

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

Том 8, № 4

Volume 8, No. 4

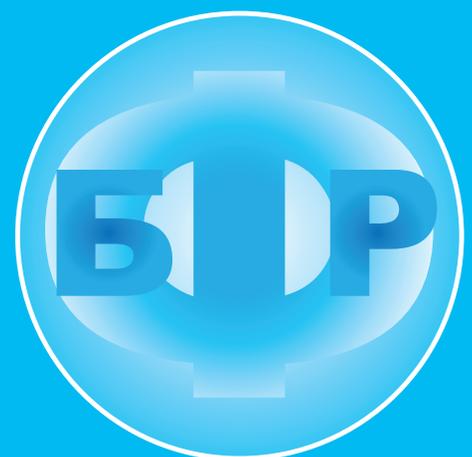
2020

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)
Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, 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 Кенсариневич, 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)
Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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

Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты
О. А. Демидова, В. В. Архипов, М. В. Журавлева,
Т. В. Александрова, А. А. Александров

Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств
О. Д. Остроумова, М. С. Черняева, А. И. Кочетков,
Д. И. Бахтеева, С. Н. Иванов, Д. А. Сычев

Экспертная оценка документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье
И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц

Влияние транспортеров органических анионов на развитие нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств
О. В. Муслимова, В. А. Евтеев, И. А. Мазеркина

Нежелательные явления в полости рта, ассоциированные с приемом низких доз метотрексата
Н. В. Изможерова, А. А. Попов, Е. Ф. Гайсина,
М. Н. Добринская, В. М. Бахтин, М. К. Шатунова,
А. М. Захватюшина

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мониторинг безопасности лекарственных средств – международная информация

Научно-практическая конференция «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (RegLek 2020)

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 «БЕАН»: 603003, Нижний Новгород,

ул. Баррикад, д. 1, корп. 5

Подписано в печать: 15.12.2020

CONTENTS

REVIEWS

165 **Safety of Herbal Medicines: Clinical and Pharmacological Aspects**
O. A. Demidova, V. V. Arkhipov,
M. V. Zhuravleva, T. V. Alexandrova,
A. A. Alexandrov

178 **Atrial Fibrillation Associated with Anticancer Drugs**
O. D. Ostroumova, M. S. Chernyaeva,
A. I. Kochetkov, D. I. Bakhteeva, S. N. Ivanov,
D. A. Sychev

191 **Expert Evaluation of Pharmacovigilance System Documents Included in the Registration Dossier**
I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts

198 **Effect of Organic Anion Transporters on the Development of Nephrotoxicity in the Context of NSAIDs Use**
O. V. Muslimova, V. A. Evteev, I. A. Mazerkina

205 **Adverse Oral Reactions Associated with Low Doses of Methotrexate**
N. V. Izmozherova, A. A. Popov, E. F. Gaysina,
M. N. Dobrinskaya, V. M. Bakhtin,
M. K. Shatunova, A. M. Zakhvatoshina

RELEVANT INFORMATION

211 **Drug Safety Monitoring—International Information**

214 **Applied Research Conference “Current Approaches to Evaluation of Medicinal Products” (RegLek 2020)**

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 codes are provided in the catalogue “Pressa Rossii”—T57940, in the Rospechat agency’s catalogue “Izdaniya organov NTI”, and in the catalogue of Ural-Press agency—57940. Print run: 100 copies. Free price.

Publisher “NEICON ISP” LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office “BEAN”: 1/5 Barricad St., Nizhny Novgorod 603003

Passed for printing: December 15, 2020

Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты

О. А. Демидова, *В. В. Архипов, М. В. Журавлева, Т. В. Александрова, А. А. Александров

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

Резюме. Лекарственные растительные препараты широко представлены в общем ассортименте российского рынка лекарственных средств. Сложный комплекс биологически активных веществ, содержащихся в таких препаратах, определяет не только их терапевтическую эффективность, но и может стать причиной возникновения нежелательных реакций. Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях, причинах и особенностях их возникновения при применении лекарственных растительных препаратов. Показано, что гепатотоксическое и нефротоксическое действие биологически активных веществ таких препаратов требуют особого внимания, поскольку нарушения со стороны печени и почек могут сопровождаться развитием состояний, угрожающих жизни. Подробно рассмотрены нежелательные реакции со стороны печени, в том числе синдром синусоидальной обструкции, вызываемые токсичными биологически активными веществами из группы пирролизидиновых алкалоидов. Систематизированы данные о лекарственных препаратах растительного происхождения и токсичных биологически активных веществах, вызывающих острые и хронические формы повреждения почек. Проанализированы возможные клинически значимые взаимодействия, возникающие при совместном применении лекарственных растительных препаратов с другими лекарственными средствами вследствие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Для повышения безопасности фармакотерапии необходимо продолжение исследований по сбору, систематизации и анализу информации о нежелательных реакциях, возникающих при применении лекарственных растительных препаратов в виде монотерапии и в сочетании с другими лекарственными препаратами.

Ключевые слова: лекарственный растительный препарат; нежелательные реакции; безопасность применения; пирролизидиновые алкалоиды; аристолохиевые кислоты; токсичность; лекарственные взаимодействия

Для цитирования: Демидова ОА, Архипов ВВ, Журавлева МВ, Александрова ТВ, Александров АА. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):165–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177>

***Контактное лицо:** Архипов Владимир Владимирович; arkhipov@expmed.ru

Safety of Herbal Medicines: Clinical and Pharmacological Aspects

O. A. Demidova, *V. V. Arkhipov, M. V. Zhuravleva, T. V. Alexandrova, A. A. Alexandrov

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

Abstract. Herbal medicines make up a large part of all medicinal products in the Russian market. Complex combinations of biologically active substances that are used as components in herbal medicines not only determine their therapeutic efficacy, but can also cause adverse reactions. The aim of this review was to analyse data on adverse effects of herbal medicines, and reasons and mechanisms behind their development. Special attention should be given to hepatotoxic and nephrotoxic effects of biologically active substances that are used as components in herbal medicines, because liver and kidney failure may lead to life-threatening conditions. The paper addresses hepatic adverse effects, including sinusoidal obstruction syndrome, caused by toxic biologically active substances of the pyrrolizidine alkaloids group. The paper summarises data on herbal medicines and toxic biologically active substances causing acute kidney injury and chronic kidney disease. It analyses potential clinically significant interactions that may occur during co-use of herbal and other types of medicines due to their pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. Further research involving collection, systematisation, and analysis of adverse effects of herbal medicines used alone or in combination with other medicinal products is needed to improve the safety of pharmacotherapy.

Key words: herbal medicine; adverse reactions; safe use; pyrrolizidine alkaloids; aristolochic acids; toxicity; drug interactions

For citation: Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, Alexandrova TV, Alexandrov AA. Safety of herbal medicines: clinical and pharmacological aspects. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):165–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177>

***Corresponding author:** Vladimir V. Arkhipov; arkhipov@expmed.ru

Применение лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в медицине обусловлено в первую очередь их высокой биологической активностью и комплексным воздействием на организм человека. ЛРП назначают для лечения и профилактики заболеваний различной этиологии, в периоды ремиссии, в комплексе лечебно-реабилитационных

мероприятий, а также в качестве средств для повышения адаптационных резервов здорового организма [1].

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» к ЛРП относят монокомпонентные или многокомпонентные (сборы)

препараты, произведенные или изготовленные из одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) и реализуемые в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке. В Российской Федерации на ЛРП приходится 25% от общего количества зарегистрированных лекарственных средств (ЛС) [2]. В странах Евросоюза ЛРП составляют 10% общего объема рынка ЛС, а в Японии и странах Юго-Восточной Азии — около 40% [3]. По прогнозам компании BVC Research & Consulting, мировой рынок ЛРП будет ежегодно увеличиваться на 6,6% и к 2020 г. его объем составит 35,4 млрд долларов [4].

В клинической практике в России используют ЛРП, прошедшие государственную регистрацию и включенные в Государственный реестр ЛС. Популярность препаратов этой группы в современной клинической практике обусловлена несколькими факторами: высокой эффективностью, широким спектром терапевтического действия, небольшим количеством противопоказаний, сравнительно низкой токсичностью и минимумом нежелательных реакций (НР), возможностью длительного применения, а также доступной ценой по сравнению с синтетическими ЛС и безрецептурным отпуском большинства ЛРП. Фитотерапию можно применять для лечения пациентов пожилого возраста и детей, в периоды беременности и лактации. Преимуществом ЛРП также является широкий ассортимент лекарственных форм как для внутреннего, так и для наружного применения [1].

Оценку безопасности фармакотерапии ЛРП проводят с помощью исследований по изучению острой, подострой и хронической токсичности на различных видах лабораторных животных. Изучают также возможные мутагенные, аллергизирующие, иммунотоксические свойства, канцерогенность, репродуктивную и онтогенетическую токсичность препаратов¹.

Достоверная информация о безопасности ЛРП может быть получена только из всей совокупности имеющихся клинических данных (рандомизированные клинические исследования, пострегистрационные исследования, отчеты о случаях и схемы спонтанной отчетности), которые сгруппированы в систематических обзорах [5].

Цель работы — анализ информации о нежелательных реакциях, причинах и особенностях их возникновения при применении лекарственных растительных препаратов.

Общая характеристика нежелательных реакций при применении лекарственных растительных препаратов

Применение большинства ЛРП считается относительно безопасным, однако сложный комплекс биологически активных веществ (БАВ),

содержащихся в ЛРС, определяет не только терапевтическую эффективность препаратов, но и может стать причиной возникновения НР. Необходимо также учитывать возможный риск развития НР в результате взаимодействия БАВ ЛРП с синтетическими лекарственными препаратами (ЛП) при их совместном применении [6]. К другим причинам, приводящим к развитию НР при применении ЛРП, относят нарушения режима дозирования, длительности приема, возможную токсичность ЛРС и его загрязненность чужеродными потенциально токсичными веществами (пестицидами, токсичными металлами) [7].

НР, возникающие при применении ЛРП, относят к двум типам: реакции типа А, дозозависимые, фармакологически предсказуемые, и реакции типа В, которые развиваются медленно, не связаны с дозой и могут иметь тяжелые последствия [8].

Анализ научных публикаций показал, что при использовании ЛРП были отмечены случаи развития несерьезных и серьезных НР [9, 10]. Данные о клинических исследованиях безопасности применения ЛРП немногочисленны. Большинство НР выявляются методом спонтанных сообщений и при проведении пострегистрационных исследований [5].

В ходе анализа 50 систематических обзоров клинических случаев и исследований, проведенного P. Posadzki с соавт. с целью изучения НР при применении ЛРП, с минимальным риском методологических ошибок было выявлено 50 ЛР, при применении которых были отмечены НР разной степени тяжести. Из них 19 ЛР вызывали серьезные НР, например гепатит — алоэ вера (*Aloe vera* L., сем. *Asphodelaceae*) и сенна (*Senna* Mill., сем. *Fabaceae*), поражение печени — одуванчик обыкновенный (*Taraxacum officinale* L., сем. *Asteraceae*), омела белая (*Viscum album* L., сем. *Viscaceae*), сенна (*Senna* Mill.), рабдомиолиз и почечную недостаточность — мята перечная (*Mentha piperita* L., сем. *Lamiaceae*), поражение почек — каштан конский (*Aesculus hippocastanum* L., сем. *Sapindaceae*), гиперкалиемию — омела белая (*V. album* L.), острое психотическое расстройство — красавка обыкновенная (*Atropa belladonna* L., сем. *Solanaceae*), цирроз печени и печеночную недостаточность — перец опьяняющий, или кава-кава (*Piper methysticum* G. Forst., сем. *Piperaceae*), перфорацию желудочно-кишечного тракта — сенна (*Senna* Mill.) [9]. При применении 31 ЛР были отмечены несерьезные НР: аллергические реакции, головная боль, головокружения, тошнота, рвота, потеря аппетита, сонливость, нарушения сна, мышечная слабость. НР наблюдали, например, при использовании таких широко известных ЛР, как зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L., сем. *Hypericaceae*), гинкго двулопастный

¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

(*Ginkgo biloba* L., сем. *Ginkgoaceae*), календула лекарственная (*Calendula officinalis* L., сем. *Asteraceae*), эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* L., сем. *Asteraceae*), валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L., сем. *Valerianaceae*), шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L., сем. *Lamiaceae*), Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L. сем. *Lamiaceae*), розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis* L., сем. *Lamiaceae*), куркума длинная (*Curcuma longa* L., сем. *Zingiberaceae*) [9].

В другом систематическом обзоре результатов исследований возникновения НР при применении ЛРП оценка причинно-следственных связей показала, что НР встречаются относительно редко. Они были выявлены для 39 ЛР из 66, и наибольшее число сообщений о НР было зарегистрировано для солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L., сем. *Fabaceae*) — 12,2% от общего количества случаев. Наиболее частыми НР при применении препаратов солодки являлись гипокалиемия и артериальная гипертензия. Это обусловлено минералкортикоидной активностью, прежде всего глицирризиновой кислоты и ее производных, которые ингибируют фермент 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназу в почках, что приводит к уменьшению превращения кортизола в кортизон [10].

В настоящее время накоплен большой экспериментальный и клинический материал, характеризующий токсические эффекты некоторых БАВ ЛР [11–13]. В связи с этим при оценке риска применения ЛРП необходимо учитывать возможность развития НР, обусловленных содержанием в составе ЛРП токсичных БАВ, особенно для пациентов групп риска — это лица пожилого возраста, дети, беременные женщины, пациенты с аллергией, повышенной чувствительностью и с сопутствующими заболеваниями в анамнезе.

Гепатотоксическое действие лекарственных растительных препаратов

ЛРП могут вызывать различные клинико-морфологические типы повреждений печени, включая состояния, угрожающие жизни. При применении ЛРП были отмечены как бессимптомное повышение уровней печеночных трансаминаз, так и острый и хронический гепатиты, цирроз печени, острый и хронический холангиты, макро- и микровезикулярный стеатоз, сосудистые поражения [14–16].

Данные систематического обзора, выполненного в Коре и включающего результаты 9 проспективных и 22 ретроспективных исследований, показали, что 1874 из 7511 выявленных случаев лекарственного поражения печени были обусловлены приемом ЛРП. Нарушения со стороны печени на фоне применения ЛРП в 78,8% случаев были

представлены гепатоцеллюлярным типом поражения, тогда как при применении синтетических ЛС этот тип встречался лишь в 56,7% случаев (уровень статистической значимости $p < 0,01$) [17].

При изучении этиологии лекарственного поражения печени в ходе ретроспективного исследования, проведенного в Китае, было проанализировано 25 927 случаев из 308 медицинских центров. В результате было установлено, что ЛРП являлись более частой причиной развития этих нарушений, чем синтетические ЛС (26,81%) [18].

Выявить гепатотоксичность ЛР и препаратов на их основе, а также идентифицировать токсический компонент в многокомпонентных ЛРП довольно сложно [19, 20]. Кроме того, существуют специфические риски, способствующие гепатотоксичности ЛРП: неправильная идентификация ЛР, загрязненность ЛРС токсичными соединениями, нарушение условий его хранения, неправильная маркировка конечного продукта [21]. Трудности в изучении токсических свойств ЛРП также связаны с различным содержанием БАВ в ЛР, которое может зависеть от места произрастания (тип почвы, климатические и погодные условия), условий сбора и хранения ЛРС [22].

Сведения о гепатотоксичности ЛРП в основном можно получить из публикаций об отдельных клинических случаях, сериях случаев, информации баз данных о НР, а также специализированных проспективных реестров, например американской Сети по изучению лекарственного поражения печени США (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN) и испанского Реестра пациентов с лекарственным поражением печени (Spanish DILI Registry) [23].

Самый высокий уровень доказательств гепатотоксичности (уровень А) характерен для ЛР, содержащие пирролизидиновые алкалоиды (ПА) (табл. 1).

ЛР, содержащие ПА, широко распространены в семействах бурачниковых и астровых. В некоторых европейских странах (Германия, Австрия, Польша), а также в Китае в последние 10 лет проводились исследования по определению содержания ПА в ЛРС и ЛРП [13, 26, 27]. Например, суммарное содержание токсичных ПА (сенкиркин и сенеционин) в листьях мать-и-мачехи обыкновенной (*Tussilago farfara* L., сем. *Asteraceae*), хорошо известного и официально разрешенного к применению на территории Российской Федерации вида ЛРС, по данным нескольких исследований, колебалось в широких пределах — от 0,06 до 1,04 мкг/г в пересчете на абсолютно сухое сырье [26].

Следует отметить, что ПА проявляют четкую дозозависимую гепатотоксичность, а основным типом повреждения печени является синдром синусоидальной обструкции, ранее называемый вено-окклюзионной болезнью, при котором

Таблица 1. Некоторые лекарственные растения, содержащие пирролизидиновые алкалоиды и оказывающие гепатотоксическое действие [24, 25]

Table 1. Some medicinal plants that contain pyrrolisidine alkaloids and have a hepatotoxic effect [24, 25]

Название лекарственного растения	Семейство	Тип повреждения печени
Алкана красильная (<i>Alkanna tinctoria</i> (L.) Tausch)	Бурачниковые <i>Boraginaceae</i>	Развитие синдрома синусоидальной обструкции, центролобулярного некроза, острой и хронической печеночной недостаточности, фиброза и цирроза печени
Бурачник лекарственный (<i>Borago officinalis</i> L.)		
Воловик лекарственный (<i>Anchusa officinale</i> L.)		
Гелиотроп древовидный (<i>Heliotropum arborescens</i> L.)		
Окопник лекарственный (<i>Symphytum officinale</i> L.)		
Крестовник, 6 видов (<i>Senecio</i> L.)	Астровые <i>Asteraceae</i>	
Мать-и-мачеха обыкновенная (<i>Tussilago farfara</i> L.)		

повреждаются преимущественно печеночные синусоидальные клетки. Синдром синусоидальной обструкции может привести к некрозу паренхимы, а в некоторых случаях — к развитию фиброза и даже цирроза печени. По данным на 2004 г., ПА явились причиной более 8000 случаев развития синдрома синусоидальной обструкции во всем мире, и в целом были одной из основных причин возникновения этого синдрома [28]. Непродолжительное воздействие высоких доз ПА (более 1 мкг/сут)² может вызвать острый синдром синусоидальной обструкции, а при длительном воздействии ПА может развиваться хроническое повреждение печени [28–30].

Гепатотоксическое действие проявляют прежде всего 1,2-ненасыщенные ПА, которые метаболизируются в печени с образованием дегидропирролизидинов и дегидроретронецина. Эти реакционно-способные метаболиты могут связывать белки с образованием пиролл-белковых аддуктов, комплексов, которые вызывают повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также хромосомные и генные мутации. Основной мишенью метаболитов ПА являются синусоидальные клетки печени. Их набухание и повреждение под действием токсичных метаболитов препятствует синусоидальному кровотоку, вызывает кровоизлияние и в конечном итоге приводит к синусоидальной обструкции. Главную роль в мутагенности этих соединений играет активация метаболизма ПА печеночными цитохромами P450 (CYP450) [31].

Для контроля безопасности применения ЛРП, содержащих ПА, и предупреждения развития синдрома синусоидальной обструкции необходима разработка специфических методов количественного определения ПА в крови. J. Ruan с соавт. разработали новый специфический высокочувствительный аналитический метод с использованием ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (UHPLC/MS) для количественной оценки пиррол-белковых

аддуктов в крови пациентов и показали, что наличие этих комплексов может служить специфическим биомаркером токсического воздействия ПА на организм человека [32, 33].

ПА в ЛРП встречаются в виде свободных оснований и N-оксидов, которые восстанавливаются до свободных оснований в желудочно-кишечном тракте. В исследовании, проведенном M. Yang с соавт., была доказана гепатотоксичность N-оксидов ПА, которые также вызывают синдром синусоидальной обструкции печени. Кроме того, эти соединения имеют более высокую растворимость в воде, чем ПА. Поэтому риск повреждения печени при приеме жидких лекарственных форм ЛРП, одновременно содержащих оба вида соединений ПА, возрастает [34].

Комитет по растительным лекарственным средствам (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2014 г. опубликовал заявление, в котором было рекомендовано снизить действующий предел потребления ПА 1,0 мкг/сут до уровня 0,35 мкг/сут и ограничить максимальную длительность приема препаратов, содержащих ПА, 14 сутками³. Основной подход к управлению рисками, связанными с присутствием токсичных ПА в ЛРП, должен быть направлен на обеспечение снижения содержания этих соединений. Поэтому необходимо контролировать содержание токсичных ПА как в исходном ЛРС, так и в ЛРП. Принимая во внимание возникающие у производителей трудности с осуществлением мер по снижению содержания ПА в ЛРП (необходимость обеспечения контроля содержания ПА в исходном ЛРС и процедур аналитического тестирования с целью достижения уровня ПА в соответствии с согласованным ограничением, что требует специального технологического оснащения), HMPC EMA установил переходный период, указанные нормы предела суточного потребления ПА должны вступить в силу 31 мая 2021 г.

² Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs). EMA/HMPC/893108/2011. EMA; 2014.

³ Там же.

Таблица 2. Некоторые лекарственные растения, оказывающие гепатотоксическое действие [9, 35]

Table 2. Some hepatotoxic medicinal plants [9, 35]

Название лекарственного растения	Семейство	Тип повреждения печени
Чистотел большой (<i>Chelidonium majus</i> L.)	Маковые <i>Papaveraceae</i>	Хронический гепатит, холангит, острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит
Перец опьяняющий (кава-кава) (<i>Piper methysticum</i> G. Forst.)	Перечные <i>Piperaceae</i>	Острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит, острая печеночная недостаточность, хронический гепатит
Дубровник обыкновенный (<i>Teucrium chamaedrys</i> L.)	Яснотковые <i>Lamiaceae</i>	Острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит, острая печеночная недостаточность
Омела белая (<i>Viscum album</i> L.)	Омеловые <i>Viscaceae</i>	Острый и хронический гепатит
Шлемник бокоцветный (<i>Scutellaria lateriflora</i> L.)	Яснотковые <i>Lamiaceae</i>	Острый и хронический гепатит
Сенна александрийская (<i>Senna alexandrina</i> Mill.)	Бобовые <i>Fabaceae</i>	Острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит

Гепатотоксичность ЛРП может быть связана с содержанием в ЛРС других групп БАВ. Потенциально гепатотоксичными считают дубровник обыкновенный (*Teucrium chamaedrys* L.), чистотел большой (*Chelidonium majus* L.), перец опьяняющий, или кавы-кава (*P. methysticum* G. Forst.). Достаточный уровень доказательств гепатотоксичности имеется для омелы белой (*V. album* L.), сенны александрийской (*Senna alexandrina* Mill.), шлемника бокоцветного (*Scutellaria lateriflora* L.) (табл. 2).

Повреждение печени ассоциируют с различными группами БАВ этих ЛР. По данным литературы, основными гепатотоксичными БАВ чистотела большого (*Ch. majus* L.) являются изохинолиновые алкалоиды (сангвинарин, коптисин и хелеритрин) [36, 37]. Гепатотоксическое действие препаратов перца опьяняющего (*P. methysticum* G. Forst.) связывают с угнетением кавалактонами активности цитохрома P450, уменьшением содержания глутатиона в печени и угнетением активности циклооксигеназы [38]. Развитие гепатита при применении препаратов дубровника обыкновенного (*T. chamaedrys* L.) происходит под влиянием гепатотоксичных дитерпенов ряда неоклеродана, таких как теукрин, биоактивация которых изоферментами цитохрома P450 приводит к образованию реакционно-способных метаболитов [39, 40].

Сообщалось о повреждениях печени, связанных с приемом корневищ с корнями валерианы лекарственной (*V. officinalis* L.). У пациентов, принимавших ЛРП, содержащие валериану, были описаны случаи развития острого гепатита [41, 42]. Повышенный риск гепатотоксичности при применении валерианы показан в исследовании методом случай-контроль (отношение шансов 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98–27,3) [43].

Данные научной литературы, касающиеся гепатотоксического действия валерианы лекарственной, немногочисленны, но наблюдаемый риск свидетельствует о необходимости дальнейших исследований безопасности этого ЛР.

Одним из биомаркеров поражения печени, вызванного ЛРП, является оксид азота (NO). Y. Wu с соавт. был разработан ратиометрический оптико-акустический нанозонд на основе конъюгированного полимера для оценки *in vivo* повреждений печени в результате применения ЛРП путем обнаружения NO в печени. ЛРП в печени подвергаются ферментативной биотрансформации, в процессе которой генерируются активные формы кислорода и активные формы азота, в том числе NO. Эти соединения могут вызвать развитие внутрипеченочного оксидативного/нитрозативного стресса, который способствует инициации и прогрессированию повреждения печени. Установлено, что визуализация с помощью мультиспектральной оптико-акустической томографической системы позволяет обнаружить повышение уровня NO в печени и точно определить локализацию повреждения [44].

