolate ester (AF 2259) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980;54(2):332–9. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(80\)90203-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(80)90203-3)

13. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1969;15(2):310–30. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(69\)90032-5](https://doi.org/10.1016/0041-008x(69)90032-5)
14. Van Kolfshoten AA, Zandberg P, Jager LP, Van Noordwijk J. Protection by paracetamol against various gastric irritants in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983;169(1):37–42. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(83\)90116-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(83)90116-3)
15. Kalra BS, Shalini, Chaturvedi S, Tayal V, Gupta U. Evaluation of gastric tolerability, antinociceptive and antiinflammatory activity of combination NSAIDs in rats. *Indian J Dent Res.* 2009;20(4):418–22. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.59439>
16. Kumar G, Hota D, Nahar Saikia U, Pandhi P. Evaluation of analgesic efficacy, gastrototoxicity and nephrotoxicity of fixed-dose combinations of nonselective, preferential and selective cyclooxygenase inhibitors with paracetamol in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(6):653–62. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.08.011>
17. Lahoti A, Kalra BS, Tekur U. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activity of fixed dose combination: non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental animals. *Indian J Dent Res.* 2014;25(5):551–4. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.147071>
18. Fukushima E, Monoi N, Mikoshiba S, Hirayama Y, Serizawa T, Adachi K, et al. Protective effects of acetaminophen on ibuprofen-induced gastric mucosal damage in rats with associated suppression of matrix metalloproteinase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349(1):165–73. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.210021>
19. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(4):219–44.
20. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia.* 1968;13(3):222–57. <https://doi.org/10.1007/bf00401402>
21. Aprioku JS, Nwidi LL, Amadi CN. Evaluation of toxicological profile of ibuprofen in Wistar albino rats. *Am J Biomed Sci.* 2014;6(1):32–40. <https://doi.org/10.5099/aj140100032>
22. Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Silvanto M, Rosenberg PH. Characterization of inhibition of platelet function by paracetamol of its interaction with diclofenac *in vitro*. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(6):840–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00707.x>
23. Rainsford KD, Whitehouse MW. Paracetamol [acetaminophen]-induced gastrototoxicity: revealed by induced hyperacidity in combination with acute or chronic inflammation. *Inflammopharmacol.* 2006;14(3–4):150–4.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Крышень Кирилл Леонидович, канд. биол. наук. *Kirill L. Kryshen*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Мошков Андрей Евгеньевич, д-р биол. наук. *Andrey E. Moshkov*, Dr. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7101-2469>

Демяновский Михаил Николаевич. *Mikhail N. Demyanovskiy*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7164-2567>

Ковалева Мария Александровна, канд. биол. наук. *Mariya A. Kovaleva*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0740-9357>

Статья поступила 25.06.2020

После доработки 05.08.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 25 June 2020

Revised 5 August 2020

Accepted for publication 10 September 2020



Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19

При лечении пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, важной задачей является проведение эффективной патогенетической и симптоматической терапии до развития угрожающих жизни осложнений, таких как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис. В настоящее время в схемах лечения COVID-19 широко используют ремдесивир и тоцилизумаб, однако сведений о безопасности данных препаратов недостаточно. В связи с этим экспертами Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был проведен анализ нежелательных реакций при применении ремдесивира и тоцилизумаба по информации глобальной базы данных нежелательных реакций VigiBase (по состоянию на 27 августа 2020 г.).

Ключевые слова: ремдесивир; тоцилизумаб; COVID-19; нежелательные реакции; профиль безопасности

Для цитирования: Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):160–162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>

***Контактное лицо:** Таубэ Александра Альбертовна; taubeaa@expmed.ru

Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment

An important part of treating patients infected with SARS-CoV-2 is to ensure effective pathogenetic and symptomatic therapy before life-threatening complications, such as pneumonia, acute respiratory distress syndrome, or sepsis begin to develop. Current COVID-19 treatment protocols often use remdesivir and tocilizumab, though safety data on these drugs are insufficient. Therefore, experts of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation studied adverse reactions to remdesivir and tocilizumab, which are registered in the VigiBase (as of August 27, 2020), the global database of individual case safety reports.

Key words: remdesivir; tocilizumab; COVID-19; adverse drug reactions; safety profile

For citation: Safety of remdesivir and tocilizumab in COVID-19 treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):160–162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>

***Corresponding author:** Aleksandra A. Taube; taubeaa@expmed.ru

Инфекционное заболевание COVID-19 может протекать в тяжелой форме с развитием у пациентов цитокинового шторма (повышенной выработки цитокинов в организме), который приводит к повреждению тканей, органов, возникновению острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), полиорганной недостаточности и повышает вероятность летального исхода [1].