Нарушения со стороны печени, вызванные применением ЛРП, как правило, развиваются медленно, с проявлением клинических симптомов в период от 1 недели до 1 месяца (в отдельных случаях — даже до 6,5 месяцев), а для таких ЛР, как кавы-кава (*P. methysticum* G. Forst.), латентный период может составлять от 1 недели до двух лет [45–47]. При применении ЛРП, в состав которых входят ЛР с потенциальным гепатотоксическим действием, необходимо обязательно проводить динамический клинико-лабораторный контроль уровней в крови печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и щелочной фосфатазы [35].

Нефротоксическое действие лекарственных растительных препаратов

В результате воздействия БАВ ЛРП на почки могут развиваться острый и хронический интерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз, почечный некроз, нефролитиаз и злокачественные новообразования. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, а также у находящихся на диализе и реципиентов почечного трансплантата риск применения ЛРП может превышать потенциальную пользу, ожидаемую от терапии [48]. Частота и распространенность нефропатии, вызванная применением ЛРП, неизвестна [49].

В 1991 г. в Бельгии появились сообщения о случаях нефропатии у женщин, длительно принимавших китайские фитопрепараты для снижения веса. У пациенток наблюдался быстро прогрессирующий интерстициальный фиброз почек, и в половине случаев потребовались проведение гемодиализа или трансплантация почки. Впоследствии у некоторых пациенток развилась уротелиальная опухоль верхних отделов мочевого тракта [50]. Позднее аналогичные случаи, связанные с применением китайских трав, были зарегистрированы в разных странах [50, 51]. Установлено, что причиной повреждающего действия на почки были токсичные аристолохиевые кислоты (АК), содержащиеся в экстракте кирказона фанчи (*Aristolochia fangchi* L., сем. *Aristolochiaceae*). Результаты проведенных исследований подтвердили, что ЛР, содержащие АК, оказывают нефротоксическое, мутагенное и канцерогенное виды действия. Вызываемое АК повреждение почек получило название аристолохиевая нефропатия (нефропатия, вызванная аристолохиевой кислотой). Основным фактором, определяющим тяжесть повреждения почек, являлось количество АК в ЛРП [50, 52]. Применение ЛРП, содержащих АК, запрещено в большинстве стран мира, однако случаи аристолохиевой нефропатии регулярно регистрируются в различных странах [51].

Патогенез развития интерстициального фиброза почек, индуцированного длительным приемом АК, изучается и в настоящее время. Непосредственное токсическое воздействие АК на клетки проксимальных почечных канальцев сопровождается формированием АК-ДНК-аддуктов, уменьшением экспрессии мегалина и стойким ингибированием эндцитоза. Образуя аддукты, АК разрушают ДНК, что приводит к мутации и потере функции в гене-супрессоре опухоли *TP53* (подавляет опухолевую трансформацию клеток) и в онкогенах *FGFR3* и *H-RAS*. В результате этого возможно развитие интерстициального нефрита, почечной недостаточности и злокачественных

новообразований мочевыделительной системы. ДНК-аддукты сохраняются в коре почек в течение длительного времени и могут служить биомаркерами воздействия АК [53].

При дальнейшем изучении патогенеза развития нефропатии было высказано предположение, что АК помимо влияния на ДНК могут модифицировать цитоплазматическую РНК. Е.М.К. Leung с соавт. впервые описали, что под действием АК как *in vitro*, так и *in vivo* образуются РНК-аддукты. Было обнаружено, что АК модифицируют гуанозин в большей степени, чем аденозин. Это позволило предположить, что основной мишенью для АК является гуанозин, и аддукты гуанозина усиливают нефротоксичность и канцерогенность индуцированной АК [54].

В 2012 г. Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) классифицировало АК как канцероген для человека (группа 1), оказывающий генотоксическое действие⁴.

В Китае до настоящего времени разрешены к применению ЛРП, содержащие АК. В Государственную фармакопею Китая включены три вида ЛРС с низким содержанием АК: *Radix Aristolochiae fangchi*, *Herba Aristolochiae* и *Herba Asari*. В частных фармакопейных статьях на эти виды ЛРС отмечено, что необходимо соблюдать осторожность при их назначении детям и пожилым пациентам, а беременным женщинам и пациентам с заболеваниями почек они противопоказаны⁵. Несмотря на то, что эти виды имеют низкое содержание АК, безопасность их применения остается спорной. Для контроля токсичности ЛРП, содержащих АК, необходимо дальнейшее изучение содержания АК в сырье и определение его токсичных доз.

Помимо АК прямым нефротоксическим действием обладают некоторые флавоноиды. Y.-Y. Li с соавт. изучали токсикологические эффекты пяти бифлавоноидов из экстракта листьев гинкго двулопастного (*G. biloba* L.) *in vitro* и *in vivo*. При исследовании на цитотоксичность *in vitro* было показано, что все пять бифлавоноидов дозозависимо снижали жизнеспособность эпителиальных клеток почечных канальцев человека. В экспериментах *in vivo* бифлавоноиды вызывали острое повреждение почек, а основные патологические поражения были преимущественно в почечных канальцах, клубочках и интерстиции. Таким образом, результаты, полученные как *in vitro* так и *in vivo*, свидетельствуют о потенциальной нефротоксичности бифлавоноидов гинкго двулопастного [55].

Потенциальную опасность представляет ряд ЛР, повреждающее действие на почки которых

⁴ IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. List of Classifications. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>

⁵ Pharmacopoeia of The People's Republic of China. Vol. I. Chinese Pharmacopoeia Commission; 2015.

связано с токсичными веществами различных групп: ледол в побегах багульника болотного (*Ledum palustre* L., сем. *Ericaceae*), берберин в плодах барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L., сем. *Berberidaceae*), протоанемонин в траве прострела обыкновенного (*Pulsatilla vulgaris* Mill., сем. *Ranunculaceae*). Сборы ЛР могут содержать несколько потенциально токсичных компонентов. Например, побеги багульника болотного (ледол) и листья мать-и-мачехи (ПА) входят в состав отхаркивающего сбора. Опасность применения сборов связана с тем, что токсичные вещества, содержащиеся в ЛРС, могут накапливаться в организме, а их токсический эффект может развиваться медленно. Очевидно, что для повышения безопасности применения ЛРП нужно контролировать содержание в них токсичных БАВ [24].

Применение некоторых ЛРП, влияющих на гомеостаз организма человека, также может стать причиной поражения почек. Известно, что препараты солодки голой (*G. glabra* L.) вызывают синдром первичного гиперальдостеронизма (гипернатриемия, гипокалиемия, сопровождающиеся гипертензией и отеками) [10]. В научной литературе имеются описания случаев, когда тяжелая гипокалиемия на фоне длительного приема препаратов солодки приводила к развитию рабдомиолиза и острому повреждению почек [56, 57]. После прекращения приема ЛРП и проведения симптоматической терапии состояние нормализовалось в течение 2 недель [57].

В научной литературе описан клинический случай развития хронического токсического тубулоинтерстициального нефрита при длительном применении отваров и настоев репешка обыкновенного (*Agrimonia eupatoria* L., сем. *Rosaceae*). Нефротоксическое действие репешка обыкновенного связывали с активностью содержащихся в нем в большом количестве гликозидов кумарина и их производных. Морфологическое исследование почечных тканей при этом позволило выявить признаки тубулопатии с резко выраженной гидрорической дистрофией эпителия почечных канальцев вплоть до вакуолизации, слабым диффузным и мелкоочаговым фиброзом интерстиция [58].

Клинически значимые лекарственные взаимодействия, возникающие при совместном применении ЛС, могут быть еще одним фактором риска развития нефротоксичности. Наблюдались отдельные случаи поражения почек у пациентов, получавших иммунодепрессанты (такролимус, азатиоприн и циклоспорин) в сочетании с такими ЛРП, как экстракты куркумы длинной (*C. longa* L.), болдо (*Peumus boldus* Molina) и настой ромашки лекарственной (*Matricaria chamomilla* L., сем. *Asteraceae*) [59–61]. Индуцированное циклоспорином поражение почек было описано

у реципиентов органов и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Циклоспорин вступал в реакцию с белками семейства иммунофилинов, ингибируя опосредованную кальциевыми ионами активацию Т-лимфоцитов. Повышение уровня кальциевых ионов в плазме у пациентов индуцировало вазоконстрикцию и высвобождение эндотелина-1 (мощного вазоконстриктора), снижало выработку NO и увеличивало экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ [62]. БАВ куркумы, ромашки, помело, имбиря, кориандра и других специй ингибировали изофермент CYP3A4 и P-гликопротеин, тем самым снижая элиминацию циклоспорина и других иммунодепрессантов. Это способствовало увеличению концентрации препаратов в плазме крови и повышению их нефротоксичности [61, 63, 64].

Главным фактором безопасного применения ЛРП является строгое соблюдение режима дозирования и длительности их применения. При использовании ЛРП, в состав которых входят ЛР с потенциальным нефротоксическим действием, необходимо обязательно проводить мониторинг клинико-лабораторных показателей (уровни креатинина, мочевой кислоты, азота мочевины в крови). Пациентам с заболеваниями почек применение таких ЛРП не рекомендуется.

Потенциальный риск совместного применения растительных и синтетических лекарственных препаратов

В клинической практике врач часто назначает пациенту несколько ЛС, что обусловлено наличием коморбидных заболеваний, а также недостаточной эффективностью монотерапии. ЛРП нередко принимают совместно с синтетическими ЛП различных фармакологических групп, в результате чего эффективность и безопасность фармакотерапии может изменяться. Повышение риска развития НР возможно в результате фармакокинетических и/или фармакодинамических взаимодействий с участием специфических транспортеров (P-гликопротеин) и ферментов системы цитохрома P450. Кроме того, в настоящее время все более очевидной становится роль переносчиков органических анионов и катионов, а также прегнанового X-рецептора [65, 66].

Фармакокинетические взаимодействия могут происходить на уровне всасывания, распределения, биотрансформации и выведения ЛС, в то время как фармакодинамические включают синергические или антагонистические фармакологические эффекты [67, 68]. Основное место занимает фармакокинетическое взаимодействие, включающее влияние БАВ ЛРП на систему цитохрома P450, участвующего в метаболизме практически всех ЛС, которое осуществляется по двум

Таблица 3. Лекарственные растения, биологически активные вещества которых являются ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома P450 (по данным Е.В. Ших с соавт. [6])

Table 3. Medicinal plants that contain biologically active substances which inhibit or induce cytochrome P450 isoenzymes (according to E.V. Shikh et al. [6])

Название лекарственного растения	Ингибируемые изоферменты цитохрома P450	Название лекарственного растения	Индукцируемые изоферменты цитохрома P450
Бузина черная (<i>Sambucus nigra</i> L.)	CYP3A4	Дягиль лекарственный (<i>Angelica officinalis</i> Moench.)	CYP2D6, CYP3A4
Дудник даурский (<i>Angelica daurica</i> (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f.), Дудник китайский (<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels)	CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19	Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	CYP3A4, CYP2E1, CYP1A2 (у женщин)
Расторопша пятнистая (<i>Silybum marianum</i> L.)	CYP2C9, CYP3A4	Камелия китайская (чай) (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze)	CYP3A4 (в печени)
Ромашка аптечная (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	CYP3A4	Пуэрария лопатная (<i>Pueraria lobata</i> Willd.)	CYP1A1, CYP1A2
Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	CYP3A4	Розмарин лекарственный (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2E1, CYP3A4
Черемуха поздняя (<i>Prunus serotina</i> Ehrh.)	CYP3A4	Стахитарфета кайенская (<i>Stachytarpheta cayennensis</i> L.)	CYP2B1, CYP2B6
Чеснок посевной (<i>Allium sativum</i> L.)	CYP2E1	Хмель обыкновенный (<i>Humulus lupulus</i> L.)	CYP2B1, CYP2B6
Элеутерококк колючий (<i>Eleutherococcus senicosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim.)	CYP3A4	Шалфей лекарственный (<i>Salvia officinalis</i> L.)	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4
Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i> L.)	CYP1A2, CYP3A4 (в кишечнике)	Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i> L.)	CYP3A4 (в печени)

направлениям — индукция и ингибирование ферментов биотрансформации (табл. 3).

Взаимодействие между ЛРП и синтетическими ЛП активно изучается. ЛР-ингибиторы изоферментов системы цитохрома P450 при применении с ЛС-субстратами этих изоферментов могут повышать их концентрацию в плазме крови и, следовательно, увеличивать риск возникновения НР. ЛР, индуцирующие определенные изоферменты цитохрома P450, могут снижать концентрацию ЛС-субстратов этих ферментов при одновременном применении и уменьшать их терапевтическую эффективность.

Имеются сообщения о клинически значимых взаимодействиях, а также клинические исследования, посвященные влиянию ЛРП на фармакокинетику и фармакодинамику синтетических ЛС. С. Gorski и соавт. показали способность БАВ эхинацеи пурпурной (*E. purpurea* L.) ингибировать CYP1A2 в печени и CYP3A4 в стенке кишечника. Эти свойства могут иметь клиническое значение при совместном применении ЛРП на основе эхинацеи с ЛС-субстратами этих изоферментов (например, теофиллином, кофеином, мидазоламом, фенитоином) [69]. Эхинацея пурпурная при

применении в комбинации с этопозидом усиливала его миелосупрессивный эффект, ингибируя активность CYP3A4, что стало причиной нейтропении и тромбоцитопении [70].

Нежелательные взаимодействия наблюдались также между противоопухолевым препаратом трабектедином и БАВ рябины черноплодной (*Aronia melanocarpa* Michx.). Описан случай трабектедин-индуцированного рабдомиолиза вследствие снижения активности CYP3A4 из-за ежедневного употребления пациентом экстракта рябины черноплодной [71]. Эту НР связывают с присутствием в плодах растения соединений полифенольной природы (кверцетина и антоцианов), которые, как показано в исследованиях *in vitro*, выражено ингибируют активность CYP3A4 в печени [72].

В другом клиническом случае применение экстракта зверобоя продырявленного (*H. perforatum* L.) в сочетании с клозапином привело к значительному снижению концентрации клозапина в плазме крови (с 0,46–0,57 до 0,19 мг/л), поскольку БАВ экстракта зверобоя индуцировали ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме клозапина. После прекращения приема экстракта зверобоя концентрация клозапина в крови

восстановилась до нормальных значений в течение месяца [73].

БАВ солодки голой (*G. glabra* L.) угнетают активность *CYP3A4* и *CYP1A2*, что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов *CYP3A4* (антагонисты кальция, статины, антигистаминные ЛС) и *CYP1A2* (кофеин, теofilлин) в плазме крови [6].

В перекрестном фармакокинетическом исследовании К. Hussaarts с соавт. было изучено влияние куркумина (1200 мг 3 раза/сут), применяемого в сочетании с природным усилителем биодоступности пиперином (10 мг 3 раза/сут) и без него на фармакокинетику противоопухолевого препарата тамоксифена (20–30 мг/сут) у 17 пациенток с раком молочной железы. Показано, что при применении тамоксифена с куркумином происходит уменьшение площади под фармакокинетической кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме крови от времени (*AUC*) и снижение концентрации эндоксифена (активный метаболит тамоксифена) в плазме крови на 7,7% (95% ДИ: от –15,4 до 0,7%; $p = 0,07$), а при применении тамоксифена с куркумином и пиперином — на 12,4% (95% ДИ: от –21,9 до –1,9%; $p = 0,02$) по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Следовательно, совместное назначение куркумина (с пиперином и без него) и тамоксифена может снизить уровень эндоксифена в плазме крови ниже порога эффективности [74].

С. Muellers с соавт. изучали влияние экстракта травы зверобоя продырявленного (*H. perforatum* L.) с различным содержанием гиперфорина (одно из основных действующих веществ) на степень индукции ферментов цитохрома P450. 42 здоровых добровольца, рандомизированных в шесть параллельных групп, получали экстракты зверобоя с различным содержанием гиперфорина и препарат группы бензодиазепинов мидазолам в дозе 7,5 мг однократно. Было показано, что гиперфорин дозозависимо индуцировал активность *CYP3A4*. Так, применение гиперфорина в суточной дозе 41 мг в составе экстракта зверобоя снижало биодоступность мидазолама на 79,4%, в дозе 12 мг/сут — на 47,9%, в дозе 0,13 мг/сут — на 21,1%, а в дозе 0,06 мг/сут — только на 11%. Степень уменьшения *AUC* мидазолама при этом выраженно коррелировала с увеличением дозы гиперфорина (коэффициент корреляции $r = -0,765$, $p < 0,001$) [75].

В других работах также было показано, что клинически значимые лекарственные взаимодействия между синтетическими ЛС и препаратами на основе зверобоя продырявленного наблюдались только при применении экстрактов, содержащих гиперфорин в суточной дозе выше 3 мг [76–78]. Результаты клинических исследований свидетельствовали, что применение экстрактов зверобоя продырявленного

с низким содержанием гиперфорина совместно с алпразоломом и толбутамидом (субстрат *CYP3A4*), диоксином (субстрат Р-гликопротеина) и циклоспирином (субстрат *CYP3A4*) не влияло на фармакокинетические параметры этих препаратов [77, 78]. Таким образом, чтобы избежать возникновения клинически значимых нежелательных лекарственных взаимодействий между ЛРП зверобоя и синтетическими ЛС, необходимо ограничить суточную дозу гиперфорина.

Исследование с участием 18 здоровых добровольцев с различными генотипами *CYP2C19* показало значительное снижение концентрации омепразола в плазме крови при совместном применении с гинкго двулопастным (*G. biloba* L.) по сравнению с контрольной группой. Авторами установлено, что ЛРП на основе гинкго двулопастного вызывали гидроксилирование омепразола в зависимости от генотипа *CYP2C19* пациента и одновременно уменьшали почечный клиренс его метаболита 5-гидроксиомепразола [79].

Риск развития НР при совместном применении ЛРП и синтетических ЛС зависит от следующих факторов: возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний (особенно печени и почек), фармакологическая группа применяемых синтетических ЛС, наличие полипрагмазии (приема пациентами более одного ЛС совместно с одним или несколькими ЛРП) [80]. Наибольший риск возникновения НР, в том числе серьезных, существует при применении ЛРП с ЛС следующих фармакологических групп: пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды, иммунодепрессанты, пероральные гипогликемические средства, ингибиторы ВИЧ-протеиназы и другие противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, цитостатики, противосудорожные ЛС, антидепрессанты и нейролептики [24].

Например, при совместном применении антикоагулянта варфарина с препаратами чеснока посевного (*Allium sativum* L.), обладающими антиагрегантным действием, возможно увеличение риска возникновения кровотечений [81]. Применение препаратов гинкго двулопастного (*G. biloba* L.) в сочетании с пероральными антикоагулянтами (аценокумарол, варфарин) и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) увеличивает риск развития кровотечений, а в комбинации с тиазидовыми диуретиками способствует повышению артериального давления [82]. Одновременное применение экстракта травы зверобоя продырявленного (*H. perforatum* L.) и иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус, микофеноловая кислота) увеличивает риск отторжения трансплантата за счет снижения концентрации иммунодепрессантов в сыворотке крови ниже терапевтических значений, а при использовании

этого ЛРП с антидепрессантами группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин) описаны случаи развития маниакальной симптоматики и усугубления течения серотонинового синдрома [24, 83].

В Справочнике по ботанической безопасности Американской ассоциации по растительным препаратам (American Herbal Products Association, АНРА) особое внимание уделено фармакокинетическим взаимодействиям ЛС⁶. В руководстве приведены научные данные и классификация ЛРП с точки зрения безопасности их совместного применения с другими ЛС. Важно отметить, что только относительно небольшой процент широко используемых ЛРП противопоказан для использования в комбинации с ЛС при применении в стандартных дозах, что основано на подтвержденных случаях и клинических исследованиях.

Таким образом, при совместном использовании ЛРП и синтетических ЛП врачи должны учитывать потенциальный риск возникновения клинически значимых нежелательных лекарственных взаимодействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во всем мире широко применяют ЛРП в качестве основных, дополнительных и/или альтернативных средств для лечения и профилактики различных заболеваний. Проведенный анализ научной литературы показал, что ЛРП могут вызывать НР, в том числе серьезные. При оценке безопасности применения ЛРП необходимо учитывать риски, связанные с их составом: содержание токсичных БАВ в ЛРС, возможность контаминации ЛР пестицидами, токсичными металлами и др.

Особого внимания требуют гепатотоксическое и нефротоксическое виды действия ЛРП. Нарушения со стороны печени и почек могут сопровождаться развитием состояний, угрожающих жизни. Поэтому при длительной терапии ЛРП следует проводить клинико-лабораторный контроль уровней аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, креатинина, мочевины в крови. Пациентам с уже имеющимися нарушениями функций этих органов не следует назначать ЛРП, содержащие БАВ с высокой вероятностью развития токсического действия (ПА, АК, ледол, берберин). Совместное применение ЛРП и синтетических ЛП может приводить к возникновению клинически значимых нежелательных лекарственных взаимодействий, также провоцируя развитие НР и снижая эффективность проводимой терапии.

Необходимо систематизировать информацию о НР, возникающих при приеме ЛРП в виде

монотерапии и в сочетании с другими ЛП, путем сбора и анализа данных спонтанных сообщений, клинических случаев (в том числе о впервые выявленных лекарственных взаимодействиях) и размещения полученной информации на специализированных информационных ресурсах, в базах данных НР, а также внесения ее в соответствующий раздел инструкции по медицинскому применению ЛП. Врачи и пациенты должны иметь возможность обращаться к специализированным постоянно обновляемым информационным ресурсам для получения новейшей информации о безопасности применения ЛРП, что позволит повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

Вклад авторов. *О. А. Демидова* — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *В. В. Архипов* — написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *М. В. Журавлева* — критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Т. В. Александрова* — сбор, анализ данных научной литературы, написание текста статьи; *А. А. Александров* — сбор и систематизация данных научной литературы, участие в разработке дизайна исследования.

Authors' contributions. *Olga A. Demidova*—collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability; *Vladimir V. Arkhipov*—writing and revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Marina V. Zhuravleva*—revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Tatiana V. Alexandrova*—collection and analysis of literature data, writing of the paper; *Alexey A. Alexandrov*—collection and systematisation of literature data, participation in the elaboration of the study design.

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-А18-118021590049-0).

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-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. М. В. Журавлева и В. В. Архипов являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Marina V. Zhuravleva and Vladimir V. Arkhipov are members of the Editorial Board of the “Safety and Risk of Pharmacotherapy”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

⁶ Gardner Z, McGuffin M. American herbal products associations botanical safety handbook. 2nd Edition. New York: CPC Press; 2013.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганапольский ВП, Ятманов АН, Шабанов ПД. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. [Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolskii VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for phytopreparations use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>
- Бойко НН, Бондарев АВ, Жилиякова ЕТ, Писарев ДИ, Новиков ОО. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):30–8. [Boyko NN, Bondarev AV, Zhilyakova ET, Pisarev DI, Novikov OO. Phytodrugs, analysis of Russian Federation pharmaceutical market. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):30–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38>
- Мионов АН, Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Корсун ЛВ, Мочикина ОА. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(2):52–6. [Mironov AN, Sakaeva IV, Sakanyan EI, Korsun LV, Mochikina OA. Current approaches to standartization of herbal substances. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(2):52–6 (In Russ.)]
- Акамова АВ, Немятых ОД, Наркевич ИА. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;4(21):276–80. [Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multiple view marketing analysis of the Russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Development and Registration of Medicines*. 2017;4(21):276–80 (In Russ.)]
- Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res*. 2016;30(5):691–700. <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
- Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими средствами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):48–52. [Shih EV, Bulaev VM, Demidova OA, Sokova EA. The interaction of biologically active substances of medicinal herbal preparations with other pharmacotherapeutic agents. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):48–52 (In Russ.)]
- Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Малкина ЮК, Лякина МН, Постоюк НА. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(1):35–9. [Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Malkina YuK, Lyakina MN, Postoyuk NA. Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(1):35–9 (In Russ.)]
- De Smet PAGM. Health risks of herbal remedies: an update. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(1):1–17. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.03.005>
- Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med*. 2013;13(1):7–12. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-1-7>
- Di Lorenzo C, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lüde S, De Souza Nascimento E, Dos Santos A, et al. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(4):578–92. <https://doi.org/10.1111/bcp.12519>
- Самылина ИА, Булаев ВМ. Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества. *Фармация*. 2009;(3):6–8. [Samylyina IA, Bulaev VM. Safety concerns for medicinal plants containing endogenous toxic substances. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2009;(3):6–8 (In Russ.)]
- Крепкова ЛВ, Бортникова ВВ, Сокольская ТА. Некоторые аспекты токсикологического изучения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9):256–8. [Krepkova LV, Bortnikova VV, Sokolskaya TA. Some aspects of the toxicological study of medical products based on herbal raw materials. *Fundamental'nye issledovaniya = Basic Research*. 2013;(9):256–8 (In Russ.)]
- Nedelcheva A, Kostova N, Sidjimov A. Pyrrolizide alkaloids in *Tussilago farfara* from Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2015;29(S1):S1–S7. <https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1047149>
- Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2014;(4):177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>
- Calitz C, du Plessis L, Gouws C, Steyn D, Steenekamp J, Muller C, Hamman S. Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(10):1551–65. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1064110>
- Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017;65(1):363–73. <https://doi.org/10.1002/hep.28813>
- Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2019;233:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>
- Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230–41.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
- Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):172–93. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375958>
- Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol*. 2015;6:72. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00072>
- Larrey D. Complementary and alternative medicine hepatotoxicity. In: Andrade RJ, ed. *Hepatotoxicity*. Permayner publications; 2007. P. 125–135.
- Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: a new step with development of specific biomarkers. *J Hepatology*. 2011;54(4):599–601. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.003>
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(1):3–17. <https://doi.org/10.1111/apt.12109>
- Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.: Практическая медицина; 2013. [Bulaev VM, Shih EV, Sychev DA. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow: Practical medicine; 2013 (In Russ.)]
- He S, Zhang C, Zhou P, Zhang X, Ye T, Wang R, et al. Herb induced liver injury: phylogenetic relationship, structure-toxicity relationship and herb-ingredient network analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3633. <https://doi.org/10.3390/ijms20153633>
- Adamczak A, Opala B, Gryszyńska A, Buchwald W. Content of pyrrolizide alkaloids in the leaves of coltsfoot (*Tussilago farfara* L.) in Poland. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*. 2013;82(4):289–93. <https://doi.org/10.5586/asbp.2013.028>
- Serment OC, Olaru OT, Gutu CM, Nitulescu GM, Ilie M, Negres S, et al. Toxicity of plant extracts containing pyrrolizide alkaloids using alternative invertebrate models. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):7757–63. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8795>
- Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW. Pyrrolizidine alkaloids — genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metab Rev*. 2004;36(1):1–55. <https://doi.org/10.1081/dmr-120028426>
- Dai N, Yu YC, Ren TH, Wu JG, Jiang Y, Shen LG, Zhang J. Gynura root induces hepatic veno-occlusive disease: a case

- report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1628–31.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i10.1628>
30. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):11–25.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02742.x>
 31. Yang MB, Ruan JQ, Fu PP, Lin G. Cytotoxicity of pyrrolizidine alkaloids in human hepatic parenchymal and sinusoidal endothelial cells: firm evidence for the reactive metabolites mediated pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity. *Chem Biol Interact*. 2016;243:119–26.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.09.011>
 32. Ruan J, Gao H, Li N, Xue J, Chen J, Ke C, et al. Blood pyrrole-protein adducts—a biomarker of pyrrolizidine alkaloid-induced liver injury in humans. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2015;33(4):404–21.
<https://doi.org/10.1080/10590501.2015.1096882>
 33. Gao H, Ruan J, Chen J, Li N, Ke CQ, Ye Y, et al. Blood pyrrole-protein adducts as a diagnostic and prognostic index in pyrrolizidine alkaloid-hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4861–8.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S87858>
 34. Yang M, Ruan J, Gao H, Li N, Ma J, Xue J, et al. First evidence of pyrrolizidine alkaloid N-oxide-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in humans. *Arch Toxicol*. 2017;91(12):3913–25.
<https://doi.org/10.1007/s00204-017-2013-y>
 35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
 36. Gao L, Schmitz HJ, Merz KH, Schrenk D. Characterization of the cytotoxicity of selected Chelidonium alkaloids in rat hepatocytes. *Toxicol Lett*. 2019;311:91–7.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.04.031>
 37. Wu C, Wang Y, Xu M, Liu Y, Di X. Intracellular accumulation as a cytotoxicity to screen hepatotoxic components of Chelidonium majus L. by LC–MS/MS. *Molecules*. 2019;24(13):2410.
<https://doi.org/10.3390/molecules24132410>
 38. Zhou P, Gross S, Liu JH, Yu BY, Feng LL, Nolte J, et al. Flavokawain B, the hepatotoxic constituent from kava root, induces GSH-sensitive oxidative stress through modulation of IKK/NF-kappaB and MAPK signaling pathways. *FASEB J*. 2010;24(12):4722–32. <https://doi.org/10.1096/fj.10.163311>
 39. Haouzi D, Lekhal M, Moreau A, Moulis C, Feldmann G, Robin MA, et al. Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2000;32(2):303–11.
<https://doi.org/10.1053/jhep.2000.9034>
 40. Rader JI, Delmonte P, Trucksess MW. Recent studies on selected botanical dietary supplement ingredients. *Anal Bioanal Chem*. 2007;389(1):27–35. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1254-7>
 41. Choen DL, Toro YD. A case of valerian-associated hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(8):961–2.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180500348>
 42. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumpouaris A, Eugenidis N. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med*. 2009;10(8):935.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.09.009>
 43. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, Sarganas G, et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):988–99. <https://doi.org/10.1111/bcp.12565>
 44. Wu Y, Sun L, Zeng F, Wu S. A conjugated-polymer-based ratiometric nanoprobe for evaluating in vivo hepatotoxicity induced by herbal medicine via MSOT imaging. *Photoacoustics*. 2019;13:6–17. <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2018.11.002>
 45. Ma X, Peng JH, Hu YY. Chinese herbal medicine-induced liver injury. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(3):170–5.
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00009>
 46. Chau TN, Cheung WI, Ngan T, Lin J, Lee KWS, Poon WT, et al. Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and the Roussel Uclaf Causality assessment Method (RUCAM). *Clin Toxicol*. 2011;49(1):34–9.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2010.537662>
 47. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann K. Kava hepatotoxicity: a clinical cases and critical analysis of 26 suspected cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(12):1182–93.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283036768>
 48. Bagins CI, Derag G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem JL. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):1–11.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.02.009>
 49. Jain A, Olivero JJ. Herbal nephropathy. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(3):228–30.
 50. Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH. Aristolochic acids as a probable human cancer in herbal remedies: a review. *Mutagenesis*. 2002;17(4):265–77. <https://doi.org/10.1093/mutage/17.4.265>
 51. Jadot I, Declèves AE, Nortier J, Caron N. Declèves an integrated view of Aristolochic acid nephropathy: update of the literature. *In J Mol Sci*. 2017;18(2):297.
<https://doi.org/10.3390/ijms18020297>
 52. Stiborová M, Hudeček J, Frei E, Schmeiser HH. Contribution of biotransformation enzymes to the development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid: urgent questions, difficult answers. *Interdisc Toxicol*. 2008;1(1):8–12.
<https://doi.org/10.2478/v10102-010-0023-1>
 53. Sun M, Zhang J, Zheng C, Liu Y, Lin F, Xu F, Chen C. Analysis of potential risk factors for cancer incidence in patients with aristolochic acid nephropathy from Wenzhou, China. *Renal Failure*. 2015;37(2):209–13. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.990347>
 54. Leung EMK, Chan W. Comparison of DNA and RNA adduct formation: significantly higher levels of RNA than DNA modifications in the internal organs of aristolochic acid-dosed rats. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(2):248–55.
<https://doi.org/10.1021/tx500423m>
 55. Li YY, Lu XY, Wang QQ, Zhang YD, Zhang JB, Fan XH. Potential hepatic and renal biflavonoids from Ginkgo biloba. *Chin J Nat Med*. 2019;17(9):672–81.
[https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30081-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30081-0)
 56. Liew ZH, Lee KG. Licorice-induced severe hypokalaemic rhabdomyolysis with acute kidney injury. *Ann Acad Med Singapore*. 2017;46(9):354–5.
 57. Yase H, Foh T, Mizuno Y, Harada E. Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice. *Intern Med*. 2007;46(9):575–8.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6316>
 58. Батушин ММ, Садовничая НА, Руденко ЛИ, Повилайтите ПЭ. Клинический случай нефропатии, обусловленной применением Репешка обыкновенного (Agrimonia eupatoria). *Вестник Урологии*. 2013;(3):30–8. [Batyushin MM, Sadovnichaya NA, Rudenko LI, Povilaitite PE. Clinical case of nephropathy caused by the reception of the Agrimonia eupatoria. *Vestnik Urologii = Urology Herald*. 2013;(3):30–8 (In Russ.)]
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2013-0-3-30-38>
 59. Nayeri A, Wu S, Adams E, Tanner C, Meshmans S, Saini I, Reid W. Acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity secondary to turmeric intake: a case report. *Transplant Proc*. 2017;49(1):198–200.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.11.029>
 60. Carbajal R, Yisfalem A, Pradhan N, Baumstein D, Chaudhari A. Case report: boldo (Peumus boldus) and tacrolimus interaction in a renal transplant patient. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2400–2.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.01.021>
 61. Nowack R, Nowak B. Herbal teas interfere with cyclosporin levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2554–6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi003>
 62. Burdman EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):465–76.
[https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00090-1)
 63. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(2):242–7.
<https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-105>
 64. Zhang W, Lim LY. Effects of spice constituents on P-glycoprotein-mediated transplant and CYP3A4-mediated metabolism in vitro. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(7):1283–90.
<https://doi.org/10.1124/dmd.107.019737>
 65. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab*. 2012;13(5):640–51.
<https://doi.org/10.2174/1389200211209050640>

66. Cho HJ, Yoon IS. Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome P450 and P-glycoprotein. *Evid Based Complement Altern Med.* 2015;2015:736431. <https://doi.org/10.1155/2015/736431>
67. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernandez K. Potential drug-drug and herb-drug interactions in patients with cancer: a prospective study of medication surveillance. *J Oncol Pract.* 2017;13(17):e613–e622. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.020859>
68. Грибакина ОГ, Колыванов ГБ, Литвин АА, Виглинская АО, Жердев ВП. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016;(1):21–32. [Gribakina AO, Kolyvanov GB, Litvin AA, Viglinskaya AO, Zherdev VP. pharmacokinetic interaction of drugs, the metabolisable cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2016;(1):21–32 (In Russ.)]
69. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(1):89–100. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.09.013>
70. Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J Diet Suppl.* 2012;9(2):90–5. <https://doi.org/10.3109/19390211.2012.682634>
71. Strippoli S, Lorusso V, Albano A, Guida M. Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:199. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-199>
72. Braunlich M, Christensen H, Johannesen S, Slimestad R, Wangenstein H, Malterud KE, Barsett H. In vitro inhibition of cytochrome P4503A4 by *Aronia melanocarpa* constituents. *Planta Med.* 2013;79(2):137–41. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328055>
73. Van Strater ACP, Bogers JPAM. Interaction of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(2):121–4. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834e8afd>
74. Hussaarts KGAM, Hurkmans DP, Hoop EO, van Harten LJ, Berghuis S, van Alphen RJ. Impact of curcumin (with or without piperine) on the pharmacokinetics of tamoxifen. *Cancers (Basel).* 2019;11(3):403. <https://doi.org/10.3390/cancers11030403>
75. Muellers SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klamnt S, Mundkowsky RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(1):29–36. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0061-3>
76. Muellers SC, Majcher-Peszynska J, Mundkowsky RF, Uehleke B, Klamnt S, Sievers H, et al. No clinically relevant CYP3A4 induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):81–7. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0554-y>
77. Arold G, Donath F, Maurer A, Diefenbach K, Dauer S, Henneicke-von Zepelin HH, et al. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide and digoxin by treatment with a low-hyperforin St. John's wort extract. *Planta Med.* 2005;71(4):331–7. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864099>
78. Mai I, Bauer S, Perloff E, Johne A, Uehleke B, Frank B, et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St. John's wort-cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(4):330–40. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.07.004>
79. Yin OQP, Tomlinson B, Wayne MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics.* 2004;14(12):841–50. <https://doi.org/10.1097/00008571-200412000-00007>
80. Moses GM, McGuire TM. Drug interactions with complementary medicines. *Aust Prescr.* 2010;33(6):177–80. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2010.084>
81. Hodges PJ, Kam PCA. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia.* 2002;57(9):889–99. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2002.02781.x>
82. Diamond BJ, Baley MR. Ginkgo biloba: indications, mechanisms and safety. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;36(1):73–83. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.12.006>
83. Mai I, Störmer E, Bauer S, Krüger H, Budde K, Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(4):819–22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg002>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

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

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор. *Marina V. Zhuravleva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

Александров Алексей Александрович. *Alexey A. Alexandrov*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6077-4273>

Статья поступила 04.06.2020

После доработки 31.07.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 4 June 2020

Revised 31 July 2020

Accepted for publication 11 December 2020

Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств

*О. Д. Остроумова¹, М. С. Черняева^{2,3}, А. И. Кочетков¹, Д. И. Бахтеева¹, С. Н. Иванов^{3,4}, Д. А. Сычев¹

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 бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации», ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Москва, 121359, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Волгоградский проспект, д. 168, Москва, 109472, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

Резюме. Фибрилляция предсердий является серьезной нежелательной реакцией на фоне лечения противоопухолевыми лекарственными средствами. Цель работы: анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением противоопухолевых лекарственных средств, ее профилактике и лечении. В результате проведенного исследования было выявлено, что частота встречаемости лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий варьирует в зависимости от конкретного противоопухолевого лекарственного средства и составляет от 1 до 86%. Ее развитие ассоциировано с применением противоопухолевых средств растительного происхождения, алкилирующих средств, ингибиторов протеинкиназы, моноклональных антител, иммунодепрессантов, противоопухолевых антибиотиков, антиметаболитов, противоопухолевых гормональных средств, антагонистов гормонов и др. Наиболее часто фибрилляция предсердий возникает на фоне применения таких препаратов, как гемцитабин (в сочетании с винорелбином), цисплатин, мелфалан, ибрутиниб, цетуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб и доксорубин. Показано, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития фибрилляции предсердий при применении противоопухолевых препаратов, включают электрофизиологические нарушения, повреждение миокарда, воспаление, иммунный ответ, апоптоз и оксидативный стресс. Факторы риска развития лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий на фоне терапии противоопухолевыми лекарственными средствами в настоящее время четко не определены и продолжают изучаться. Для предотвращения развития лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий при ведении онкологических пациентов крайне важен мультидисциплинарный подход с участием онкогематолога и кардиолога, а также осторожность врачей в отношении возможности развития такой нежелательной реакции.

Ключевые слова: противоопухолевые лекарственные средства; фибрилляция предсердий; лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий; нежелательные реакции

Для цитирования: Остроумова ОД, Черняева МС, Кочетков АИ, Бахтеева ДИ, Иванов СН, Сычев ДА. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):178–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>

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

Atrial Fibrillation Associated with Anticancer Drugs

*O. D. Ostroumova¹, M. S. Chernyaeva^{2,3}, A. I. Kochetkov¹, D. I. Bakhteeva¹, S. N. Ivanov^{3,4}, D. A. Sychev¹

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

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, 19/1A Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russian Federation

³Hospital for War Veterans No. 2 of the Moscow City Health Department, 168 Volgogradsky Ave., Moscow 109472, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

Abstract. Atrial fibrillation is a serious adverse reaction associated with the use of anticancer drugs. The aim of the study was to analyse scientific literature on the prevalence, pathophysiological mechanisms, and risk factors of anticancer drug-induced atrial fibrillation, ways of its prevention and treatment. The results of the study showed that the incidence of drug-induced atrial fibrillation varies depending on a specific anticancer drug and ranges from 1 to 86%. It is associated with the use of

herbal anticancer agents, alkylating agents, protein kinase inhibitors, monoclonal antibodies, immunosuppressants, antitumor antibiotics, antimetabolites, hormonal anticancer agents, hormone antagonists, etc. Most often, atrial fibrillation develops following the use of such drugs as gemcitabine (in combination with vinorelbine), cisplatin, melphalan, ibrutinib, cetuximab, trastuzumab, alemtuzumab, and doxorubicin. It was demonstrated that the pathophysiological mechanisms underlying the development of atrial fibrillation induced by anticancer drugs include electrophysiological abnormalities, myocardial injury, inflammation, immune response, apoptosis, and oxidative stress. Risk factors for the development of anticancer drug-induced atrial fibrillation are not clearly defined yet and continue to be the subject of research. Prevention of drug-induced atrial fibrillation in cancer patients requires a multidisciplinary approach involving participation of an oncohematologist and a cardiologist. The doctors in charge should also be vigilant regarding potential development of this adverse reaction.

Key words: anticancer drugs; atrial fibrillation; drug-induced atrial fibrillation; adverse drug reactions

For citation: Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Kochetkov AI, Bakhteeva DI, Ivanov SN, Sychev DA. Atrial fibrillation associated with anticancer drugs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):178–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>

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

Разработка новых противоопухолевых лекарственных средств (ЛС) и усовершенствование протоколов лечения многих типов онкологических заболеваний улучшило прогноз для пациентов. Для некоторых видов рака, которые ранее были ассоциированы с высоким уровнем смертности, теперь характерен высокий процент полного выздоровления или успешного паллиативного лечения, позволяющего провести злокачественное заболевание в хроническое и значительно продлить жизнь пациента¹. Однако, несмотря на благоприятный прогноз течения заболевания, на фоне применения противоопухолевых ЛС у пациентов могут возникнуть нежелательные реакции (НР), в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [1–8]. В последние годы внимание медицинского сообщества обращено к проблеме развития фибрилляции предсердий (ФП) и других аритмий на фоне противоопухолевой терапии [9–13].

Патогенез лекарственно-индуцированной (ЛИ) ФП (ЛИ ФП) обусловлен многими факторами. В соответствии с основным звеном патогенеза ЛИ ФП условно можно разделить на первичную, когда ЛС вызывает определенные изменения в миокарде предсердий и желудочков, приводящие к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, и вторичную, вызванную повреждением эндокарда/миокарда/перикарда в результате ишемии и/или воспаления. Вторичная ЛИ ФП встречается гораздо чаще. Различия между первичной и вторичной ЛИ ФП четко не определены, а точные механизмы развития ЛИ ФП для многих противоопухолевых ЛС все еще не выяснены [11].

Частота возникновения ФП при применении многих противоопухолевых ЛС также не установлена, поскольку в большинстве клинических исследований ЛС этой группы не было достаточного объема выборки. Кроме того, в большинстве клинических исследований по лечению онкологических заболеваний не включали пациентов с уже имеющимися заболеваниями

сердечно-сосудистой системы, которые являются наиболее уязвимой группой для развития ЛИ ФП [12].

Установление причинно-следственной связи между применением определенного противоопухолевого ЛС и развитием ЛИ ФП является сложной задачей. Во-первых, наличие злокачественного новообразования уже является фактором, предрасполагающим к развитию аритмии [14]. Хроническое воспаление и метаболические изменения, вызванные раком, особенно в сочетании с такими общими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, как ожирение и употребление алкоголя, — наиболее вероятные причины развития ФП у онкологических больных. Кроме того, перед назначением противоопухолевой терапии пациентам, как правило, не проводится скрининг на наличие у них ФП и других аритмий, что затрудняет дифференцированный диагноз между ранее существовавшей, но не диагностированной ФП, и ЛИ ФП, ассоциированной с приемом противоопухолевых ЛС. Во-вторых, большинство протоколов лечения онкологических заболеваний включают схемы лечения несколькими ЛС, что затрудняет идентификацию конкретного ЛС, прием которого явился причиной развития ЛИ ФП. Нельзя исключить и то, что одновременный прием нескольких ЛС с кардиотоксичным действием увеличивает риск развития НР со стороны сердца. Также трудно определить, возникла ли ФП на фоне текущего режима терапии или она является следствием изменений миокарда, развившихся на фоне предшествующих курсов противоопухолевой терапии. В-третьих, случаи развития ЛИ ФП в отчетах о клинических исследованиях могут быть описаны как симптом, а не как нозологическая единица (заболевание). Национальным институтом онкологии США (The National Cancer Institute) были разработаны терминологические критерии, которые необходимо использовать для идентификации НР, в том числе кардиотоксичности противоопухолевых ЛС

¹ Пак. ВОЗ; 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

в клинических исследованиях, однако в публикациях по данной тематике термины часто используются неправильно [15].

Цель работы — анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска развития фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением противоопухолевых ЛС, ее профилактике и лечении.

Патофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением противоопухолевых лекарственных средств

Основными механизмами развития ФП и трепетания предсердий (ТП) являются электрофизиологическое ремоделирование миокарда, воспаление, иммунный ответ, а также продукция активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) и апоптоз [10, 16, 17]. Подробнее эти и другие механизмы описаны в работе X. Yang и соавт. [10].

Влияние противоопухолевых ЛС на электрофизиологическое ремоделирование миокарда может происходить за счет нарушения оттока K^+ из клетки и нарушения проницаемости Na^+ - и Ca^{2+} -каналов. Эти изменения приводят к укорочению потенциала действия и сокращению предсердного рефрактерного периода, а следовательно, к индукции ФП [18]. В значительной степени электрофизиологическое ремоделирование также может быть связано с перегрузкой кардиомиоцитов Ca^{2+} в результате его высвобождения из саркоплазматического ретикулаума во время диастолы, что является ключевым звеном в инициации ФП [19–26]. Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) играет важную роль в развитии ФП, регулируя ионные каналы кардиомиоцитов и кальмодулин [22, 27]. Применение некоторых противоопухолевых ЛС может вызывать CaMKII-опосредованную «утечку» Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума и, следовательно, приводить к развитию ФП [28].

Роль воспаления в инициации, поддержании и прогрессировании ФП хорошо изучена: повышение уровня ряда медиаторов воспаления приводит к электрическому и структурному ремоделированию миокарда. К таким медиаторам относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-2, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и др. [29, 30, 31]. Системное воспаление, непосредственно связанное с онкологическим заболеванием и опосредованное ФНО- α , ядерным фактором- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и фактором торможения миграции макрофагов (macrophage migration inhibitory factor, MIF),

может приводить к структурному ремоделированию предсердий [32]. NF- κ B, являясь фактором транскрипции, чувствительным к окислительно-восстановительному потенциалу, вызывает воспаление и структурное ремоделирование миокарда путем активации ФНО- α , индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и ИЛ- β [32]. Кроме того, кардиотоксичность ряда противоопухолевых ЛС обусловлена активацией ФНО- α и NF- κ B [33], а также изменением экспрессии таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α , в результате чего стимулируются гипертрофия и фиброз миокарда, которые, в свою очередь, предрасполагают к дебюту ФП [34].

Применение некоторых противоопухолевых ЛС может запускать механизм окислительного стресса в результате образования супероксид-аниона ($O_2^{\cdot-}$), пероксида водорода (H_2O_2) и гидроксильных радикалов (OH^{\cdot}) через серию процессов переноса электронов под действием различных редуктаз и NADH-дегидрогеназ [35, 36]. Данные ROS вызывают митохондриальное и микросомальное перекисное окисление липидов, которое повреждает различные клетки организма, включая кардиомиоциты. Образование ROS является одним из основных механизмов кардиотоксических побочных эффектов, характерных в том числе для противоопухолевых ЛС. Увеличение продукции ROS вызывает повреждение митохондриальной ДНК, подавляет образование оксида азота, изменяет экспрессию генов и нарушает баланс аутофагии [37, 38].

Биологическая роль процессов апоптоза заключается в элиминации старых и дефектных (поврежденных, мутантных, инфицированных) клеток и поддержании многих клеточных функций. Окислительный стресс повышает чувствительность организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды и усугубляет последствия их влияния [39]. Это способствует возникновению и прогрессированию различных заболеваний, а также активирует апоптоз [40]. Кроме того, в апоптозе кардиомиоцитов важнейшую роль играют ионы Ca^{2+} . Противоопухолевые препараты стимулируют формирование окислительного стресса в кардиомиоцитах, который приводит к накоплению ROS в их цитоплазме. В свою очередь, это вызывает открытие рианодин-чувствительных каналов (класс кальциевых каналов) в саркоплазматическом ретикулауме кардиомиоцитов с высвобождением массивного пула ионов Ca^{2+} во внутриклеточную среду. В таких условиях нарушается элиминация ионов Ca^{2+} из кардиомиоцитов, что еще больше увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} [41]. Повышение концентрации ионов Ca^{2+} во внутриклеточной среде кардиомиоцитов вызывает сначала изменения потенциала митохондриальной мембраны, а затем митохондриальный отек и разрыв наружной мембраны, что

приводит к высвобождению цитохрома С и факторов, индуцирующих апоптоз (apoptosis inducing factor, AIF), тем самым непосредственно активируя апоптоз кардиомиоцитов [42].