Отсутствие противовирусных средств, эффективных при этом заболевании, показало необходимость разработки новых методов терапии и пересмотра показаний к применению уже зарегистрированных лекарственных препаратов [2, 3].

Противовирусный препарат ремдесивир известен как препарат-кандидат для лечения лихорадки Эбола¹. В Российской Федерации ремдесивир не зарегистрирован, в настоящее время он проходит многоцентровые клинические исследования (КИ), в том числе в России².

Ремдесивир является пролекарством, представляет собой аденозиновый нуклеотид, который, попадая в клетку, метаболизируется до

фармакологически активного нуклеозидтрифосфата. Это вещество действует как аналог аденозинтрифосфата и конкурирует за включение в цепи РНК с РНК-зависимой РНК-полимеразой, что приводит к отсроченному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК таких вирусов, как Эбола, Марбург, Джунина, Ласса, Ниппа, Хендра, респираторно-синцитиального вируса человека, а также коронавирусов, включая MERS и SARS³ [4, 5].

После проведения КИ эффективности ремдесивира в терапии COVID-19 [4–10] Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) 3 июля 2020 г. одобрило применение этого препарата на территории стран Европейского союза (ЕС) под торговым наименованием Veklury® в рамках сострательного применения (предоставление пациентам с опасными для жизни заболеваниями и при отсутствии доступных вариантов лечения возможности терапии, которая находится еще в стадии разработки) для лечения тяжелой формы COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, у взрослых и детей старше 12 лет⁴. Министерство здравоохранения,

¹ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

² https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d1%80%d0%b5%d0%bc%d0%b4%d0%b5%d1%81%d0%b8%d0%b2%d0%b8%d1%80&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1

³ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

⁴ Treatments and vaccines for COVID-19. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19/remdesivir-section>

EU Risk Management Plan for REMDESIVIR. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/veklury-epar-risk-management-plan_en.pdf

труда и благосостояния Японии (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) также одобрило применение Veklury® для лечения инфекционного заболевания COVID-19. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) 1 мая 2020 г. в упрощенном порядке выдало разрешение для экстренного использования ремдесивира в США при лечении пациентов с тяжелой формой COVID-19, которая характеризуется низким уровнем кислорода в крови, потребностью в кислородной терапии или в интенсивной поддержке дыхания⁵. В августе 2020 г. FDA сообщило о расширении показаний к применению ремдесивира, включив его в схемы лечения всех госпитализированных взрослых и детей с подозреваемым или лабораторно подтвержденным COVID-19 независимо от тяжести заболевания⁶. Регуляторными органами утвержден 10-дневный режим лечения ремдесивиром (по аналогии со схемой терапии лихорадки Эбола): препарат вводят внутривенно 1 раз/сут, в первые сутки — 200 мг, затем на протяжении 9 сут — по 100 мг⁷.

Препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело из подкласса IgG (IgG1) и применяется под торговым названием Актемра® в качестве иммунодепрессанта⁸, в настоящее время изучается в качестве потенциального средства для лечения осложнений, вызванных COVID-19⁹, в том числе для применения в комбинации с ремдесивиром¹⁰. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы интерлейкина-6 (IL-6) sIL-6R и mIL-6R. IL-6 является многофункциональным цитокином, участвующим в регуляции системных физиологических и патологических процессов. Вероятная эффективность тоцилизумаба для лечения осложнений у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 связана с тем, что моноклональные антитела, нацеленные на сигнальные пути IL-6, могут потенциально сдерживать воспалительный цитокиновый шторм.

Результаты КИ [1, 3, 11, 12] продемонстрировали положительный эффект при включении тоцилизумаба в схему лечения осложнений COVID-19. Анализ эффективности схемы лечения с включением тоцилизумаба показал, что риск развития ОРДС с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, как и показатель летальности у пациентов, получавших этот препарат, достоверно ниже [13].

Таким образом, препараты ремдесивир и тоцилизумаб являются потенциально эффективными для лечения COVID-19, в том числе тяжелых форм этого заболевания. Однако применение этих препаратов сопровождается высоким риском развития нежелательных реакций (НР).