Регуляция иммунного ответа у онкологических пациентов, имеющих в анамнезе ФП, может быть использована не только как терапевтическая стратегия лечения онкологического заболевания, но и для снижения риска возникновения ФП. Как известно, для пациентов с ФП характерны более высокие концентрации ФНО- α и ИЛ-6 [43], и снижение их уровня посредством применения ряда противоопухолевых препаратов может снизить риск возникновения очередного пароксизма ФП или даже в целом приводить к уменьшению вероятности дебюта ФП [44].

Факторы риска

Факторы риска развития ФП, индуцированной противоопухолевыми ЛС, не установлены, их изучение продолжается. Считается, что вероятность возникновения ФП выше у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы [12].

Далее мы рассмотрим отдельные противоопухолевые ЛС, применение которых, по данным литературы, наиболее часто было ассоциировано с развитием ЛИ ФП.

Противоопухолевые средства растительного происхождения

Паклитаксел, противоопухолевый препарат растительного происхождения, оказывающий цитотоксическое антимиотическое действие, может вызывать развитие ЛИ ФП и ЛИ ТП в 1–1,7 и 2% случаев соответственно [45, 46]. Так, в ретроспективном исследовании, в котором были проанализированы данные 100 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, было показано, что на фоне применения паклитаксела ФП возникла у 1% пациентов [45]. Дозы паклитаксела варьировали от 75 до 200 мг/м², препарат вводили каждые 1–3 недели. Время развития ФП различалось очень значительно — от первых суток до восьми лет после введения препарата. Назначение паклитаксела достоверно увеличивало риск развития ФП в группе полиморбидных пациентов.

В клиническом исследовании II фазы 58 пациенткам с раком молочной железы вводили паклитаксел еженедельно в течение длительного времени в дозах от 60 до 90 мг/м². Пациентки получали в среднем 19 еженедельных вливаний, что соответствовало средней кумулятивной дозе 1280 мг/м² [46]. На фоне терапии паклитакселом были зарегистрированы различные НР, в том числе единственный случай ФП. Такие НР, как нейротоксичность и онихопатии, предположительно могли быть связаны с суммарной дозой паклитаксела, но

связь между суммарной дозой и возникновением ФП выявить не удалось.

При анализе данных около 3400 пациентов, полученных в базе данных о НР ЛС Национального института онкологии США, было установлено, что суправентрикулярные нарушения ритма сердца возникли менее чем у 0,2% пациентов, получавших паклитаксел [47], количество аритмий увеличивалось параллельно увеличению дозы препарата и длительности лечения [48].

В экспериментальном исследовании было установлено, что в изолированном перфузированном сердце морских свинок паклитаксел вызывал нарушения проводящей системы сердца, уменьшал коронарный кровоток и систолическое давление в левом желудочке [49].

Гемцитабин и винорелбин. По данным проспективного многоцентрового клинического исследования Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) [50], у 49 пациентов в возрасте ≥ 70 лет с IIIb или IV стадией рака легкого (с метастазами в надключичные лимфатические узлы и/или со злокачественным плевральным выпотом) на фоне лечения комбинацией гемцитабин + винорелбин развитие ФП или ТП было отмечено у 4 (8,2%) пациентов. У одного из этих пациентов (80 лет) в анамнезе был инфаркт миокарда; два пациента (81 и 77 лет) имели сопутствующие ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию (у одного из них также была хроническая почечная недостаточность после резекции почки по поводу доброкачественной опухоли); еще один пациент (73 года) имел в анамнезе диагноз ФП (на момент рандомизации у него был зарегистрирован синусовый ритм).

Доцетаксел. М. Palma и соавт. [51] представили клинический случай 46-летней женщины, у которой возник эпизод ФП во время инфузии доцетаксела в качестве адъювантной химиотерапии для лечения карциномы молочной железы. При обследовании до начала лечения у пациентки не было выявлено нарушений сердечно-сосудистой деятельности, дисфункции щитовидной железы, а также каких-либо объективных или анамнестических признаков, указывающих на острые или хронические сердечно-сосудистые заболевания.

Информации о механизмах развития ЛИ ФП для противоопухолевых лекарственных средств растительного происхождения обнаружено не было. Наибольшая частота развития ЛИ ФП в представленных данных показана при применении гемцитабина в сочетании с винорелбином.

Алкилирующие средства

Цисплатин. J. Eskilsson и соавт. [52] сообщили, что цисплатин-индуцированная ФП возникла у 5 из 76 (6,6%) пациентов с запущенной

карциномой головы и шеи и раком пищевода. О. Menard и соавт. [53] представили клинический случай 65-летнего мужчины с недифференцированной карциномой левого легкого, у которого на фоне приема цисплатина возник пароксизм ФП, купированный приемом амиодарона. В исследовании W. Tomkowski и соавт. [54] было показано, что среди 46 пациентов с аденокарциномой легкого в сочетании со злокачественным перикардальным выпотом, ФП вследствие интраперикардального введения цисплатина наблюдалась у 7 из 46 пациентов (15,2%).

В нескольких исследованиях было показано, что при интраоперационном внутриволокнистом введении цисплатина после экстраплевральной пневмонэктомии по поводу злокачественной мезотелиомы плевры частота развития цисплатин-индуцированной ФП также высока. Так, по данным T. Tilleman и соавт. [55], ФП развилась у 22 из 92 пациентов (23,9%), а по данным L. Zellos и соавт. [56] — у 19 из 22 пациентов (86,4%). W. Richards и соавт. [57] обнаружили, что из 44 пациентов, перенесших плеврэктомия в сочетании с интраоперационным внутриволокнистым введением высоких доз цисплатина по поводу злокачественной мезотелиомы плевры, ФП возникла у 14 пациентов (31,8%).

Механизмы цисплатин-индуцированной ФП многообразны. Результаты исследований свидетельствовали о том, что цисплатин может приводить к дисфункции левого желудочка, снижению сократимости миокарда [58], дисфункции митохондрий [59], усилению эндоплазматического ретикулярного стресса, апоптозу кардиомиоцитов [60], увеличению продукции ROS и воспалению [58]. Кроме того, цисплатин может способствовать развитию ФП через активацию ФНО- α и NF- κ B [33].

Мелфалан. У пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга в сочетании с применением высоких доз мелфалана для лечения множественной миеломы или лимфомы, может развиваться мелфалан-индуцированная ФП. Так, в исследовании, проведенном A. Olivier и соавт. [61], ее возникновение отмечено у 5 из 76 пациентов (6,6%). Длительность ФП не была продолжительной: у всех пациентов синусовый ритм был восстановлен в течение 72 ч при помощи введения пропafenона, в ходе наблюдения не было выявлено каких-либо структурных изменений или повреждения миокарда. Ни у одного пациента ранее не было признаков или симптомов кардиомиопатии, и только у одного пациента в анамнезе имел место пароксизм ТП после введения циклофосфамида. В исследовании P. Moreau и соавт. [62] из 27 пациентов с множественной миеломой на фоне терапии высокими дозами мелфалана пароксизмальная

форма ФП возникла у 2 больных (7,4%) и была успешно купирована амиодароном.

G. Phillips и соавт. [63] провели исследование для определения максимально переносимой дозы мелфалана и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при использовании цитопротекторного агента амифостина с участием 58 пациентов с различными типами злокачественных новообразований. В фазе I данного исследования мелфалан назначали в стартовой дозе 220 мг/м² и постепенно увеличивали ее на 20 мг/м² в запланированных когортах от 4 до 8 пациентов до тех пор, пока не возникли побочные эффекты. Всем пациентам перед введением первой дозы мелфалана дважды (за 24 ч и за 15 мин) вводили амифостин в дозе 740 мг/м². Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток была проведена через 24 ч после введения первой дозы мелфалана. ФП возникла у 3 из 36 (8,3%) пациентов, получавших мелфалан в дозах ≥ 280 мг/м², один пациент, получавший мелфалан в дозе 300 мг/м², умер.

Циклофосфамид. A. Ifran и соавт. [64] описали клинический случай 56-летнего мужчины с множественной миеломой, у которого на фоне приема циклофосфамида возник пароксизм ФП, купированный с помощью дигоксина.

Карбоплатин. В одном клиническом исследовании комбинированная терапия карбоплатином пациентов с немелкоклеточным раком легкого на поздних стадиях индуцировала ФП у одного из 32 больных (3,1%) [65].

Ифосфамид. Z. Quezado и соавт. [66] в исследовании показали, что назначение высоких доз ифосфамида ассоциировано с развитием тяжелой, но обычно обратимой ишемии миокарда, и злокачественных аритмий.

Таким образом, механизмы развития ЛИ ФП хорошо изучены у цисплатина, причем и частота развития ЛИ ФП при применении данного ЛС гораздо выше. Для большинства других алкилирующих ЛС сведений о механизмах развития ЛИ ФП обнаружить не удалось.

Ингибиторы протеинкиназ

Ибрутиниб. В метаанализе, проведенном D. Leong и соавт. [67], было показано, что частота развития ФП у пациентов, получавших ибрутиниб, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших альтернативные препараты (плацебо, темсиролимус, офатумумаб и хлорамбуцил), — относительный риск (ОР) 3,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–6,9, уровень статистической значимости $p < 0,0001$), а также чем у здоровых людей соответствующего возраста. В среднем за 26 мес. наблюдения суммарный риск развития ФП у пациентов, принимающих

ибрутиниб, составил 3,3 (95% ДИ 2,5–4,1) на 100 человеко-лет среди всех 20 анализируемых исследований (4 рандомизированных клинических исследования (РКИ), 10 исследований II фазы, 1 проспективное когортное исследование и 5 ретроспективных когортных исследований). Суммарный риск развития ФП среди пациентов, получающих альтернативные методы лечения (плацебо, темсиролимус, офатумумаб и хлорамбуцил), включенных в 4 РКИ, составил 0,84 (95% ДИ 0,32–1,6) на 100 человеко-лет. Для сравнения с показателями заболеваемости ФП, наблюдаемыми среди взрослого населения в целом, в проведенном ранее исследовании J. Heeringa и соавт. [68] среди 7983 человек в возрасте 60–64 лет частота развития ФП составила 0,55 (95% ДИ 0,42–0,71) на 100 человеко-лет. Во Фрамингемском исследовании [69] частота возникновения ФП среди мужчин в возрасте 65–74 лет составила 1,8 на 100 человеко-лет, а среди женщин в возрасте 65–74 лет — 1,0 на 100 человеко-лет. Этот анализ показывает, что терапия ибрутинибом увеличивает риск возникновения ФП как по сравнению с альтернативными методами лечения у онкологических пациентов, так и в сравнении со здоровой популяцией людей соответствующего возраста. В подтверждение этому S. Yun и соавт. [70] в объединенном анализе 4 РКИ (всего 1518 пациентов, из них 758 пациентов получали ибрутиниб в качестве монотерапии ($n = 469$) или в комбинации ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб ($n = 289$)) показали, что лечение ибрутинибом было ассоциировано со значительно более высокой частотой развития серьезных случаев ФП/ТП (3,03 против 0,80%, ОР 3,80, 95% ДИ 1,56–9,29, $p = 0,003$) и всех случаев ФП/ТП (8,18 против 0,93%, ОР 8,81, 95% ДИ 2,70–28,75, $p = 0,0003$) в сравнении с контрольной группой альтернативной терапии. Более поздний систематический обзор и метаанализ 8 РКИ (2580 пациентов), проведенный D. Caldeira и соавт. [71], также показал, что прием ибрутиниба значительно увеличивал риск развития ФП (ОР 4,69; 95% ДИ 2,17–7,64).

Е. И. Емелина и соавт. [72] обследовали 193 пациентов в возрасте 59–72 лет (медиана 66 лет), находящихся на терапии ибрутинибом (длительность лечения — от 1,5 до 51 мес.) по поводу хронического лимфоцитарного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема. ФП была зарегистрирована у 21 (10,9%) пациента в срок от одного до 24 мес. после инициации терапии ибрутинибом. Наиболее часто ФП регистрировалась в первые 6 мес. терапии ибрутинибом. До назначения препарата ФП в анамнезе имели 18 (9,3%) пациентов. T. Shanafelt и соавт. [73] наблюдали 72 пациентов, находившихся на лечении ибрутинибом по поводу хронического

лимфолейкоза, и отметили, что у 8 (11,1%) пациентов развилась ФП, при этом у 6 (8,3%) из них была ФП в анамнезе. Среди 66 пациентов без ФП в анамнезе на момент начала лечения ибрутинибом после начала приема препарата развитие ФП зафиксировано у 2 (3,0%) больных.

Механизм, с помощью которого ибрутиниб индуцирует ФП, включает в себя торможение передачи сигнала по R13K/AKT/mTOR-сигнальному пути в сердце [74–76].

Сорафениб и сунитиниб. М. Мего и соавт. [77] описали 3 клинических случая пациентов с почечноклеточной карциномой, для лечения которых последовательно использовались сунитиниб, а затем сорафениб. У одного из пациентов на фоне лечения сорафенибом (назначенного через 22 дня после окончания курса терапии сунитинибом) возник пароксизм ФП, который был успешно купирован амиодароном.

Сунитиниб-индуцируемая ФП может возникать в результате снижения активности клеток миокарда, ингибирования 5'АМФ-активируемой протеинкиназы и K^+ -каналов и усиления накопления липидов [78]. Эти основополагающие механизмы сорафениб-индуцированной кардиотоксичности ассоциированы с нарушением сократительной функции левого желудочка, генерацией ROS, митохондриальной дисфункцией и апоптозом клеток миокарда [79–81].

Механизмы развития ЛИ ФП при применении препаратов группы ингибиторов протеинкиназ хорошо изучены. Согласно приведенным данным литературы, наибольшей кардиотоксичностью обладает ибрутиниб, что отчасти может быть связано с его более частым применением и, как следствие, более частым выявлением ЛИ ФП. В настоящее время онкогематологи совместно с кардиологами разрабатывают дифференцированный алгоритм выбора ингибитора протеинкиназ в зависимости от наличия факторов риска развития ЛИ ФП [72].

Моноклональные антитела

Цетуксимаб. D. Pfister и соавт. [59] провели пилотное исследование с целью изучения эффективности и безопасности комбинированной терапии (лучевая терапия + цисплатин + цетуксимаб) для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Из 21 пациента, принимавшего участие в исследовании, ЛИ ФП развилась лишь у одного (4,7%) из них, для купирования пароксизма ФП была использована электрокардиоверсия.

Трастузумаб. Сообщается, что около 19,9% онкологических пациентов прекратили лечение трастузумабом из-за развития ФП [10, 82]. Экспериментальное исследование показало, что вызванная трастузумабом кардиотоксичность

была связана с повышенной продукцией ROS в миокарде, апоптозом и изменениями в ультраструктуре клетки [83]. В другом исследовании было показано, что применение трастузумаба было ассоциировано со снижением сократительной способности левого желудочка, которая возникла в результате блокирования межклеточной сигнализации ErbB2–ErbB4 при связывании препарата с внеклеточным доменом белка рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) [82].

В группе моноклональных антител механизмы развития ЛИ ФП хорошо изучены для трастузумаба, тогда как для цетуксимаба подобные сведения в научной литературе отсутствуют. Наибольшая кардиотоксичность отмечена при применении трастузумаба, что может быть связано с его более частым применением в клинической практике.

Иммунодепрессанты

Алемтузумаб. По данным ретроспективного анализа, проведенного D. Lenihan и соавт. [84] с целью выявления токсических эффектов алемтузумаба, у одного из 8 пациентов (12,5%) с различными формами лимфомы кожи (грибовидным микозом и синдром Сезари) развилась алемтузумаб-индуцированная ФП, которая разрешилась через несколько дней после прекращения приема препарата. В течение последующих 4 лет наблюдения рецидивов ФП не отмечено.

Ритуксимаб. J. Foran и соавт. [85] представили результаты II фазы многоцентрового исследования оценки эффективности и токсичности ритуксимаба среди 120 пациентов с В-клеточными лимфомами. У 3 пациентов (2,5%) на фоне применения этого препарата возникла ФП, причем в одном случае терапию ритуксимабом пришлось прекратить.

Механизмы развития ЛИ ФП для ЛС из группы иммунодепрессантов (алемтузумаб и ритуксимаб) в настоящее время не установлены, наибольшая частота развития ЛИ ФП в представленных данных показана для алемтузумаба.

Противоопухолевые антибиотики

Доксорубицин. В проспективном исследовании, проведенном S. Kilickar и соавт. [86], у 29 пациентов 18–69 лет (средний возраст 45,1 года) с различными онкологическими заболеваниями изучались аритмогенные эффекты доксорубицин-содержащих схем лечения в первые часы после введения препарата (в течение 23 ч после первого применения), а также в более отдаленные сроки (не менее 6 нед. после завершения последнего цикла). Средняя кумулятивная доза доксорубицина составляла 50–480 мг/м². В первые сутки после введения препарата у 3 пациентов (10,3%) была

зарегистрирована пароксизмальная форма ФП, в более поздние сроки — ни у одного из пациентов. Одновременное использование противорвотных препаратов, а также комбинированных схем химиотерапии (5-фторурацил и циклофосфамид) способствовало увеличению частоты аритмий, включая ФП. В другом исследовании с участием 17 пациентов [87] ФП возникла у одного пациента (5,9%) во время первого курса химиотерапии доксорубицином.

Предполагают, что в развитии нарушений ритма в раннем периоде терапии доксорубицином могут играть роль такие факторы, как усиление симпатических влияний и гипотония во время и после инфузии доксорубицина. Кроме того, хорошо известен такой кардиотоксический эффект доксорубицина, как развитие дилатационной кардиомиопатии, которая сама по себе является фактором, способствующим развитию ФП. Как правило, дилатационная кардиомиопатия возникает через несколько лет после завершения терапии и частота случаев не превышает 5%, если кумулятивная доза составляет менее 550 мг/м² [86].

В исследовании H. Zhang и соавт. [88] было показано, что доксорубицин может подавлять экспрессию Cx генов в сердце млекопитающих (Cx43/Cx45), что приводит к сердечной дисфункции и ремоделированию левого желудочка. В кардиомиоцитах наблюдались индуцированная доксорубицином митохондриальная дисфункция [89], генерация ROS [90] и апоптоз [91]. Доксорубицин подавляет экспрессию Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулула, нарушая регуляцию Ca²⁺ и, следовательно, сократительную функцию сердца [92]. Использование доксорубицина также может привести к опосредованной CaMK II утечке Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулула [16]. Кроме того, авторами было показано, что ингибирование CaMK II может снизить индуцированную доксорубицином кардиотоксичность [16].

Антиметаболиты

Фторурацил. S. Aziz и соавт. [93] в своей работе сообщили о случае возникновения ФП у 60-летнего пациента мужского пола с плоскоклеточным раком пищевода (стадия IV) через первые 24 часа после внутривенной непрерывной инфузии фторурацила в течение 96 часов (доза 600 мг/м²). N. Meudan и соавт. [94] при изучении кардиотоксических эффектов фторурацила выявили, что ФП возникла у одного из 231 пациента через несколько часов после получения комбинации высокой дозы лейковорина в сочетании с непрерывной инфузией фторурацила.

Некоторые авторы полагают, что поскольку в патогенезе фторурацил-индуцированной кардиотоксичности доминирует ишемия миокарда, то

нарушения ритма сердца, в том числе ФП, развивающиеся на фоне лечения данным препаратом, являются следствием ишемически-реперфузионных повреждений миокарда [95–97].

Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов

Тамоксифен. U. Veronesi и соавт. [98] представили анализ отдаленных результатов проведенного в Италии рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению применения тамоксифена для профилактики рака молочной железы среди женщин с гистерэктомией. Женщины, перенесшие гистерэктомию ($n = 5408$), случайным образом были разделены на две группы — исследуемая (тамоксифен 20 мг/сут, $n = 2700$) и контрольная (плацебо, $n = 2708$), период наблюдения составил 5 лет. Нарушения сердечного ритма в целом и развитие ФП в частности, выявленные за период наблюдения, чаще диагностировались у женщин, получавших тамоксифен в сравнении с группой плацебо (ОР = 1,73, 95% ДИ = 1,01–2,98).

Предположительные механизмы возникновения ЛИ ФП для тамоксифена не установлены.

Иммуномодуляторы

Леналидомид. По данным E. Pérez Persona и соавт. [99], ФП являлась основной НР со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированной с применением леналидомида, особенно при длительном его использовании.

В научной литературе сведения относительно механизмов развития ЛИ ФП при применении леналидомида отсутствуют.

Другие противоопухолевые средства

Митоксантрон. В проспективном исследовании с участием 73 пациентов 20–75 лет (средний возраст 48 ± 12 лет), страдающих рассеянным склерозом, ФП развилась у одного пациента (1,4%) после второго курса терапии митоксантроном. Этот пациент также страдал ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и впоследствии был исключен из исследования [100]. НР при применении митоксантрона, возможно, могут быть ассоциированы с более высокими кумулятивными дозами препарата [100]. Известно, что митоксантрон приводит к снижению фракции выброса левого желудочка, развитию необратимой кардиомиопатии и сердечной недостаточности, что также может обуславливать возникновение ФП. Еще одной причиной развития ФП у этого пациента могло стать одновременное применение двух лекарственных препаратов, прием которых ассоциирован с развитием

ЛИ ФП, — митоксантрон в сочетании с метилпреднизолоном [100, 101].

Интерлейкин-2. Во II фазе исследования интерлейкина-2 (подкожно в сочетании с интерфероном- α), в котором приняли участие 47 пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, у 2 пациентов (4,3%) развилась ФП, требующая коррекции [102]. Причем у одного из пациентов в период наблюдения развился гипертиреоз, который также мог стать причиной возникновения ФП. В другом исследовании, посвященном анализу результатов применения высоких доз интерлейкина-2 у пациентов с различными онкологическими заболеваниями [103], было показано, что ФП развилась у 4 из 93 пациентов (4,3%). При анализе данных 317 пациентов с различными видами злокачественных новообразований развитие ЛИ ФП отмечено в 8% курсов лечения [104].

Механизмы развития ФП на фоне применения интерлейкина-2 также неясны, хотя имеются данные о том, что повышение концентрации цитокинов в плазме крови может быть ассоциировано с развитием ФП [105].

Рекомендации по ведению пациентов

Наличие кардиотоксических эффектов на фоне применения противоопухолевых ЛС требует мультидисциплинарного подхода, необходимо совместное ведение пациента кардиологом и онкогематологом (в зарубежной литературе — Cardio-Onco-Hematology team, или С-О-Н) [106]. Для снижения частоты возникновения ФП на фоне применения противоопухолевых ЛС необходимо выявлять и корректировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также диагностировать и лечить сопутствующие заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития ФП. Ни наличие ФП (в настоящий момент или в анамнезе), ни наличие факторов риска развития ФП не являются противопоказаниями для лечения противоопухолевыми ЛС, но в такой ситуации необходимо более частое мониторирование состояния пациента на предмет развития кардиотоксических НР, особенно для пациентов с уже диагностированной ФП. Пациенты с впервые диагностированной ФП должны быть незамедлительно обследованы кардиологом и онкогематологом для выработки оптимальной стратегии лечения, чтобы предотвратить перерывы в терапии онкологического заболевания. При этом для большинства пациентов, проходящих активную терапию онкологического заболевания, стратегия контроля частоты сердечных сокращений считается более предпочтительной, чем стратегия контроля ритма, поскольку восстановление ритма в этот период редко бывает успешным [106]. В связи с отсутствием специальных

шкал для стратификации тромбоэмболического риска, связанного с ФП, у пациентов с онкологическими заболеваниями при решении вопроса о назначении антитромботической терапии следует руководствоваться показателями шкалы CHA₂DS₂-VASc [106]. Однако лечение должно быть строго индивидуальным с учетом риска развития кровотечений. Терапия антагонистами витамина К (АВК) обычно проблематична у пациентов, получающих активную терапию онкологического заболевания, из-за сложности обеспечения стабильных значений международного нормализованного отношения (МНО) и риска межлекарственных взаимодействий. Для пациентов с механическими сердечными клапанами или ревматическим митральным стенозом средней и тяжелой степени тяжести решение о продолжении лечения АВК или о переходе на длительную внутривенную терапию антикоагулянтами следует принимать в индивидуальном порядке. Информации об использовании новых оральных антикоагулянтов (НОАК) при возникновении ФП на фоне приема противоопухолевых ЛС обнаружить не удалось, однако НОАК считаются относительно безопасными и могут быть препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП. Выбор конкретного НОАК должен быть также строго индивидуален для каждого пациента, при этом необходимо учитывать потенциальные межлекарственные взаимодействия, наличие сопутствующих заболеваний, возраст пациента и скорость клубочковой фильтрации [12].

Пациенты, получающие терапию противоопухолевыми ЛС, которые потенциально могут вызывать ЛИ ФП или ТП, должны быть проинформированы о том, что данное ЛС в редких случаях может привести к ускорению сердечного ритма (учащению пульса), появлению «нервного» биения сердца. Пациентам следует рекомендовать измерять свой пульс ежедневно и проконсультироваться с врачом, если частота сердечных сокращений увеличивается до 100–120 уд./мин и/или если пациент ощущает учащенное сердцебиение, головокружение, усталость, слабость, нехватку воздуха или боль в грудной клетке [107].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами анализа данных научной литературы о случаях развития ФП на фоне применения противоопухолевых ЛС, выявлено, что наиболее частыми механизмами, лежащими в основе развития ЛИ ФП являются электрофизиологические нарушения, повреждение миокарда, воспаление, иммунный ответ, апоптоз и оксидативный стресс. Факторы риска развития ЛИ ФП в настоящее время четко не определены, их изучение остается актуальной задачей.

Наиболее часто ФП возникает на фоне применения таких противоопухолевых препаратов, как гемцитабин (в сочетании с винорелбином), цисплатин, мелфалан, ибрутиниб, цетуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб и доксорубин. Продолжают появляться новые комбинированные методы лечения злокачественных новообразований, применение которых усложняет оценку риска развития ЛИ ФП и ее профилактики.

Междисциплинарный подход к лечению онкологических пациентов с ЛИ ФП с участием онкогематолога и кардиолога повышает эффективность терапии. Для профилактики, раннего выявления ЛИ ФП и ее эффективного лечения необходимо повышение информированности врачей различных специальностей и специалистов здравоохранения, участвующих в ведении пациентов онкологического профиля, о возможности развития ФП на фоне терапии рассмотренными противоопухолевыми ЛС. Также существует потребность в разработке специальных шкал для точной стратификации риска тромбоэмболических осложнений и кровотечения у пациентов с ЛИ ФП, в том числе ЛИ ФП у пациентов с онкологическими заболеваниями. Кроме того, требуется проведение специальных рандомизированных контролируемых клинических исследований для оценки эффективности и безопасности применения НОАК у пациентов с ФП и онкологическими заболеваниями.

Вклад авторов. *О. Д. Остроумова* — идея, концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *М. С. Черняева* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание, редактирование и доработка рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи; *А. И. Кочетков* — сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание текста; *Д. И. Бахтеева* — сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание текста; *С. Н. Иванов* — сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание текста и критический пересмотр его содержания; *Д. А. Сычев* — идея, концепция и дизайн исследования, критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательной версии статьи.

Authors' contributions. *Olga D. Ostroumova*—elaboration of the idea, concept, and design of the study, collection and analysis of literature data, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *Marina S. Chernyaeva*—made a significant contribution to the elaboration of the study design, collection and analysis of literature data, summarising of the study results, writing, editing and revision of the paper, she has undertaken commitment for all aspects of the study, evaluation and settling of issues related to the reliability of the data or integrity of all parts of the paper; *Alexey I. Kochetkov*—collec-

tion and analysis of literature data, summarising of the study results, writing of the text; **Damira I. Bakhteeva**—collection and analysis of literature data, summarising of the study results, writing of the text; **Sergey N. Ivanov**—collection and analysis of literature data, summarising of the study results, writing and revision of the text; **Dmitry A. Sychev**—elaboration of the idea, concept, and design of the study, revision 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. Д. А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of the “Safety and Risk of Pharmacotherapy”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Livingston RB, Carter SK. Daunomycin (NSC-82151). In: *Chemotherapy Fact Sheet*. Bethesda, MD: Program Analysis Branch. Chemotherapy, National Cancer Institute. 1970. P. 12–3.
- Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Несветов ВВ, Школьник ЛД, Селезнева МГ. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. *Журнал сердечная недостаточность*. 2016;17(6):383–7. [Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, Shkolnik LD, Selezneva MG. Cardio-oncology: modern aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(6):383–7 (In Russ.)]
- Ватутин НТ, Складная ЕВ, Эль-Хатиб МА, Тарадин ГГ. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). *Российский онкологический журнал*. 2017;22(6):345–50. [Vatutin NT, Splyannaya EV, El-Khatib MA, Taradin GG. Cardiovascular complications of anticancer therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis, classification (part I). *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2017;22(6):345–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350>
- Чазова ИЕ, Тюляндин СА, Вишня МВ, Овчинников АГ, Полтавская МГ, Гиляров МЮ и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. *Системные гипертензии*. 2017;14(3):6–20. [Chazova IYe, Tyulandin SA, Vitsenya MV, Ovchinnikov AG, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu, et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Part I. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(3):6–20 (In Russ.)]
- Чазова ИЕ, Тюляндин СА, Вишня МВ, Полтавская МГ, Гиляров МЮ, Мартынюк ТВ и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V. *Системные гипертензии*. 2017;14(4):6–19. [Chazova IYe, Tyulandin SA, Vitsenya MV, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu, Martynyuk TV, et al. Clinical manual for diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy. Parts II–V. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(4):6–19 (In Russ.)] https://doi.org/10.26442/2075-082X_14.4.6-19
- Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Никитин ИГ, Васюк ЮА. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):145–54. [Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>
- Бокерия ОЛ, Жукова ЛГ. Кардиоонкология (обзор современной литературы и собственный опыт). *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2017;18(56):195. [Bokeria OL, Zhukova LG. Cardio-oncology (review of modern literature and own experience). *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolovaniya = The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2017;18(56):195 (In Russ.)]
- Яндиева РА, Сарибекян ЭК, Мамедов МН. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(17):3–11. [Yandieva RA, Saribekyan EK, Mamedov MN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolovaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(17):3–11 (In Russ.)]
- Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *EP Europace*. 2009;11(12):1579–86. <https://doi.org/10.1093/europace/eup300>
- Yang X, Li X, Yuan M, Tian C, Yang Y, Wang X, et al. Anti-cancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01058>
- Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(8):e005443. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005443>
- López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroï C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl ed)*. 2019;72(9):749–59. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.019>
- Лямина НП, Погонченкова ИВ, Лямина СВ. Диагностика кардиотоксических нарушений ритма сердца и проводимости у онкологических больных с применением телеметрической электрокардиографии. *КардиоСоматика*. 2020;11(2):14–8. [Lyamina NP, Pogonchenkova IV, Lyamina SV. Telemetric electrocardiography in diagnostics of cardiotoxic heart rhythm disorders and conductivity in oncologic patients. *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2020;11(2):14–8 (In Russ.)]
- Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e102861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102861>
- Zhang S, Liang F, Tannock I. Use and misuse of common terminology criteria for adverse events in cancer clinical trials. *BMC Cancer*. 2016;16:392. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2408-9>
- Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):15–25. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.67>
- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.026>
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62–73. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>
- Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genís A, Roura S, Rodriguez Font E, Arís A, Cinca J. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation*. 2004;110(11):1358–63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000141296.59876.87>
- Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR, Lehnart SE, Dobrev D, Chandra P, et al. Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(16):2025–32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162461.67140.4C>

21. Chelu MG, Sarma S, Sood S, Wang S, van Oort RJ, Skapura DG, et al. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak promotes atrial fibrillation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):1940–51. <https://doi.org/10.1172/JCI37059>
22. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, Ort KR, Fluschnik N, Neumann K, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca^{2+} leak and elevated diastolic Ca^{2+} levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res*. 2010;106(6):1134–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.203836>
23. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):734–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq324>
24. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641>
25. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^+ - Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059–70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306>
26. Xing Y, Gao Y, Chen J, Zhu H, Wu A, Yang Q, et al. Wenxin-Keli regulates the calcium/calmodulin-dependent protein kinase II signal transduction pathway and inhibits cardiac arrhythmia in rats with myocardial infarction. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:464508. <https://doi.org/10.1155/2013/464508>
27. Yang X, Chen Y, Li Y, Ren X, Xing Y, Shang H. Effects of Wenxin Keli on cardiac hypertrophy and arrhythmia via regulation of the calcium/calmodulin dependent kinase II signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1569235. <https://doi.org/10.1155/2017/1569235>
28. Sag CM, Köhler AC, Anderson ME, Backs J, Maier LS. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):749–59. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.07.016>
29. Давтян КВ, Калемберг АА, Царева ЕН, Благова ОВ, Харлап МС. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(7):110–4. [Davtyan KV, Kalemberg AA, Tsareva EN, Blagova OV, Kharlap MS. The role of the inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):110–4 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-110-114>
30. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O, Acar G. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):193–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.015>
31. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148(3):462–6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.01.026>
32. Guzzetti S, Costantino G, Fundarò C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation*. 2002;106(9):e40. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000028399.42411.13>
33. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14–25. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp440>
34. Liu Y, Tan D, Shi L, Liu X, Zhang Y, Tong C, et al. Blueberry anthocyanins-enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0127813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127813>
35. Zhang J, Cui X, Yan Y, Li M, Yang Y, Wang J, et al. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Transl Res*. 2016;8(7):2862–75.
36. Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Front Physiol*. 2017;8:600. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00600>
37. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, Judd SE, Howard G, Howard VJ, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1090–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.540>
38. Samman Tahhan A, Sandesara PB, Hayek SS, Alkholder A, Chivukula K, Hammadah M, et al. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1849–55. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.028>
39. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(3):707–11. <https://doi.org/10.1017/S0029665199000920>
40. Ozaki M, Deshpande SS, Angkeow P, Bellan J, Lowenstein CJ, Dinauer MC, et al. Inhibition of the Rac1 GTPase protects against nonlethal ischemia/reperfusion-induced necrosis and apoptosis *in vivo*. *FASEB J*. 2000;14(2):418–29. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.2.418>
41. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol*. 2001;28(4 Suppl 12):2–7.
42. Gen W, Tani M, Takeshita J, Ebihara Y, Tamaki K. Mechanisms of Ca^{2+} overload induced by extracellular H_2O_2 in quiescent isolated rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(6):623–9. <https://doi.org/10.1007/s003950170014>
43. Qu YC, Du YM, Wu SL, Chen QX, Wu HL, Zhou SF. Activated nuclear factor- κ B and increased tumor necrosis factor- α in atrial tissue of atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(5):292–7. <https://doi.org/10.1080/14017430802651803>
44. Zhang Y, Wang YT, Shan ZL, Guo HY, Guan Y, Yuan HT. Role of inflammation in the initiation and maintenance of atrial fibrillation and the protective effect of atorvastatin in a goat model of aseptic pericarditis. *Mol Med Rep*. 2015;11(4):2615–23. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3116>
45. Kamineneni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardio-toxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(10):977–81.
46. Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, Magri MD, Spazzapan S, Sorio R, et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori*. 2004;90(3):285–8.
47. Arbusk SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;(15):117–30.
48. Brouty-Boye D, Kolonias D, Lampidis TJ. Antiproliferative activity of taxol on human tumor and normal breast cells vs. effects on cardiac cells. *Int J Cancer*. 1995;60(4):571–5. <http://doi.org/10.1002/ijc.2910600424>
49. Alloati G, Penna C, Gallo MP, Levi RC, Bombardelli E, Appendino G. Differential effects of paclitaxel and derivatives on guinea pig isolated heart and papillary muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284(2):561–7.
50. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, Manzione L, Ianniello GP, Frontini L, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer*. 2001;31(2–3):277–84. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00194-X](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00194-X)
51. Palma M, Mancuso A, Grifalchi F, Lugini A, Pizzardi N, Cortesi E. Atrial fibrillation during adjuvant chemotherapy with docetaxel: a case report. *Tumori*. 2002;88(6):527–9.
52. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C. Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. *Radiother Oncol*. 1988;13(1):41–6. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(88\)90296-4](https://doi.org/10.1016/0167-8140(88)90296-4)
53. Menard O, Martinet Y, Lamy P. Cisplatin-induced atrial fibrillation. *J Clin Oncol*. 1991;9(1):192–3. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.1.192>
54. Tomkowski WZ, Wiśniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J, Fijałkowska A. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer*. 2004;12(1):53–7. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0533-x>
55. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, Johnson BE, Jaklitsch MT, Mueller J, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):405–11. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.046>

56. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, Jaklitsch MT, Chiriac LR, Johnson BE, et al. A phase I study of extrapleural pneumonec-tomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothe-lioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.055>
57. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chiriac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cispla-tin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1561–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6813>
58. Ma H, Jones KR, Guo R, Xu P, Shen Y, Ren J. Cisplatin com-promises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):460–5. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05323.x>
59. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-mo-dality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1072–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.1792>
60. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(29):13075–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004594107>
61. Olivieri A, Corvatta L, Montanari M, Brunori M, Offidani M, Ferretti GF, et al. Paroxysmal atrial fibrillation after high-dose melphalan in five patients autotransplanted with blood pro-genitor cells. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(10):1049–53. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701217>
62. Moreau P, Milpied N, Mahé B, Juge-Morineau N, Rapp MJ, Bataille R, Harousseau JL. Melphalan 220 mg/m² followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(10):1003–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701763>
63. Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, Adams VR, Badros A, Brunner J, et al. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(7):473–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2004.03.001>
64. Ifran A, Kaptan K, Beyan C. High-dose cyclophosphamide and MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *Am J Hema-tol.* 2005;80(3):247. <http://doi.org/10.1002/ajh.20441>
65. Illiano A, Barletta E, De Marino V, Battiloro C, Barzelloni M, Scognamiglio F, et al. New triplet chemotherapy combination with carboplatin, paclitaxel and gemcitabine plus amifostine support in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. *Anticancer Res.* 2000;20(5C):3999–4003.
66. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, Ognibene FP. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med.* 1993;118(1):31–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-1-199301010-00006>
67. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, Siegal D. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a sys-tematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138–40. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-05-712828>
68. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949–53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
69. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96(7):2455–61. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.7.2455>
70. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibril-lation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized con-trolled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):31–37. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.09.010>
71. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: system-atic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211228>
72. Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Никитин ИГ, Дмитриева ЕА, Никитин ЕА, Птушкин ВВ. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(2):220–30. [Eme-lina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, Dmitrieva EA, Nikitin EA, Ptushkin VV. Rhythm and conduction disturbances in patients treated with ibrutinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Hematology Oncology.* 2019;12(2):220–30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230>
73. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lym-phocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1630–9. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>
74. Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, Kiriazis H, Lin RC, Marasco S, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110 α) ac-tivation increases the susceptibility to atrial fibrillation. *Am J Pathol.* 2009;175(3):998–1009. <https://doi.org/10.2353/aj-path.2009.090126>
75. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signal-ing. *Blood.* 2014;124(25):3829–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272>
76. Yang T, Moleslehi J, Roden DM. Proarrhythmic effects of ibrutinib, a clinically approved inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK) used in cancer therapy. *Circulation.* 2015;132(Suppl 3):A14587. http://doi.org/10.1161/circ.132.suppl_3.14587
77. Mego M, Reckova M, Obertova J, Sycova-Mila Z, Brozmano-va K, Mardiak J. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1906–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm489>
78. Doherty KR, Wappel RL, Talbert DR, Trusk PB, Moran DM, Kramer JW, et al. Multi-parameter *in vitro* toxicity testing of crizotinib, sunitinib, erlotinib, and nilotinib in human cardio-myocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;272(1):245–55. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.04.027>
79. Will Y, Dykens JA, Nadanaciva S, Hirakawa B, Jamieson J, Marroquin LD, et al. Effect of the multitargeted tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, sunitinib, and sorafenib on mito-chondrial function in isolated rat heart mitochondria and H9c2 cells. *Toxicol Sci.* 2008;106(1):153–61. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn157>
80. Duran JM, Makarewich CA, Trapanese D, Gross P, Husain S, Dunn J, et al. Sorafenib cardiotoxicity increases mortality after myocardial infarction. *Circ Res.* 2014;114(11):1700–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303200>
81. Kawabata M, Umamoto N, Shimada Y, Nishimura Y, Zhang B, Kuroyanagi J, et al. Downregulation of stanniocalcin 1 is re-sponsible for sorafenib-induced cardiotoxicity. *Toxicol Sci.* 2015;143(2):374–84. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu235>
82. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United King-dom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 2009;100(5):684–92. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604909>
83. ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, Hao E, Dokma-novic M, Hirsch DS, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PLoS One.* 2013;8(11):e79543. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0079543>
84. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with my-cosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood.* 2004;104(3):655–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2345>
85. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of ritux-imab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):317–24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.317>

86. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J*. 2007;100(3):262–5. <http://doi.org/10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe>
87. Numico G, Castiglione F, Granetto C, Garrone O, Mariani G, Costanzo GD, et al. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix®) in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial. *Lung Cancer*. 2002;35(1):59–64. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00269-0](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00269-0)
88. Zhang H, Zhang A, Guo C, Shi C, Zhang Y, Liu Q, et al. S-diclofenac protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice via ameliorating cardiac gap junction remodeling. *PLoS One*. 2011;6(10):e26441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026441>
89. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1453–67. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2015>
90. Kluza J, Marchetti P, Gallego MA, Lancel S, Fournier C, Loyens A, et al. Mitochondrial proliferation during apoptosis induced by anticancer agents: effects of doxorubicin and mitoxantrone on cancer and cardiac cells. *Oncogene*. 2004;23(42):7018–30. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207936>
91. Lai HC, Yeh YC, Wang LC, Ting CT, Lee WL, Lee HW, et al. Propofol ameliorates doxorubicin-induced oxidative stress and cellular apoptosis in rat cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;257(3):437–48. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.001>
92. Arai M, Tomaru K, Takizawa T, Sekiguchi K, Yokoyama T, Suzuki T, Nagai R. Sarcoplasmic reticulum genes are selectively down-regulated in cardiomyopathy produced by doxorubicin in rabbits. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(2):243–54. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0588>
93. Aziz SA, Trambo NA, Mohi-ud-Din K, Iqbal K, Jalal S, Ahmad M. Supraventricular arrhythmia: a complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(6):377–8. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(98\)80033-2](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(98)80033-2)
94. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, Oztop I, Barutca S, Yilmaz U, Alakavuklar MN. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(5):265–70. <https://doi.org/10.1093/jco/hy1071>
95. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–82. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
96. Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *J Clin Pharmacol*. 1993;33(11):1060–70. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1993.tb01943.x>
97. Hrovatin E, Viel E, Lestuzzi C, Tartuferi L, Zardo F, Brieda M, et al. Severe ventricular dysrhythmias and silent ischemia during infusion of the antimetabolite 5-fluorouracil and cis-platin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(8):637–40. <https://doi.org/10.2459/01.JCM.0000237914.12915.dd>
98. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9):727–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk154>
99. Pérez Persona E, Mesa MG, García Sánchez PJ, González Rodríguez AP. Lenalidomide treatment for patients with multiple myeloma: diagnosis and management of most frequent adverse events. *Adv Ther*. 2011;28 Suppl 1:11–6. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0102-x>
100. Zingler VC, Nábauer M, Jahn K, Groß A, Hohlfeld R, Brandt T, Strupp M. Assessment of potential cardiotoxic side effects of mitoxantrone in patients with multiple sclerosis. *Europ Neurol*. 2005;54(1):28–33. <https://doi.org/10.1159/000087242>
101. van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, Hofman A, Witteman JC, Kingma JH, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1016–20. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1016>
102. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Aronson F, Margolin K, Louie A, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am*. 1997;3(3):157–62.
103. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol*. 1989;7(4):486–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.4.486>
104. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, Tucker E, Bonow RO, Ognibene FP, et al. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol*. 1989;7(1):7–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.1.7>
105. Hak Ł, Myśliwska J, Wieckiewicz J, Szyndler K, Siebert J, Rogowski J. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):327–32. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0082.2906>
106. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
107. Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 581–8.

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>

Черняева Марина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент. *Marina S. Chernyaeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

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

Бахтеева Дамира Исхаковна. *Damira I. Bakhteeva*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4434-9311>

Иванов Сергей Николаевич, канд. мед. наук, доцент. *Sergei N. Ivanov*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6700-0214>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Dmitry A. Sychev*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Статья поступила 30.10.2020

После доработки 23.11.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 30 October 2020

Revised 23 November 2020

Accepted for publication 11 December 2020

Экспертная оценка документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье

*И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц

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

Резюме. Российская Федерация и государства — члены Евразийского экономического союза (ЕАЭС) находятся на этапе формирования единого рынка лекарственных средств. Регистрация лекарственных препаратов по требованиям ЕАЭС возможна при организации работы фармацевтической компании в соответствии с правилами надлежащей практики фармаконадзора. Цель работы: анализ документов о системе фармаконадзора, подаваемых при регистрации лекарственного препарата в составе регистрационного досье, и выявление проблем, возникающих при подготовке мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ). Проведен анализ соответствия МФСФ, входящего в состав регистрационного досье, требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к представлению, содержанию, полноте написания каждого раздела. Выявлены типичные ошибки при составлении МФСФ. Рассмотрены условия, при которых необходимо представление МФСФ либо возможно представление краткой характеристики системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Описаны особенности представления документов о системе фармаконадзора при регистрации лекарственных препаратов и при процедуре приведения регистрационного досье в соответствие с правилами ЕАЭС. Данная информация будет полезна держателям регистрационных удостоверений как основным участникам процесса регистрации лекарственных средств, непосредственно вовлеченным в управление системой фармаконадзора на регистрационном и пострегистрационном этапах обращения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: регистрация лекарственных средств; Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС; экспертиза лекарственных средств; фармаконадзор; мастер-файл системы фармаконадзора

Для цитирования: Снегирева ИИ, Журавлева ЕО, Вельц НЮ. Экспертная оценка документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):191–197. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-191-197>

***Контактное лицо:** Снегирева Ирина Илларионовна; SnegirevaII@expmed.ru

Expert Evaluation of Pharmacovigilance System Documents Included in the Registration Dossier

*I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts

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

Abstract. The Russian Federation and the member states of the Eurasian Economic Union (EAEU) are working on the creation of a common pharmaceutical market. EAEU marketing authorisation may be granted to those pharmaceutical companies whose activities comply with the Good Pharmacovigilance Practice (GVP). The aim of the study was to analyse pharmacovigilance system documents submitted as part of registration dossiers of medicines and to identify problems that may arise during preparation of the pharmacovigilance system master file (PSMF). The authors analysed the PSMF, which makes part of the registration dossier, for compliance with the EAEU GVP requirements for submission, content, and completeness of all sections of the document. They identified the most common types of errors in PSMF preparation and analysed conditions when a PSMF is required or, alternatively, when a brief summary of the pharmacovigilance system of the marketing authorisation holder will suffice. The paper summarises specific aspects of incorporating pharmacovigilance system documents in regulatory submissions, as well as aspects of presenting pharmacovigilance system data when bringing the registration dossier in line with the EAEU requirements. This information may be useful for marketing authorisation holders who are the main stakeholders in the medicine authorisation process and who are directly involved in the pharmacovigilance system management during the authorisation and post-authorisation stages of the drug life-cycle.

Key words: drug authorisation; EAEU Good Pharmacovigilance Practice; drug evaluation; pharmacovigilance; pharmacovigilance system master file

For citation: Snegireva II, Zhuravleva EO, Velts NYu. Expert evaluation of pharmacovigilance system documents included in the registration dossier. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):191–197. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-191-197>

***Corresponding author:** Irina I. Snegireva; SnegirevaII@expmed.ru

В настоящее время в Российской Федерации и государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) осуществляется постепенный переход к общему рынку лекарственных средств. Правовой основой системы регулирования данной сферы является Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, заключенное между Республикой Армения, Республикой Беларусь, Республикой Казахстан, Киргизской Республикой и Российской Федерацией и ратифицированное Федеральным законом от 31.01.2016 № 5-ФЗ. Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК) установила переход к новым правилам регистрации лекарственных препаратов (ЛП) в несколько этапов. До 31 декабря 2020 г. фармацевтические компании вправе выбирать, в соответствии с какими процедурами будет осуществляться регистрация ЛП — национальными или ЕАЭС. С 1 января 2021 г. обязательной процедурой станет регистрация всех ЛП по единым правилам ЕАЭС. Регистрационные досье (РД) на ЛП, которые были зарегистрированы по национальным правилам, должны быть до 31 декабря 2025 г. приведены в полное соответствие с едиными требованиями ЕАЭС. Эта процедура регламентируется Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее — Правила регистрации)¹.