Применение ремдесивира было ассоциировано с поражениями печени. Гепатотоксичность препарата при однократном введении в дозе до 225 мг и введении несколько раз в сутки в дозе 150 мг в течение не более 14 сут определена экспертами ЕМА как идентифицированный риск. Нарушение функции печени проявлялось преходящим повышением в крови уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)¹¹. У некоторых пациентов также отмечалось обратимое увеличение протромбинового времени, но без какого-либо клинически значимого изменения международного нормализованного отношения. Результаты изучения токсичности ремдесивира в исследованиях на животных показали возможность развития дозозависимых обратимых нарушений функции почек¹².

Развитие НР, связанных с применением ремдесивира, в международном масштабе можно оценить по информации, поступившей в глобальную базу данных Vigibase¹³ — повышение в крови уровней АЛТ, АСТ, билирубина. На втором месте по частоте встречаемости было повреждение функции почек (21,8%). НР со стороны сердечно-сосудистой системы были отмечены в 13,1% случаев, среди них в 4,1% случаев наблюдалась гипотензия, в 3,4% — остановка сердца, в 3,0% — брадикардия,

⁵ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

⁶ COVID-19 Update: FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury (remdesivir) to Include All Hospitalized Patients for Treatment of COVID-19. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-fda-broadens-emergency-use-authorization-veklury-remdesivir-include-all-hospitalized>

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-adressed_en-2.pdf

⁸ http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0738d613-1cd6-4ff1-ae77-04f1e1d5064b&t=
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125276s127,125472s0401bl.pdf

⁹ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06273>

¹⁰ <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=b02fda13-a21f-463a-be78-229dfd1e66b7&CIPermGUID=1BAE708F-4536-417A-A119-5277B95B8260>

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-adressed_en-2.pdf

¹² Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. FDA; 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2b/>

¹³ <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

в 1,3% — остановка сердца и дыхания, в 1,3% — фибрилляция желудочков. Реже отмечали тошноту, рвоту, пирексию и местные реакции гиперчувствительности, связанные с введением препарата. При применении ремдесивира 75% всех НР были квалифицированы как серьезные. Причинами возникновения НР со стороны печени, почек, а также сердечно-сосудистой системы могли быть клиническое ухудшение, вызванное особенностями течения COVID-19, либо прием ремдесивира в комбинации с другими лекарственными препаратами, ассоциированными с неблагоприятным воздействием на эти органы. Реакции гиперчувствительности, в том числе реакции в месте инъекции, во всех случаях имели благоприятный исход.

Сведения о НР, связанных с применением тоцилизумаба, фиксируются в Vigibase с 2005 г. В период с 2005 по 2020 год было получено 49 208 сообщений о таких НР. Наиболее часто сообщалось о неэффективности препарата (17,1%), а также о развитии на фоне его использования ревматоидного артрита (7,4%) и артралгии (7,0%). Реже применение препарата сопровождалось болью (6,5%),

усталостью (4,6%), пневмонией (4,2%), головной болью (4,2%), сыпью (4,2%), отеком суставов (4,1%), назофарингитом (4,0%). Также были отмечены неспецифические реакции, такие как недомогание, тошнота, головокружение и повышение веса. 56,8% НР при применении тоцилизумаба были оценены как серьезные.

Таким образом, ремдесивир и тоцилизумаб, применяемые в настоящее время в терапии COVID-19, способствуют уменьшению клинических проявлений и улучшению состояния пациентов, в том числе с тяжелой формой заболевания. Однако имеющихся результатов КИ недостаточно для окончательного анализа отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ремдесивира и тоцилизумаба для лечения COVID-19. Необходимо продолжение изучения безопасности препаратов с увеличением количества участников общей популяции исследования, а также проведение клинических исследований в особых популяциях пациентов для предотвращения развития ранее идентифицированных НР и выявления дополнительных рисков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
- Favalli EG, Caporali R. GM-CSF in the treatment of COVID-19: a new conductor in the pathogenesis of cytokine storm? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e448–e449. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30185-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30185-5)
- Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: a critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):641–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.018>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383:10.1056/NEJMc2022236#sa5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2022236>
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30122-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30122-9)
- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proof-reading exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2):e00221–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, Gupta A. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs Context*. 2020;9:2020-4-14. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-14>
- Bimonte S, Crispo A, Amore A, Celentano E, Cuomo A, Cascella M. Potential antiviral drugs for SARS-Cov-2 treatment: preclinical findings and ongoing clinical research. *In Vivo*. 2020;34(3 Suppl):1597–602. <https://doi.org/10.21873/invivo.11949>
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Таубэ А. А., Казаков А. С., Дармостукова М. А.,
Вельц Н. Ю., Шубникова Е. В., Аляутдин Р. Н.



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.ppressa-rf.ru) — Т57940