В Соглашении о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС указано, что национальные системы фармаконадзора должны быть приведены в соответствие с Правилами надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP). Правила GVP ЕАЭС² разработаны на основе руководства по GVP Европейского союза (ЕС)³. Принятие Правил GVP ЕАЭС стало одним из этапов создания на территории государств — членов ЕАЭС института надлежащих фармацевтических практик, распространяющихся на все этапы обращения лекарственных средств. Обязательное условие для регистрации ЛП по требованиям ЕАЭС — соответствие системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) правилам GVP [1–3].

Цель работы — анализ документов о системе фармаконадзора, подаваемых при регистрации лекарственного препарата в составе регистрационного досье, и выявление проблем, возникающих при подготовке мастер-файла системы фармаконадзора.

В соответствии с п. 1.10.1 Приложения № 1 Правил регистрации мастер-файл системы фармаконад-

зора (МФСФ) компании является основным документом о системе фармаконадзора ДРУ и входит в состав модуля 1 РД на ЛП в формате общего технического документа [4]. В МФСФ приводятся подробное описание системы фармаконадзора и ее организационной структуры, описание должностных обязанностей, резюме уполномоченного лица по фармаконадзору (УЛФ) и порядок его замещения, перечень и описание процедур фармаконадзора, которые разрабатывает ДРУ с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации, используемые базы данных по фармаконадзору, системы управления качеством и применение систем качества в фармаконадзоре. МФСФ позволяет ДРУ и УЛФ удостовериться, что система фармаконадзора внедрена согласно требованиям законодательства государств — членов ЕАЭС, а также получить информацию о недостатках системы, о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по фармаконадзору [5]. Структура и содержание разделов МФСФ регламентированы Правилами GVP ЕАЭС [6].

В соответствии с п. 1.10.1 Приложения № 1 Правил регистрации при подаче уполномоченному органу (экспертной организации) информации о системе фармаконадзора ДРУ в государстве — члене ЕАЭС в обязательном порядке необходимо представить следующие документы:

- если ДРУ впервые подает заявку на регистрацию ЛП на единый рынок ЕАЭС, в составе РД представляют актуальную версию МФСФ ДРУ. Данный документ должен быть составлен в соответствии с требованиями GVP ЕАЭС к структуре и содержанию разделов;

- при последующих заявках на регистрацию ЛП от имени данного ДРУ представляют краткую характеристику системы фармаконадзора ДРУ.

Применение этих требований Правил регистрации на практике имеет особенности. Так, если ЛП уже находятся в обращении на рынке одного или нескольких государств — членов ЕАЭС, ДРУ имеет возможность привести РД на ЛП в соответствие с данными правилами, минуя процедуру регистрации. При процедуре приведения РД на ЛП в соответствие (гл. XIII Правил регистрации) ДРУ должен представить документ о системе фармаконадзора, а именно МФСФ. Первой заявкой считают подачу заявления от ДРУ на регистрацию в соответствии с гл. V, VI Правил регистрации. Поэтому даже в случае, если ДРУ уже получил регистрационное удостоверение, выданное по

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 30.01.2020) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

³ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 2). EMA/816573/2011 Rev 2*. EMA; 2017.

правилам ЕАЭС по процедуре приведения в соответствие (Правила регистрации, гл. XIII), для регистрации нужно предоставлять МФСФ.

При подаче РД на ЛП в последующем в соответствии с Правилами регистрации ДРУ вместо МФСФ может представлять краткую характеристику системы фармаконадзора ДРУ, но и в этом случае процедура имеет следующие особенности.

В ЕС при проведении процедуры регистрации ЛП каждому МФСФ присваивается уникальный номер, указывающий, что данный документ зарегистрирован на территории ЕС. В уполномоченных регуляторных органах государств — членов ЕАЭС создание базы информации о МФСФ находится на начальной стадии. Кроме того, при поступлении РД в экспертную организацию каждый эксперт имеет доступ к документам только в рамках своего задания. Поэтому если заявитель указывает, что он уже подавал МФСФ в составе РД при регистрации другого препарата, эксперт не имеет доступа к этому досье и не может провести экспертизу документа, представленного в составе другого РД. Только в случае, если ЛП, в составе РД которого был представлен МФСФ, прошел регистрацию, можно говорить о том, что система фармаконадзора, представленная в МФСФ, соответствует действующим требованиям. Если же несколько ЛП одного заявителя проходят экспертизу на разных стадиях регистрации, преждевременно делать заключение о том, что МФСФ уже одобрен. Возможно, по РД, представленному первым на экспертизу, заявителю направлен экспертный запрос недостающей информации (причем необязательно этот запрос касается документов о системе фармаконадзора), и рассмотрение ЛП в рамках регистрации приостановлено. В этом случае первым зарегистрированным мог бы стать ЛП, заявка на регистрацию которого была подана второй (или любой последующей). В РД второго (или любого последующего) ЛП мог быть представлен уже не МФСФ, а краткая характеристика системы фармаконадзора ДРУ, которая в данной ситуации не может быть принята экспертом в соответствии с Правилами регистрации. Чтобы избежать подобной ситуации, целесообразно представлять МФСФ в составе каждого РД до того момента, пока не будет зарегистрирован на территории ЕАЭС хотя бы один ЛП от данного заявителя. Наличие номера регистрационного удостоверения, выданного по правилам ЕАЭС, дает гарантию, что МФСФ соответствует требованиям Правил GVP, и в дальнейшем при регистрации ЛП возможна подача в составе РД краткой характеристики системы фармаконадзора ДРУ.

В МФСФ должны быть указаны все ДРУ, которые используют данную систему фармаконадзора. В практике экспертной организации имели место отдельные случаи, когда ДРУ подавал МФСФ другой компании без указания того, что они совместно используют одну систему фармаконадзора. В этом случае эксперт будет запрашивать МФСФ, в котором описана система фармаконадзора конкретного ДРУ.

В соответствии с п. 3.2.1 Правил GVP ЕАЭС⁴ МФСФ должен находиться на территории государств — членов ЕАЭС в месте выполнения основной деятельности по фармаконадзору либо в месте, в котором квалифицированное лицо отвечает за осуществление фармаконадзора.

МФСФ должен содержать разделы в следующей последовательности:

- информация об УЛФ;
- организационная структура ДРУ;
- источники получения данных по безопасности;
- компьютерные системы и базы данных;
- процессы;
- применение системы фармаконадзора;
- система управления качеством;
- приложение.

Требования к содержанию обязательной информации в разделах также установлены законодательно⁵.

Раздел МФСФ об УЛФ

Раздел должен содержать:

- описание должностных обязанностей УЛФ, которые служат гарантией наличия у УЛФ полномочий по фармаконадзору для обеспечения выполнения требований законодательства;
- резюме УЛФ с информацией об образовании, наличии дополнительной подготовки в области фармаконадзора (курсы повышения квалификации, семинары, конференции и др.);
- контактную информацию УЛФ: фамилию, имя, отчество (если применимо), почтовый и рабочий адрес, номер телефона, адрес электронной почты;
- описание квалификации и опыта работы в фармаконадзоре УЛФ, а также других сотрудников, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору (например, сотрудников отдела фармаконадзора);
- информацию о применении резервных соглашений в случае отсутствия УЛФ: фамилию, имя, отчество (если применимо), должность сотрудника, замещающего УЛФ. В случае делегирования некоторых задач УЛФ другому сотруднику

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁵ Там же.

их перечень с указанием лиц, которым они были переданы, должен быть представлен в приложении к МФСФ.

Информацию в этом разделе можно представлять в произвольной форме, например в виде таблицы (копии документов в электронном виде размещают в приложении к МФСФ).

В соответствии с п. 2.14 Правил GVP ЕАЭС в каждой системе фармаконадзора может быть только одно УЛФ. Однако так как УЛФ должно проживать и работать на территории одного из государств, входящих в ЕАЭС (п. 2.16.2 Правил GVP ЕАЭС), уполномоченные органы государств-членов вправе требовать назначения в компании контактного лица по фармаконадзору на национальном уровне, подчиненного УЛФ. Контактное лицо на национальном уровне может выполнять функции УЛФ.

В случае временного отсутствия УЛФ в компании необходимо назначить сотрудника, выполняющего функции УЛФ, а также предоставить контактную информацию и описание его квалификации и опыта, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору.

Раздел МФСФ об организационной структуре ДРУ

В разделе должны быть описаны основные структурные подразделения, занимающиеся фармаконадзором, и взаимоотношения между ними. Необходимо указать положение УЛФ в организации и адрес местонахождения, по которому осуществляется деятельность по фармаконадзору. В разделе также должно быть отмечено наличие или отсутствие факта передачи обязательств по фармаконадзору на аутсорсинг. При этом для значимой деятельности (оказание услуг по фармаконадзору, делегирование деятельности по МФСФ) в приложении должны быть представлены копии подписанных договоров, а для других менее значимых видов деятельности достаточно перечня договоров и соглашений. Нужно отметить, что вся ответственность за выполнение задач и обязанностей по фармаконадзору лежит на ДРУ, поэтому ДРУ должны контролировать любую деятельность, переданную на аутсорсинг, путем аудита этих организаций.

Раздел МФСФ об источниках получения данных по безопасности

В разделе необходимо привести описание основных подразделений компании, ответственных за сбор индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, получаемых методом спонтанных сообщений, и сообщений по запросу о нежелательных

реакциях при применении ЛП, зарегистрированных на территории государств — членов ЕАЭС. Информация по безопасности может быть представлена в форме списка или таблицы с указанием государства, характера деятельности и ЛП. Кроме того, должен быть представлен список всех текущих и завершенных в течение последних двух лет исследований ЛП с описанием статуса каждого исследования (программы), указанием государства, в котором оно проводится или было проведено, наименования ЛП и основных целей исследования. Интервенционные и неинтервенционные исследования должны быть указаны отдельно, в соответствии с действующим веществом ЛП. Если клинических исследований ЛП не было и не запланировано, это также следует указывать. Недопустимо размещать ссылку на реестры в Государственном реестре лекарственных средств. Также в разделе целесообразно указывать внутренние стандарты организации, согласно которым ведется работа с источниками получения данных.

Раздел МФСФ о компьютерных системах и базах данных

В раздел нужно включать описание расположения и функциональные возможности компьютерных систем и баз данных, используемых для получения, верификации и представления информации по безопасности ЛП.

При использовании компьютерных систем или баз данных нужно указывать их применимость к деятельности по фармаконадзору, объем компьютеризации в рамках системы фармаконадзора, статус валидации, порядок осуществления резервного копирования, а также способ контроля доступа, смены пароля, архивирования данных. Если ДРУ использует систему на бумажных носителях, необходимо описать, как именно осуществляется хранение и защита от повреждения бумажной документации, кто имеет доступ к документам, каким образом происходит архивирование содержащейся на бумажных носителях информации.

Раздел МФСФ о процессах

Раздел должен включать описание процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору. В этом разделе приводят краткое описание основных процессов фармаконадзора:

- мониторинг соотношения «польза — риск» ЛП, получение информации из баз данных по безопасности, процесс генерирования, верификации, приоритизации и оценки сигналов;
- представление периодических обновляемых отчетов по безопасности (ПООБ);

- процесс управления рисками, мониторинга результатов внедрения мер минимизации рисков;
- представление плана управления рисками (ПУР);

- оценка и предоставление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций, сбор, верификация, получение дополнительной информации. В процедурах по данному разделу должно быть четкое разграничение локальных и международных видов деятельности;

- предоставление информации о проблемах по безопасности медицинской общественности, потребителям и в уполномоченные органы государств — членов ЕАЭС;

- внесение изменений, касающихся безопасности ЛП, в нормативную документацию.

Процедуры должны охватывать внутренний и внешний обмен данными по безопасности. Должны быть представлены документы, подтверждающие наличие надлежащей системы обеспечения качества в системе фармаконадзора: данные о функциях и обязанностях УЛФ, ответы на запросы уполномоченных органов государств-членов, данные о поиске информации о безопасности ЛС в специальной литературе, контроле изменений в базах данных по безопасности, соглашениях об обмене данными по безопасности, архивировании данных по безопасности, аудите фармаконадзора, контроле системы качества и обучении по фармаконадзору сотрудников компании. При составлении данного раздела можно использовать составленную в произвольном формате таблицу с наименованиями и номерами всех процедурных документов фармаконадзора.

Раздел МФСФ о применении системы фармаконадзора

Раздел должен включать подтверждение непрерывного проведения мониторинга функционирования системы фармаконадзора и описание методов мониторинга. Установлены следующие минимальные требования к содержанию данного раздела:

- описание процедуры оценки правильности представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях: необходимо представить документацию (возможно, графики и рисунки), подтверждающую своевременность подачи информации в соответствии с требованиями законодательства;

- описание показателей, используемых для контроля качества представленной информации и деятельности по фармаконадзору. К контрольным показателям относится информация, полученная от уполномоченных органов государств-членов и касающаяся качества представления

сообщений о нежелательных реакциях, ПООБ, ПУР и др.;

- анализ своевременности представления ПООБ в уполномоченные органы государств-членов;

- анализ своевременности внесения изменений по безопасности ЛП в нормативные документы, а также дата и описание необходимых изменений по безопасности ЛП, которые были выявлены, но еще не были поданы в уполномоченный орган;

- анализ выполнения обязательств согласно ПУР.

Раздел МФСФ о системе качества

В разделе необходимо предоставить описание системы управления качеством в структуре организации и применения системы качества в фармаконадзоре. Раздел состоит из трех подразделов: процедурные документы, обучение и аудит.

В подразделе «процедурные документы» должен быть представлен список документально оформленных процедур и процессов, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору. В списке указывают номер документа, наименование, дата вступления в силу (для стандартных операционных процедур (СОП), рабочих инструкций, руководств и т.д.) и описание условий доступа к документам. Должны быть указаны СОП услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору, переданных на аутсорсинг и принадлежащие третьим сторонам. Следует отметить, что не нужно полностью представлять СОПы, это внутренние документы организации. Для регуляторных органов в данном случае важно, что есть необходимый перечень СОПов, в которых описывается каждый значимый процесс. Содержание СОПов является предметом аудита.

Сотрудники подразделений фармаконадзора, а также персонал, который по роду своей деятельности может получать сообщения по безопасности, должны пройти обучение, позволяющее осуществлять деятельность по фармаконадзору.

В подразделе «обучение» представляют следующую информацию:

- организационная структура рабочей группы с количеством людей, участвующих в осуществлении деятельности по фармаконадзору, указание места хранения квалификационных документов;

- список мест нахождения сотрудников в рабочее время;

- краткое описание контекста обучения, включая информацию о месте хранения документов об обучении;

- инструкции по критическим процессам.

В подразделе «аудит» должна быть предоставлена информация об аудите системы обеспечения

качества в системе фармаконадзора. Список запланированных и завершенных аудитов системы фармаконадзора приводят в приложении к МФСФ. Список должен содержать даты, область проведения и состояние завершения аудитов. Необходимо указывать комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты, которые были оценены как существенные или критические, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных мероприятий со сроками исполнения. Должна быть представлена ссылка на полный отчет о проведенном аудите.

Для управления системой фармаконадзора МФСФ должен содержать описание процессов регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений.

Приложение к МФСФ

Перечень документов приложения может быть расширен, но обязательно должен содержать:

- перечень ЛП, которые зарегистрированы ДРУ в государствах — членах ЕАЭС и в третьих государствах, на которые распространяется действие МФСФ. Необходимо представить информацию о наименованиях ЛП, международных непатентованных наименованиях действующих веществ, наименовании государства, в котором действует регистрационное удостоверение и номерах регистрационных удостоверений. Перечень должен быть структурирован согласно наименованиям действующих веществ. В случае совместных систем фармаконадзора для нескольких ДРУ должен быть представлен перечень ЛП и ДРУ, которые применяют систему фармаконадзора, описанную в МФСФ. Это позволит сформировать полный перечень ЛП, на которые распространяется МФСФ;

- перечень контрактных договоренностей, касающихся делегированной деятельности по фармаконадзору, включая соответствующие ЛП и территории;

- перечень задач, делегированных УЛФ;

- списки всех завершенных за 10-летний период и запланированных аудитов;

- перечень показателей деятельности по фармаконадзору (когда это применимо);

- перечень находящихся в ведении ДРУ других МФСФ (когда это применимо).

МФСФ должен быть составлен в читаемой и доступной форме. Информация в МФСФ должна быть исчерпывающей, достоверной и отражать действующую систему фармаконадзора в текущий момент. Информацию необходимо регулярно обновлять, при необходимости МФСФ должен быть пересмотрен с учетом полученного опыта,

технического и научного прогресса, изменений в нормах регулирования.

На основании результатов оценки документов о системе фармаконадзора в составе РД определены наиболее часто встречающиеся ошибки заявителей при составлении МФСФ — отсутствие разделов МФСФ или необходимых в них данных. Наиболее часто ДРУ не предоставляют сведения об УЛФ (резюме, данные об обучении и профессиональной подготовке, порядке его замещения и др.). Зарубежные компании нередко не предоставляют сведения о контактном лице по фармаконадзору в Российской Федерации либо представляют документы о системе фармаконадзора ДРУ в ЕС, в которых не учтены требования к фармаконадзору на территории Российской Федерации. Зачастую представленный МФСФ не отражает действующую систему фармаконадзора ДРУ, в документе могут быть приведены ссылки на устаревшие нормативные документы, а МФСФ может быть составлен с грамматическими и стилистическими ошибками. В некоторых случаях ДРУ вместо МФСФ представляют СОП — документ, предназначенный только для внутреннего пользования компанией и не позволяющий оценить систему фармаконадзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принятие Правил GVP ЕАЭС явилось важным шагом в создании единого института надлежащих практик на территории государств — членов ЕАЭС и расширило обязанности ДРУ по фармаконадзору.

Включение документов по фармаконадзору ДРУ в состав РД на ЛП стало важным этапом в повышении безопасности применения лекарственных средств. Выявленные ошибки представления МФСФ в составе РД, вероятно, обусловлены недостаточным уровнем подготовки и практических навыков в области фармаконадзора сотрудников ДРУ. Для обеспечения эффективной работы системы фармаконадзора ДРУ и надлежащей подготовки документов о системе фармаконадзора ДРУ при регистрации ЛП необходимо повышение профессионального уровня специалистов в данной области.

Вклад авторов. *И. И. Снегирева* — идея, планирование, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация материала, анализ результатов, написание, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *Е. О. Журавлева* — анализ и интерпретация результатов, написание отдельных разделов текста, редактирование текста; *Н. Ю. Вельц* — сбор и систематизация материалов, поступающих в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, анализ источников литературы, обобщение результатов, формулировка выводов.

Authors' contributions. *Irina I. Snegireva*—elaboration of the study idea and design, planning of the study, collection

and systematisation of data, analysis and interpretation of results, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *Evgeniya O. Zhuravleva*—analysis and interpretation of results, writing of individual parts of the paper, editing of the text; *Nataliya Yu. Velts*—collection and systematisation of data submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, literature review, preparing summary of results, formulation of conclusions.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных науч-

ных 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. 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. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования — итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум*. 2019;(3):8–14. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium = Remedium*. 2019;(3):8–14 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-8-14>
2. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86–90. [Gildeeva GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):86–90 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>
3. Мурашко МА, Косенко ВВ, Асеецкая ИЛ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Новые требования к мониторингу безопасности лекарственных средств в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2017;(2):17–21. [Murashko MA, Kosenko VV, Aseckaya IL, Polivanov VA, Glagolev SV. New standards for drug safety monitoring in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017;(2):17–21. (In Russ.)]
4. Асеецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72. [Aseckaya 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>
5. Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовой мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(2):11–27. [Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA. Typical pharmacovigilance system master file (PSMF). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(2):11–27 (In Russ.)]
6. Пика ТО, Суханова ММ. Особенности подготовки регистрационного досье медицинского изделия в целях его регистрации в рамках Евразийского экономического союза. *Вестник Росздравнадзора*. 2020;(2):25–9. [Pika TO, Sukhanova MM. Aspects of preparation of the medical device file in order of the registration within a framework of the Eurasian Economic Union. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzora*. 2020;(2):25–9 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук. *Irina I. Snegireva*. Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Журавлева Евгения Олеговна. *Evgeniya O. Zhuravleva*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Yu. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Статья поступила 07.07.2020

После доработки 11.09.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 7 July 2020

Revised 11 September 2020

Accepted for publication 11 December 2020



Влияние транспортеров органических анионов на развитие нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств

*О. В. Муслимова, В. А. Евтеев, И. А. Мазеркина

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

Резюме. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются во всем мире в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств. Использование препаратов этой группы без соблюдения рекомендаций инструкции по их медицинскому применению повышает риск развития серьезных нежелательных реакций со стороны различных органов и систем. У 5–18% пациентов, получающих НПВС, развиваются нежелательные реакции, связанные с нарушениями функции почек. Важную роль в реализации негативного воздействия НПВС на почки играют белки-транспортеры органических анионов, посредством которых эти препараты экскретируются в мочу. Цель работы: анализ и систематизация данных научной литературы о роли транспортеров органических анионов в механизмах развития нефротоксичности при применении НПВС. Выявлено, что нежелательные реакции со стороны почек при приеме НПВС обусловлены несколькими механизмами, в том числе нарушением синтеза простагландинов из-за блокады циклооксигеназы 1 и/или 2 типов и прямым токсическим действием на эпителий почечных канальцев с развитием тубулярного некроза вследствие взаимодействия этих препаратов с транспортерами органических анионов. Кроме того, подавляя работу транспортеров органических анионов 1 и 3 типов, НПВС могут не только усиливать, но и уменьшать нефротоксические эффекты других лекарственных средств (при совместном применении), а также эндогенных и экзогенных токсинов. Поскольку применение НПВС имеет большое значение в терапии многих заболеваний (в том числе у пациентов пожилого возраста и с сопутствующей почечной патологией), исследование патогенеза нежелательных реакций со стороны почек, развивающихся с участием транспортеров лекарственных средств, будет продолжено.

Ключевые слова: транспортеры органических анионов; нестероидные противовоспалительные средства; НПВС; нефротоксичность; интерстициальный нефрит; межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Муслимова ОВ, Евтеев ВА, Мазеркина ИА. Влияние транспортеров органических анионов на развитие нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):198–204. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-198-204>

***Контактное лицо:** Муслимова Ольга Валерьевна; muslimova@expmed.ru

Effect of Organic Anion Transporters on the Development of Nephrotoxicity in the Context of NSAIDs Use

*O. V. Muslimova, V. A. Evteev, I. A. Mazerkina

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

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used worldwide as pain relievers, antipyretics, and anti-inflammatory drugs. Failure to comply with the instructions for medical use of this group of drugs increases the risk of serious adverse reactions on the part of different organs and systems. From 5 to 18% of patients taking NSAIDs develop adverse reactions associated with impaired renal function. Organic anion transporter (OAT) proteins, which mediate the drug excretion with urine, have an important role to play in the NSAIDs adverse effect on kidneys. The aim of the study was to analyse and systematize scientific literature on the role of OATs in nephrotoxicity development in the context of NSAIDs use. It was revealed that adverse kidney reactions associated with NSAIDs are determined by several mechanisms, including inhibition of prostaglandin synthesis due to cyclooxygenase-1 and/or cyclooxygenase-2 blockade, and direct toxic effect on renal tubule epithelium followed by tubular necrosis due to NSAIDs interaction with OATs. Moreover, by suppressing OAT1 and OAT3, NSAIDs can not only enhance, but also reduce nephrotoxic effects of other medicines (when used together) and endogenous/exogenous toxins. Considering that NSAIDs are widely used in the treatment of various diseases (including in elderly patients and patients with concomitant renal diseases), it is still relevant to study mechanisms of adverse kidney reactions associated with drug transporters.

Key words: organic anion transporters; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs; nephrotoxicity; interstitial nephritis; drug-drug interaction

For citation: Muslimova OV, Evteev VA, Mazerkina IA. Effect of organic anion transporters on the development of nephrotoxicity in the context of NSAIDs use. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):198–204. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-198-204>

***Corresponding author:** Olga V. Muslimova; muslimova@expmed.ru

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами в мире. НПВС используют для купирования таких распространенных неспецифических симптомов, как боль и воспаление, которые сопровождают многие заболевания, от острых респираторных до тяжелых заболеваний опорно-двигательного аппарата и онкологической патологии [1].

Применение НПВС в терапевтических дозах по показаниям и с учетом противопоказаний, закрепленных в инструкциях по медицинскому применению, одобренных национальным органом регулирования в сфере обращения лекарственных средств, считается относительно безопасным. Однако довольно часто пациенты используют НПВС off-label (в режиме дозирования, для популяции или в иных случаях, не предусмотренных инструкцией). НПВС являются препаратами безрецептурного отпуска, что способствует их бесконтрольному приему. Результаты исследования, проведенного в США в 2002 г., показали, что 83% опрошенных приобретали НПВС без рецепта, из них 15% принимали НПВС ежедневно, 49% не задумывались о потенциальных побочных эффектах, 30% полагали, что прием безрецептурных анальгетиков сопряжен с меньшим риском, 44% респондентов применяли препараты этой группы в более высоких дозах, чем рекомендовано в инструкции, а 22% опрошенных считали, что обязательно возникнут некие тревожные симптомы, которые укажут на возможные осложнения от приема НПВС [2].

Применение НПВС вне показаний и режима дозирования, закрепленных в инструкции по медицинскому применению, может приводить к тяжелым последствиям в виде развития серьезных нежелательных реакций (НР). Наиболее часто возникают поражения почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы [3]. НР, связанные с почками, развиваются у 5–18% пациентов, получающих НПВС [4]. Причем в ряде долгосрочных клинических исследований не было выявлено достоверной разницы между риском развития НР со стороны почек для представителей НПВС из групп неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [5–7]. В группе риска по развитию НР со стороны почек находятся пожилые пациенты с сопутствующей патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), печеночная и почечная недостаточность), пациенты, принимающие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, а также пациенты с обезвоживанием [8, 9].

Широкое использование НПВС ассоциировано прежде всего с развитием острого почечного повреждения, которое, в свою очередь, является фактором риска возникновения хронической почечной недостаточности (ХПН) [10]. В соответствии с рекомендациями Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) по диагностике и лечению ХПН следует избегать назначения пациентам НПВС при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² и ограничить длительность их приема при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [11]. Однако результаты анализа данных 8055 статей об амбулаторном применении НПВС у пациентов с ХПН, индексированных до октября 2017 г. в базах данных MEDLINE® и Embase®, показали, что, несмотря на рекомендации KDIGO, многие врачи амбулаторного звена продолжают назначать НПВС пациентам с разной степенью почечной недостаточности. Средний возраст пациентов с ХПН в этом исследовании составил 47–83 года [12]. По данным научной литературы, прием НПВС (вне зависимости от селективности в отношении ЦОГ) пожилыми пациентами длительно и в высоких дозах значительно повышает риск развития ХПН [13, 14].

НПВС, обладая высокой аналгезирующей и противовоспалительной эффективностью, зачастую не имеют альтернативы при лечении ревматоидного артрита и дегенеративных заболеваний суставов даже при наличии у пациентов хронических заболеваний почек и почечной недостаточности [15, 16]. Ежедневный прием НПВС становится неизбежным для обеспечения нормальной жизнедеятельности и улучшения качества жизни пациентов. Этот контингент также находится в группе риска развития нефротоксических эффектов.

НР со стороны почек при приеме НПВС включают электролитные нарушения (гиперкалиемию, гипонатриемию, гипофосфатемию, гипомагниемию), снижение гломерулярной фильтрации, нефротический синдром, ХПН, задержку жидкости и отеки, папиллярный некроз, острый и хронический интерстициальный нефрит [17]. В основном такие НР обусловлены нарушением синтеза простагландинов PgE₂ и PgI₂ из-за блокады ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к вазоконстрикции приносящей и выносящей артериол почечного клубочка. Следствием этого является снижение почечной перфузии, а также снижение стимуляции простагландинами выработки ренина и альдостерона, приводящее к задержке калия, воды и другим нарушениям электролитного баланса, а также почечно-му тубулярному ацидозу [18, 19].

Кроме того, важную роль в реализации негативного воздействия НПВС на почки играют белки-транспортеры, которые выводят эти препараты

из организма. НПВС, являясь слабыми органическими кислотами, секретируются в мочу через эпителий почечных канальцев посредством транспортеров органических анионов (organic anion transporter, OAT) из семейства SLC22. Наиболее важными переносчиками, обеспечивающими транспорт НПВС и других эндогенных и экзогенных гидрофильных органических анионов, являются OAT1 и OAT3, которые располагаются на базолатеральной мембране проксимальных почечных канальцев [20, 21].

Цель работы — анализ и систематизация данных научной литературы о роли транспортеров органических анионов в механизмах нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств.

Роль OAT в прямом токсическом действии НПВС на ткани почек

НПВС, посредством OAT1 и OAT3 поступая из кровеносного русла в клетки эпителия проксимальных почечных канальцев, могут в них накапливаться. При применении в дозах, превышающих рекомендованные в инструкции по медицинскому применению, а также при длительном приеме НПВС могут проявлять прямое цитотоксическое действие, приводящее к развитию тубулярного некроза. Описаны клинические случаи возникновения тубулярного некроза при приеме напроксена, целекоксиба, пироксикама, ибупрофена, диклофенака [22, 23]. Экспериментально установлено, что диклофенак при введении животным в токсической дозе (100–300 мг/кг) способен вызывать оксидативный стресс, фрагментацию ДНК клеток проксимальных почечных канальцев и их гибель через апоптоз. Исследователи пришли к выводу, что диклофенак является мощным нефротоксикантом и индуктором оксидативного стресса [24].

Роль OAT в развитии нефротоксичности НПВС на уровне межлекарственного взаимодействия

OAT участвуют в выведении через почки не только НПВС, но и других препаратов, в том числе потенциально нефротоксичных, поэтому логично предположить, что их совместное назначение может приводить к усилению или ослаблению влияния на почечные функции в результате межлекарственного взаимодействия.

Метотрексат, являющийся субстратом OAT, часто назначают совместно с НПВС для лечения заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом (ревматоидный артрит, подагра, воспалительные заболевания кишечника, онкопатология). При применении метотрексата из-за

накопления неизменного препарата и его нерастворимых метаболитов на поверхности почечных канальцев развивалась такая НР, как кристаллурическая нефропатия. Препарат также оказывал прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев [25]. НПВС при совместном использовании с метотрексатом уменьшают его выведение через клетки почечного эпителия, ингибируя OAT1 и OAT3, а также белки множественной лекарственной резистентности (multidrug resistance-associated protein, MRP) — MRP2, MRP4 и белки резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), располагающиеся на апикальной мембране эпителия проксимального почечного канальца. Это приводит к повышению нефротоксичности противоопухолевого препарата.

НПВС метаболизируются в печени с образованием глюкуронидов. Поскольку большая часть этих соединений экскретируется через почки с мочой теми же транспортерами OAT1 и OAT3, их влияние на почечную экскрецию метотрексата также было изучено [26]. Используя в качестве экспериментальной модели клеточную линию HEK293, стабильно экспрессирующую OAT1 и OAT3, авторы оценили влияние глюкуронидов диклофенака, R- и S-ибупрофена, R- и S-флурбипрофена и R- и S-напроксена на транспорт метотрексата. Все изученные глюкурониды продемонстрировали дозозависимое ингибирование выведения метотрексата через почечный эпителий посредством OAT1 и OAT3. Также было показано, что глюкурониды НПВС подавляют OAT3 в 5–15 раз сильнее, чем OAT1.

В другом исследовании изучалось влияние локсопрофена и других НПВС (ибупрофена, индометацина, фенилбутозона, флуфенамата и салицилатов) на транспорт метотрексата внутрь ооцитов *Xenopus laevis*, трансфецированных OAT1 и OAT3. Концентрации полумаксимального ингибирования (IC50) локсопрофена, его метаболита и других лекарственных средств (ЛС) находились в рамках терапевтического диапазона [27]. Таким образом, снижая выведение метотрексата через почки, НПВС (в особенности при использовании в высоких дозах) способствуют повышению его концентрации в крови, что провоцирует развитие НР со стороны почек и других органов и систем.

Роль OAT в уменьшении нефротоксичности некоторых лекарственных средств при совместном применении с НПВС

НПВС, ингибируя OAT в проксимальных почечных канальцах, могут способствовать уменьшению нефротоксичности других препаратов. Адефовир, антиретровирусный препарат для

лечения больных с вирусом иммунодефицита человека, элиминируется из организма путем канальцевой секреции и поступает в клетки проксимальных почечных канальцев с помощью OAT1. Нефротоксичность адефовира может проявляться острым тубулярным некрозом (в том числе за счет прямого токсического действия на клетки проксимальных почечных канальцев), иммунным интерстициальным нефритом и развивающимся в результате этого острым почечным повреждением [28, 29]. В эксперименте с использованием клеточных линий, стабильно экспрессирующих OAT1, применение НПВС в терапевтических концентрациях снижало аккумуляцию адефовира в клетках проксимальных почечных канальцев за счет подавления работы OAT1, тем самым предотвращая его прямое цитотоксическое действие. При совместном назначении с адефовиром работу OAT наиболее выражено подавляли дифлунизал, кетопрофен, флурбипрофен, индометацин, напроксен и ибупрофен. Их эффективность была сравнима с эффективностью общеизвестных ингибиторов OAT, таких как пробенецид и бетамипрон. Нефропротективные эффекты этих НПВС были продемонстрированы также *in vivo*. A.S. Mulato и соавт. пришли к выводу, что НПВС могут уменьшать нефротоксичность адефовира [30].

OAT выводят из кровеносного русла не только ЛС, эндогенные субстраты и токсины, но и различные экзогенные нефротоксины. Микотоксин охратоксин А обладает выраженной нефротоксичностью, вызывая тубулоинтерстициальный синдром, включая балканскую нефропатию. В эксперименте *in vitro* было показано, что поступление охратоксина А в клетки проксимальных почечных канальцев мышей посредством OAT1 и OAT3 снижается при добавлении пироксикама, одного из ингибиторов OAT [31, 32]. Таким образом, риск цитотоксического действия на клетки эпителия почечных канальцев уменьшается. НПВС, кроме того, вытесняют охратоксин А из связи с белками плазмы крови, препятствуя его поступлению в почки. Проводятся исследования по включению пироксикама, индометацина, аспирина в схемы лечения отравления охратоксином А [33, 34].

Роль НПВС в патогенезе ХПН вследствие их влияния на работу OAT

При ХПН происходит снижение выведения из организма уремических токсинов — веществ, ухудшающих функции внутренних органов (в частности, сердца) [35]. OAT1 и OAT3 отвечают за выведение более 35 уремических токсинов [36]. Индоксил сульфат (ИС) — один из уремических токсинов, которые накапливаются в крови

и тканях организма при ХПН. Увеличение концентрации ИС в сыворотке крови ассоциировано с прогрессированием ХПН, а также с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и летального исхода [37]. ИС элиминируется из организма путем канальцевой секреции с помощью OAT1 и OAT3 в проксимальных и дистальных почечных канальцах [38]. ИС обладает высоким нефротоксическим потенциалом: накапливаясь в клетках эпителия канальцев, он способен вызывать мощнейший оксидативный стресс и перекисное окисление липидов, что приводит к гибели клеток почечного эпителия, канальцевой дисфункции и в итоге к развитию интерстициального и гломерулярного фиброза. Таким образом, повреждаются все ткани почек, что способствует прогрессированию ХПН [39]. В исследовании с использованием животной модели (мыши) было показано, что внутривенное введение кетопрофена и диклофенака совместно с ИС значительно увеличивало площадь под фармакокинетической кривой для ИС (на 278 и 206% соответственно) и уменьшало клиренс ИС (на 82 и 71% соответственно). В исследовании *in vitro* на клеточной линии НЕК293, стабильно экспрессирующей OAT1 и OAT3, было продемонстрировано, что кетопрофен и диклофенак в дозах 100 и 50 мкМ снижали внутриклеточное накопление ИС соответственно на 47 и 34% (диклофенак) и 49 и 35% (кетопрофен), салициловая кислота в тех же дозах — на 37 и 32%. Таким образом, салициловая кислота обладала наименьшим ингибирующим действием на транспортеры. Авторами был сделан вывод, что применение НПВС (в частности, диклофенака и кетопрофена) при ХПН способно усугублять течение заболевания, ингибируя почечные OAT и значительно подавляя выведение из организма уремических токсинов [40].

Роль OAT в патогенезе НПВС-индуцированного интерстициального нефрита

При приеме НПВС может развиваться как острый, так и хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) (или интерстициальный нефрит) [41]. Лекарственно-индуцированный ТИН возникает в результате иммунного воспаления в интерстиции с вовлечением почечных канальцев, когда антигеном выступают ЛС или его метаболит, связанные с белками интерстиция или с белками тубулярной базальной мембраны [42, 43].

Участие ЛС в патогенезе острого ТИН подтверждается в 70–90% всех доказанных биопсией случаев данной патологии. Практически любой ксенобиотик способен вызвать интерстициальный нефрит. Однако наиболее часто острый

интерстициальный нефрит развивается на фоне применения β -лактамовых антибиотиков, блокаторов протонной помпы (БПП) и НПВС [44, 45]. По данным исследования, проведенного в Новой Зеландии, из 110 случаев острого интерстициального нефрита 32% развивалось при использовании БПП, 22% — НПВС, 23% — антибиотиков, 5% — диуретиков, 14% — других ЛС [46]. Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном в Шотландии в период с 2000 по 2012 г. Из 171 случая подтвержденного биопсией лекарственно-индуцированного интерстициального нефрита у 35% пациентов причиной его развития было применение антибиотиков и БПП, у 20% — НПВС [47]. По данным, полученным из 4840 статей, индексированных к 31 марта 2014 г. на платформе PubMed®, ТИН наиболее часто (>30 случаев) вызывали такие НПВС, как неселективные блокаторы ЦОГ (фенопрофен>ибупрофен>напроксен), селективные блокаторы ЦОГ (целекоксиб>рофекоксиб), а также ацеклофенак, индометацин, диклофенак, флурбипрофен, феназон, фенилбутазон, норамидопирин, нимесулид, пироксикам, сулиндак и др. [48].

Анализ научных публикаций показал, что хотя в основе патогенеза интерстициального нефрита лежат процессы иммунного воспаления, в его развитии не исключена роль ОАТ. Так, китайские ученые Y. Zhou и соавт. в ходе эксперимента вводили мышам адефовир (субстрат ОАТ) в виде монопрепарата или в комбинации с пробенецидом (общепризнанным ингибитором ОАТ) в течение 1, 7, 14 и 28 сут. У животных, получавших комбинацию адефовир+пробенецид в течение 14 и 28 сут, развивался выраженный интерстициальный фиброз, в то время как в группе животных, которым вводился только адефовир, не было выявлено никаких признаков фиброза. Авторы пришли к выводу, что назначение ингибиторов ОАТ с целью снижения цитотоксичности тех или иных ЛС может спровоцировать развитие интерстициального нефрита, особенно при длительной экспозиции препаратов даже в терапевтических дозах [49]. Большинство НПВС (вне зависимости от того, является ли ЛС субстратом ОАТ или нет) являются ингибиторами почечных ОАТ (в разной степени), расположенных на базолатеральной мембране. Наибольшей ингибирующей активностью в отношении ОАТ1 обладают диклофенак, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, мекенамовая кислота, в отношении ОАТ3 — ибупрофен, индометацин, кетопрофен, мекенамовая кислота, пироксикам, сулиндак [20]. Таким образом, нельзя исключить роль снижения функции ОАТ в патогенезе интерстициального нефрита, индуцированного применением НПВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными причинами возникновения НР со стороны почек при применении НПВС являются их использование без учета рекомендаций и противопоказаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, а также длительный систематический прием. Чаще всего нефротоксичность при применении НПВС развивается у лиц пожилого возраста, пациентов с сопутствующей выраженной патологией печени, почек, ХПН и ХСН, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, у лиц с обезвоживанием.

НПВС, влияя на эффективность работы ОАТ, могут проявлять как нефротоксическое действие (развитие тубулярного некроза, усугубление течения ХПН, усиление нефротоксичности других ЛС при совместном применении), так и нефропротективные свойства, обусловленные снижением поступления внутрь клеток почечного эпителия посредством ОАТ других ЛС и веществ с нефротоксическим потенциалом.

В целях повышения безопасности применения НПВС и минимизации их отрицательного действия на почки следует продолжать изучение патогенеза нефротоксичности препаратов этой группы, в том числе обусловленной влиянием на функционирование ОАТ.

Вклад авторов. *О. В. Муслимова* — разработка идеи исследования, работа с источниками литературы, анализ данных, формулирование выводов, написание и редактирование текста; *В. А. Евтеев* — работа с источниками литературы, анализ данных, формулирование выводов; *И. А. Мазеркина* — работа с источниками литературы, анализ данных.

Authors' contributions. *Olga V. Muslimova*—elaboration of the study idea, concept, and design, collection and analysis of literature data, formulation of conclusions, writing and editing of the text; *Vladimir A. Evteev*—collection and analysis of literature data, formulation of conclusions; *Irina A. Mazerkina*—literature review.

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. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
2. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2218–24.
3. Насонов ЕЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. *Лечащий врач.* 2006;(2). [Nasonov EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *Lechashchiy vrach = Attending Physician.* 2006;(2) (In Russ.)]
4. Vega J, Goecke H, Méndez GP, Guarda FJ. Nephrotic syndrome and acute tubular necrosis due to meloxicam use. *Ren Fail.* 2012;34(10):1344–7. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.718953>
5. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):1–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00002>
6. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther.* 2000;7(3):159–75. <https://doi.org/10.1097/00045391-200007030-00004>
7. Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Sci.* 2019;44(6):373–91. <https://doi.org/10.2131/jts.44.373>
8. Moore N, Pollack C, Butkera P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061–75. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135>
9. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457–68. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S39747>
10. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–8. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
11. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2017;19(1). Глава 4.4; с. 167–168. [KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2017;19(1) (In Russ.)] <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>
12. Lefebvre C, Hindíé J, Zappitelli M, Platt RW, Filion KB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease: a systematic review of prescription practices and use in primary care. *Clin Kidney J.* 2019;13(1):63–71. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz054>
13. Musu M, Finco G, Antonucci R, Polati E, Sanna D, Evangelista M, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(12):1461–72.
14. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, et al. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications—a national population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136508>
15. Sriperebuduri S, Hiremath S. The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):163–70. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000473>
16. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, Kłós A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017;30(6):781–6. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0352-z>
17. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal antiinflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143–50. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>
18. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, 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>
19. Curriel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain Med.* 2013;14(Suppl 1):S23–8. <https://doi.org/10.1111/pme.12275>
20. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal drug transporters and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):825–92. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0506-8>
21. Posada MM, Bacon JA, Schneck KB, Tirona RG, Kim RB, Higgins JW, et al. Prediction of renal transporter mediated drug-drug interactions for pemetrexed using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(3):325–34. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.059618>
22. Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am J Ther.* 1997;4(1):55–60. <https://doi.org/10.1097/00045391-199701000-00011>
23. Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S. Celecoxib-related renal papillary necrosis. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):114–5. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.114>
24. Hickey EJ, Raje RR, Reid VE, Gross SM, Ray SD. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(2):139–52. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00560-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00560-3)
25. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(2):147–58. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.147>
26. Iwaki M, Shimada H, Irino Y, Take M, Egashira S. Inhibition of methotrexate uptake via organic anion transporters OAT1 and OAT3 by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(6):926–31. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00970>
27. Uwai Y, Taniguchi R, Motohashi H, Saito H, Okuda M, Inui K. Methotrexate-loxoprofen interaction: involvement of human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;19(5):369–74. <https://doi.org/10.2133/dmpk.19.369>
28. Leowattana W. Antiviral drugs and acute kidney injury (AKI). *Infect Disord Drug Targets.* 2019;19(4):375–82. <https://doi.org/10.2174/1871526519666190617154137>
29. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):804–17. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.010>
30. Mulato AS, Ho ES, Cihlar T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs efficiently reduce the transport and cytotoxicity of adefovir mediated by the human renal organic anion transporter 1. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(1):10–5.
31. George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. Xenobiotic transporters and kidney injury. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;116:73–91. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.005>
32. Babu E, Takeda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Enomoto A, Enomoto A, Tojo A, et al. Role of human organic anion transporter 4 in the transport of ochratoxin A. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1590(1–3):64–75. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(02\)00187-8](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(02)00187-8)
33. Baudrimont I, Murn M, Betbeder AM, Guilcher J, Creppy EE. Effect of piroxicam on the nephrotoxicity induced by ochratoxin A in rats. *Toxicology.* 1995;95(1–3):147–54. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(94\)02899-6](https://doi.org/10.1016/0300-483x(94)02899-6)
34. Obrecht-Pfumo S, Gross Y, Pfohl-Leschkowicz A, Dirheimer G. Protection by indomethacin and aspirin against genotoxicity of ochratoxin A, particularly in the urinary bladder and kidney. *Arch Toxicol.* 1996;70(3–4):244–8. <https://doi.org/10.1007/s002040050267>
35. Vanholder R, Baumeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J, European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):863–70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007121377>
36. Wu W, Bush K, Nigam SK. Key role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes. *Sci Rep.* 2017;7(1):4939. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04949-2>
37. Lekawanvijit S, Krum H. Cardiorenal syndrome: role of protein-bound uremic toxins. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):149–54. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.009>
38. Peng YH, Sweet DH, Lin SP, Yu CP, Chao PD L, Hou YC. Green tea inhibited the elimination of nephro-cardiovascular

- toxins and deteriorated the renal function in rats with renal failure. *Sci Rep*. 2015;5:16226. <https://doi.org/10.1038/srep16226>
39. Лукичев БГ, Подгаецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев АШ. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2014;18(1):25–32. [Lukichev BG, Podgaetskaya OYu, Karunnaya AV, Rummyantsev AS. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(1):25–32 (In Russ.)]
40. Yu CP, Sweet DH, Peng YH, Hsieh YW, Chao PL, Hou YC, Lin SP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the renal excretion of indoxyl sulfate, a nephro-cardiovascular toxin, in rats. *Eur J Pharm Sci*. 2017;101:66–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.007>
41. Дударева ЛА, Батюшин ММ. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики. *Нефрология*. 2013;17(5):22–6. [Dudareva LA, Batyushin MM. Chronical tubule-interstitial nephritis induced by administration of nonsteroid anti-inflammatory drugs: epidemiological features and possibilities of early diagnostics. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013;17(5):22–6 (In Russ.)]
42. Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(2):72–9. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.016>
43. Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11):1826. <https://doi.org/10.3390/ijms17111826>
44. Pauksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology*. 2017;70(1):94–108. <https://doi.org/10.1111/his.13064>
45. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182–96. <https://doi.org/10.5056/jnm18001>
46. Simpson JJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(5):381–5. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x>
47. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, Fleming S, Kipgen D, Geddes CC, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM*. 2015;108(7):527–32. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu236>
48. Raghavan R, Eknayan G. Acute interstitial nephritis—a reappraisal and update. *Clin Nephrol*. 2014;82(3):149–62.
49. Zhou Y, Yang Y, Wang P, Wei M, Ma Y, Wu X. Adefovir accumulation and nephrotoxicity in renal interstitium: Role of organic anion transporters of kidney. *Life Sci*. 2019;224:41–50. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.042>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

Евтеев Владимир Александрович. *Vladimir A. Evteev*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

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

Статья поступила 21.05.2020

После доработки 19.08.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 21 May 2020

Revised 19 August 2020

Accepted for publication 11 December 2020

Нежелательные реакции в полости рта, ассоциированные с приемом низких доз метотрексата

*Н. В. Изможерова, А. А. Попов, Е. Ф. Гайсина, М. Н. Добринская, В. М. Бахтин, М. К. Шатунова,
А. М. Захватшина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

Резюме. Врачи различных специальностей в своей практике часто встречаются с нежелательными реакциями при применении лекарственных средств. Метотрексат может вызывать нежелательные реакции в полости рта, прежде всего эрозивно-язвенные поражения. Цель работы: анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска развития поражений слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с применением низких доз метотрексата, профилактике и лечении этих повреждений. Показано, что наиболее частыми нежелательными реакциями, возникающими в полости рта при применении низких доз метотрексата, являются длительно незаживающие болезненные участки некроза слизистой оболочки полости рта, часто неправильной формы (в том числе афты, язвы). Спектр гистопатологических изменений варьирует от неспецифического изъязвления до лихеноидных реакций. Лечение поражений полости рта, индуцированных применением низких доз метотрексата, заключается в прекращении приема препарата или снижении его дозы. При необходимости назначают прием фолиевой кислоты, местную симптоматическую терапию. Для своевременного выявления нежелательных реакций и проведения эффективной терапии практикующим врачам следует знать о возможности развития поражений слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с применением метотрексата, а также об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики препарата, способствующих их возникновению.

Ключевые слова: метотрексат; низкие дозы; нежелательные реакции; слизистая оболочка полости рта

Для цитирования: Изможерова НВ, Попов АА, Гайсина ЕФ, Добринская МН, Бахтин ВМ, Шатунова МК, Захватшина АМ. Нежелательные реакции в полости рта, ассоциированные с приемом низких доз метотрексата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):205–210. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-205-210>

***Контактное лицо:** Изможерова Надежда Владимировна; nadezhda_izm@mail.ru

Adverse Oral Reactions Associated with Low Doses of Methotrexate

*N. V. Izmozherova, A. A. Popov, E. F. Gaysina, M. N. Dobrinskaya, V. M. Bakhtin, M. K. Shatunova, A. M. Zakhvatoshina

Ural State Medical University,
3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

Abstract. Doctors of various medical specialties often encounter adverse drug reactions in their clinical practice. Methotrexate (MTX) can cause adverse reactions in the oral cavity, primarily erosions and ulcerations. The aim of the study was to analyse scientific literature on the prevalence, pathophysiological mechanisms, risk factors for oral lesions associated with low doses of MTX, their prevention and treatment. It was demonstrated that the most frequent oral adverse reactions associated with low doses of MTX are hard-to-heal painful necrotic and often irregularly shaped lesions of the oral mucosa (including aphthae and ulcers). The spectrum of histopathological changes ranges from nonspecific ulcerations to lichenoid reactions. Treatment of oral lesions induced by low doses of MTX consists in drug withdrawal or dose tapering. Folic acid and local symptomatic therapy can also be used, if necessary. Practitioners should be aware of the potential development of MTX-induced oral lesions, and specific aspects of the drug pharmacokinetics and pharmacodynamics in order to be able to ensure timely detection of adverse reactions and their effective treatment.

Key words: methotrexate; low doses; adverse reactions; oral mucosa

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Gaysina EF, Dobrinskaya MN, Bakhtin VM, Shatunova MK, Zakhvatoshina AM. Adverse oral reactions associated with low doses of methotrexate. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):205–210. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-205-210>

***Corresponding author:** Nadezhda V. Izmozherova; nadezhda_izm@mail.ru

Метотрексат (МТ) является препаратом первой линии для лечения ревматоидного артрита (РА), ювенильного идиопатического (ЮИА) и псориазического артрита (ПА), а также ряда других ревматических и значительной части онкологических заболеваний¹. Активность МТ

связывают в первую очередь с его антифолатными свойствами [1].

Применение МТ может сопровождаться развитием ряда нежелательных реакций (НР), связанные с дефицитом фолатов, развившимся вследствие применения МТ, проявляются в виде

¹ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. ID: KP250. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/173>

Capell H, Madhok R, McInnes IB. Practical prescribing guidelines in rheumatoid arthritis. London, New York: Martin Dunitz; 2003.

поражений слизистой оболочки полости рта (СОПР) и супрессии кроветворения [2]. Наиболее характерными поражениями СОПР на фоне приема низких доз МТ являются эрозивно-язвенные поражения [3]. Кроме того, при применении МТ могут развиваться инфекционные процессы (реактивация вируса простого герпеса и грибов рода *Candida*), идиосинкратические (лейкопения, анемия, нейтропения), аллергические реакции (например, пневмонит) и НР, связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов (поражение печени)².

Актуальность работы определяется недостаточным освещением в научной литературе влияния применения МТ в низких дозах на состояние СОПР.

Цель работы — анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска развития поражений слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с применением низких доз метотрексата, профилактики и лечении этих поражений.

Поиск источников литературы, посвященных развитию НР в полости рта при применении низких доз МТ, осуществлялся по состоянию на 01.11.2019 в базе данных PubMed® по ключевым словам «methotrexate side effects», «methotrexate-induced oral mucositis», «ulcerative stomatitis», «methotrexate treatment», «methotrexate toxicity», а также в базе данных «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

МТ благодаря наличию иммунодепрессивных и противовоспалительных свойств используется для лечения многих заболеваний: аутоиммунных (РА, ЮИА, ПА и др.) — в низких дозах (до 30 мг/нед.), различных опухолевых заболеваний (лейкоз, неходжкинская лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, хориокарцинома и др.) — в высоких дозах (до 5000 мг/нед.) [5–8].

Применение МТ в низких дозах при ревматических заболеваниях обусловлено его противовоспалительным действием вследствие стимуляции образования аденозина, противовоспалительного медиатора, что приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, -8, -10, фактора некроза опухоли альфа), а также подавлению адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции через посткапиллярные венулы в зону воспаления [3]. Назначение МТ при злокачественных новообразованиях обусловлено его способностью подавлять синтез и репарацию ДНК. МТ является ингибитором дигидрофолатредуктазы (ДФФ), превращающей дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, которая служит основным донором метильных групп для синтеза пуринового нуклеотида тимидилата, необходимого для формирования молекулы ДНК. В клетке МТ подвергается

полиглутаминированию с образованием метаболитов, которые оказывают ингибирующее действие не только на ДФФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу [9]. Обладая S-фазовой специфичностью, он оказывает влияние на ткани с высокой пролиферативной активностью клеток: тормозит рост ревматоидного паннуса и злокачественных новообразований. Наиболее чувствительны к действию МТ активно делящиеся клетки опухолей, а также костного мозга, СОПР, кишечника, мочевого пузыря. Именно эти ткани организма подвергаются цитотоксическому действию МТ [9].

Патогенез нежелательных реакций

Все НР, ассоциированные с применением низких доз МТ, могут быть разделены на 4 патогенетические группы [10, 11]:

1) дозозависимые цитотоксические реакции (А), обусловленные антагонизмом МТ и фолиевой кислоты. В эту группу входят повреждения эпителиальных тканей, костного мозга и др.;

2) идиосинкратические и аллергические реакции (В), например интерстициальный пневмонит;

3) реакции, связанные с кумулятивным эффектом МТ (С), в том числе поражения печени и сердечно-сосудистой системы;

4) отсроченные реакции (D), в том числе тератогенность.

Повреждения СОПР, ассоциированные с применением низких доз МТ, относят к цитотоксическим реакциям. Механизм их развития при использовании низких и высоких доз препарата, предположительно, схож. Один из факторов повреждения СОПР — нарушение пролиферации эпителия вследствие ингибирования ДФФ и нарушения синтеза пуриновых азотистых оснований *de novo* [11]. Описано также повреждение микроциркуляции в результате подавления роста и дифференцировки эндотелиальных клеток и их предшественниц, в том числе в присутствии факторов роста эндотелиоцитов [12].

Гистопатологические изменения в очагах повреждений включают в себя гипертрофию эпителиоцитов и их ядер, гидropическую дистрофию базального слоя клеток, полиморфноклеточную инфильтрацию, сниженную кератинизацию, акантоз, язвообразование и воспаление [11].

В ряде источников показано, что возникновение НР в полости рта зависит от получаемой дозы МТ незначительно [7, 13, 14]. Предположительно, это может объясняться секрецией препарата со слюной, повышением его концентрации в ротовой жидкости и развитием местного токсического эффекта даже при использовании минимальных дозировок [11]. НР в полости рта могут

² Capell H, Madhok R, McInnes IB. Practical prescribing guidelines in rheumatoid arthritis. London, New York: Martin Dunitz; 2003.

быть обусловлены не только цитотоксическим действием МТ на эпителиоциты, но и развитием вторичного иммунодефицита с активацией оппортунистических инфекций, таких как кандидоз слизистых оболочек и оролабиальный герпес [11].

В большинстве случаев НР в полости рта, возникающие на фоне лечения низкими дозами МТ, сопровождаются выраженным болевым синдромом, который приводит к нарушению пищевого поведения из-за сложности пережевывания и глотания пищи, подавлению алиментарного поступления фолиевой кислоты, снижению массы тела и ухудшению общего состояния [10, 11].

Клинические варианты нежелательных реакций в полости рта

В научной литературе НР в полости рта, ассоциированные с терапией низкими дозами МТ, описываются преимущественно собирательными терминами «стоматит» или «язвы». В некоторых исследованиях было показано, что поражения СОПР являлись наиболее частым побочным эффектом при применении низких доз МТ [11]. По данным различных исследований, частота развития стоматита при монотерапии низкими дозами МТ колебалась от 5,7 до 17,0% [10, 13–15], в одном исследовании — достигала 60,7% [16]. Такое существенное различие может быть обусловлено разными схемами терапии, сопутствующим приемом фолиевой кислоты.

Чаще всего изменения в полости рта при терапии низкими дозами МТ описываются как длительно незаживающие болезненные участки некроза СОПР (в том числе афты, язвы), часто неправильной формы, при этом боль усиливается при приеме пищи. Элементы поражения локализуются на различных участках СОПР: дорсальные и латеральные поверхности языка, слизистая оболочка нижней губы, верхней и нижней челюсти, дна полости рта, щек. Спектр гистопатологических изменений варьирует от неспецифического изъязвления до лихеноидных реакций [10].

В научной литературе имеется небольшое количество описаний случаев НР в полости рта на фоне применения низких доз МТ у пациентов с разными ревматологическими заболеваниями. Опубликованные систематические обзоры объединяют в рамках метаанализа случаи развития поражений СОПР, ассоциированные с приемом МТ у пациентов с РА, псориазом, ПА и другими заболеваниями [13, 17]. Описан случай острой слизисто-кожной токсичности у пациента 79 лет с псориазом, получавшего низкие дозы МТ. У пациента наблюдали везикулярные и эрозивные поражения СОПР, а также поражения на псориазических бляшках и интактных участках кожи [18]. В другом клиническом случае были описаны множественные эрозии на слизистой оболочке щек, мягкого и твердого нёба у пациентки 58 лет,

развившиеся в течение 3 сут после начала терапии МТ в дозе 10 мг/нед. с сопутствующим ежедневным приемом фолиевой кислоты в дозе 5 мг [19]. Среди 28 больных ревматоидным артритом, получавших низкодозовую терапию МТ, было выявлено 17 случаев оральной токсичности, проявившейся в виде эрозивно-язвенных поражений [16].

МТ-индуцированный иммунодефицит способствует развитию лимфопролиферативных расстройств, которые могут появляться после 3–5 лет непрерывного лечения, хотя риск их развития у пациентов с РА исходно в 2,0–5,5 раза выше, чем в общей популяции [11, 20]. Основной механизм развития лимфопролиферативных расстройств не ясен. Иммунологические нарушения, имеющиеся у пациентов с РА, могут способствовать клональному отбору, приводящему к злокачественной трансформации В-клеток, снижению апоптоза пораженных В-клеток, уменьшению активности естественных киллеров, пролиферации латентной инфекции вируса Эпштейна—Барр, а также оказывать прямое онкогенное действие. Частота встречаемости лимфопролиферативных расстройств достоверно увеличивается при применении МТ в лечении РА у пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр [21]. Однако прямое влияние длительности терапии и дозы МТ на развитие лимфопролиферативных расстройств остается спорным [7]. Описан клинический случай развития В-клеточной лимфомы с положительной реакцией на вирус Эпштейна—Барр в десневой области у пациента с РА на фоне терапии МТ. Было обнаружено изъязвление десны с обнажением альвеолярной кости. Диагноз лимфопролиферативного заболевания был подтвержден гистологически [22].

Изменения в полости рта на фоне применения низких доз МТ связывают с неправильным дозированием препарата — ошибочным приемом ежедневной дозы ежедневно или сокращением времени между дозами. В соответствии со схемой дозирования МТ должен приниматься в виде однократного введения всей дозы 1 раз/нед. Деление недельной дозы на 2–3 раза, обычно с интервалом в 12 ч, допустимо, но не рекомендуется. Применение пациентом очередной дозы МТ раньше запланированного времени увеличивает количество пораженных клеток СОПР [23]. Токсичность МТ для СОПР увеличивается при снижении функции почек, приводящем к повышению уровня лекарственного средства в крови из-за сниженного почечного клиренса. Одновременный прием с сульфаниламидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, пожилой возраст, индивидуальная восприимчивость, сопутствующие заболевания, употребление алкоголя и наличие сопутствующих инфекционных процессов также повышают вероятность развития НР [23].

Поражения инфекционной этиологии в полости рта

Часть НР в полости рта на фоне применения низких доз МТ проявляется не цитотоксически, а инфекционными процессами и включает в себя реактивацию вируса простого герпеса и грибов рода *Candida* [11]. Герпетический гингивостоматит чаще проявляется локализованными везикулярными высыпаниями в области кожно-слизистого перехода губ. Однако описан случай тяжелого герпетического стоматита у пациентки 79 лет с дерматомиозитом, получавшей МТ, при котором процесс сопровождался формированием множественных эрозий на слизистой оболочке нижней губы и мягкого нёба, резким подъемом температуры и панцитопенией [24]. Отмена МТ, а также терапия лейковорином и меропенемом не дали эффекта. На пятый день лечения изменения на СОПР приобрели вид везикул, склонных к слиянию друг с другом. С учетом подозрения на герпетическую этиологию процесса была инициирована внутривенная терапия ацикловиром, что привело к значительному улучшению состояния пациента на следующие сутки. Инфекция была подтверждена путем выявления генетического материала *Herpes simplex virus 1* (HSV-1) в полученном до инициации противовирусной терапии биоптате. Для проведения дифференциального диагноза мукотоксической и герпетической этиологии орального эрозивно-язвенного процесса требуется тщательный сбор анамнеза, исследование крови и этиологическая диагностика (выявление генетического материала вирусов). В клинической практике дифференцировать два процесса на ранних этапах представляется затруднительным [24]. Подозрение на герпетическую этиологию процесса может возникнуть, если стоматит прогрессирует даже при отмене МТ, после приема фолиевой или фолиновой кислоты, а также в случае быстрого нарастания симптоматики с формированием выраженного болевого синдрома [24].

Реактивация инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, возникает чаще при использовании высоких доз МТ, например при его применении для подавления реакции «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга [11]. Описаны случаи возникновения орального кандидоза при использовании низких доз МТ для лечения РА [16].

Подходы к профилактике и лечению поражений, в полости рта

Токсическое действие МТ может быть усугублено исходным дефицитом фолиевой кислоты в организме. По этой причине пациентам,

получающим низкие дозы МТ, рекомендуется дополнительно принимать фолиевую или фолиновую кислоту не менее 5 мг/нед. в дни, свободные от приема МТ [25, 26]. Восполнение дефицита фолиевой кислоты способствует редукции НР, обусловленных ингибированием ДГФ, нарушением синтеза пуриновых азотистых оснований *de novo* и цитостатическим эффектом. Существующие данные относительно эффективности применения фолиевой кислоты противоречивы. Метаанализ [17] не показал статистически значимого влияния приема фолиевой кислоты на частоту язвенного поражения СОПР при использовании низких доз МТ (отношение шансов 0,83, 95% доверительный интервал 0,57–1,22).

Лечение МТ-индуцированных поражений полости рта заключается в прекращении приема препарата или снижении его дозы. Поражения полости рта при этом, как правило, полностью регрессируют в течение 2–3 нед. При необходимости назначают дополнительный прием фолиевой кислоты, местную симптоматическую терапию [16, 23, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее частыми НР, возникающими в полости рта при применении низких доз МТ, являются эрозивно-язвенные поражения СОПР. Наиболее частыми причинами возникновения НР в полости рта являются нарушения дозирования и режима приема низких доз МТ. Лечение МТ-индуцированных поражений полости рта заключается в прекращении приема препарата или снижении его дозы. При необходимости назначают дополнительный прием фолиевой кислоты, местную симптоматическую терапию. Особое внимание следует уделять постоянному контролю режима приема и дозировки МТ. Повышение информированности врачей различных специальностей, в том числе стоматологов, ревматологов, химиотерапевтов, гастроэнтерологов и других специалистов, участвующих в ведении пациента, получающего МТ, о НР, обусловленных приемом препарата, важно для их своевременного выявления и проведения эффективной терапии.

Вклад авторов. *Н. В. Изможерова* — идея, концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *А. А. Попов* — существенный вклад в дизайн исследования, обобщение результатов исследования, написание, редактирование текста и доработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи; *Е. Ф. Гайсина* — идея исследования, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *М. Н. Добринская* — сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование рукописи; *В. М. Бахтин* — сбор и анализ данных

литературы, доработка рукописи, написание разделов «Клинические варианты нежелательных реакций в полости рта», «Нежелательные реакции инфекционной этиологии в полости рта»; **М. К. Шатунова** — сбор и анализ данных литературы, написание текста; **А. М. Захватюшина** — сбор и анализ данных литературы, написание текста.

Authors' contributions. **Nadezhda V. Izmozherova**—elaboration of the idea, concept and design of the study, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; **Artem A. Popov**—made a significant contribution to the elaboration of the design of the study, summarising of the study results, writing, editing and finalisation of the text, approval of the final version of the paper; **Elena F. Gaysina**—elaboration of the idea of the study, compilation and analysis of scientific literature, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; **Maria N. Dobrinskaya**—compilation

and analysis of scientific literature, writing and editing of the text; **Viktor M. Bakhtin**—compilation and analysis of scientific literature, finalisation of the text, writing the parts “Clinical variants of adverse oral reactions during treatment”, “Infectious adverse oral reactions during treatment”; **Maria K. Shatunova**—compilation and analysis of scientific literature, writing the text; **Anna M. Zakhvatoshina**—compilation and analysis of scientific literature, writing 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. Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, Salouage I, Charfi R, Lakhal M, Klouz A. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol.* 2012;3(4):1–5. <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000125>
2. Yildiz H, Tayci I, Yildiz Ö, Demir MV. Pancytopenia and stomatitis induced by low-dose methotrexate use. *CHRISMED J Health Res.* 2017;4(1):52–4. <https://doi.org/10.4103/2348-3334.196068>
3. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018; 158:502–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>
4. de Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, Pluijm SM, Calasan MB, Weel AE, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):408–14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203725>
5. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП, Денисова РВ, Подчерняева НС, Сухорукых ОА и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. *Вопросы современной педиатрии.* 2018;17(2):110–25. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, Denisova RV, Podchernyaeva NS, Sukhorukikh OA, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2018;17(2):110–25 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1877>
6. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>
7. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. [Caprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, eds. *The state of cancer care for the population of Russia in 2018.* Moscow; 2019 (In Russ.)]
8. Souza CFD, Suarez OMZ, Silva TFM, Gorenstein ACLA, Quintella LP, Avelleira JCR. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):375–7. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163960>
9. Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J.* 2015;60(3):408–11. <https://doi.org/10.1111/adj.12235>
10. Chamorro-Petronacci C, García-García A, Lorenzo-Pouso AI, Gómez-García FJ, Padín-Iruegas ME, Gándara-Vila P, et al. Management options for low-dose methotrexate-induced oral ulcers: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(2):e181–e189. <https://doi.org/10.4317/medoral.22851>
11. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(1):52–62. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.020>
12. Annussek T, Szuwart T, Kleinheinz J, Koiky C, Wermker K. In vitro inhibition of HUVECs by low dose methotrexate — insights into oral adverse events. *Head Face Med.* 2014;10:19. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-10-19>
13. Lalani R, Lyu H, Vanni K, Solomon DH. Low-dose methotrexate and mucocutaneous adverse events: results of a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(8):1140–6. <https://doi.org/10.1002/acr.23999>
14. Nakarmi S, Pudasaini K, Adhikari B, Vaidya B. Adverse events profile of low-dose methotrexate in nepalese patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *J Nepal Health Res Counc.* 2020;18(3):360–5. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i3.2743>
15. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740>
16. Pedrazas CH, Azevedo MN, Torres SR. Oral events related to low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Braz Oral Res.* 2010;24(3):368–73. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242010000300018>
17. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate supplementation for methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(5):197–202. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000810>
18. Ferguson NN, Asarch A, VanBeek M, Swick BL. Acute mucocutaneous methotrexate toxicity associated with interface dermatitis and numerous eosinophils. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(4):e63–6. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31827b7674>
19. Souza CF, Suarez OM, Silva TF, Gorenstein AC, Quintella LP, Avelleira JC. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):375–7. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163960>
20. Furukawa S, Oobu K, Moriyama M, Kawano S, Sako S, Hayashida JN, et al. Oral methotrexate-related lymphoproliferative disease presenting with severe osteonecrosis of the jaw: a case report and literature review. *Intern Med.* 2018;57(4):575–81. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8946-17>
21. Ishida M, Hodohara K, Yoshii M, Okuno H, Horinouchi A, Nakanishi R, et al. Methotrexate-related Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder occurring in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(10):2237–41.
22. Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J.* 2015;60(3):408–11. <https://doi.org/10.1111/adj.12235>
23. Dervisoglou T, Matiakis A. Oral ulceration due to methotrexate treatment: A report of 3 cases and literature review. *Balkan*

- Journal of Dental Medicine*. 2015;19(2):116–20. <https://doi.org/10.1515/bjdm-2015-0045>
24. Akagi T, Mukai T, Fujita S, Yamamoto T, Fukuda M, Morita Y. Severe oral stomatitis due to reactivation of herpes simplex virus type 1 in a methotrexate-treated patient with dermatomyositis. *Immunol Med*. 2020:1–5. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1787585>
25. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Kat-chamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD000951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2>
26. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):258–64. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.53>
27. Troeltzsch M, von Blohn G, Kriegelstein S, Woodlock T, Gassling V, Berndt R, Troeltzsch M. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(5):e28–33. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.12.008>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Изможерова Надежда Владимировна, д-р мед. наук, доцент. *Nadezhda V. Izmozherova*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Попов Артем Анатольевич, д-р мед. наук, доцент. *Artem A. Popov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Гайсина Елена Фахаргалеевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena F. Gaysina*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1223-5790>

Добринская Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент. *Maria N. Dobrinskaya*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9208-9417>

Виктор Михайлович Бахтин. *Viktor M. Bakhtin*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Мария Константиновна Шатунова. *Maria K. Shatunova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2679-020X>

Анна Михайловна Захватюшина. *Anna M. Zakhvatoshina*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3421-5590>

Статья поступила 19.11.2020

После доработки 11.12.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 19 November 2020

Revised 11 December 2020

Accepted for publication 11 December 2020



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

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической информации» — 57940
- В региональных агентствах подписки
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940

Мониторинг безопасности лекарственных средств — международная информация

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенный экспертами Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 16 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: дулоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, десвенлафаксин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, пароксетин, венлафаксин, вортиоксетин, мirtазапин, рisperидон, клозапин, арипипразол, кветиапин, оланзапин, лакосамид, габапентин, прегабалин.

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

Для цитирования: Мониторинг безопасности лекарственных средств — международная информация. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):211–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-211-213>

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

Drug Safety Monitoring—International Information

Experts of the Department for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed administrative decisions of foreign regulatory authorities on limiting the use of some medicinal products and/or the need to introduce changes in patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles. The analysis helped to identify 16 administrative decisions that contain information on the following medicines registered in Russia: duloxetine, sertraline, paroxetine, citalopram, desvenlafaxine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, paroxetine, venlafaxine, vortioxetine, mirtazapine, risperidone, clozapine, aripiprazole, quetiapine, olanzapine, lacosamide, gabapentin, pregabalin.

Key words: adverse reactions; postmarketing studies; safety profile; drugs; patient information leaflet; pharmacovigilance

For citation: Drug safety monitoring—international information. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):211–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-211-213>

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

Данная информация носит справочный характер

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Антидепрессанты

Дулоксетин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома. Применяется для лечения депрессии, болевой формы диабетической невропатии.

В августе 2019 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Особые указания и меры предосторожности» инструкций по медицинскому применению лекарственных средств (ЛС), содержащих дулоксетин, информацией о риске развития послеродового кровотечения¹. Обсервационное исследование показало повышенный риск послеродовых кровотечений у женщин, принимавших дулоксетин в III триместре беременности, по сравнению

с женщинами, которые не принимали дулоксетин во время беременности, — 36/1000 и 23/1000 соответственно (скорректированный относительный риск: 1,53; 95% доверительный интервал 1,08–2,18). При лечении беременных дулоксетин следует применять только в случае, если потенциальная польза оправдывает риск для плода и матери.

Сертралин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина пресинаптической мембраной нейронов головного мозга и тромбоцитами. Применяется для лечения депрессии, обсессивно-компульсивного, панического и посттравматического стрессовых расстройств.

В мае 2019 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих сертралин, информацией о риске развития макулопатии²; в июне

¹ Cymbalta (duloxetine hydrochloride). Product Monograph Updates. Health Product InfoWatch — August 2019. Health Canada; 2019. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-august-2019.html#a3>

² PRAC recommendations on signals. Adopted at the 13–16 May 2019 PRAC meeting (EMA/PRAC/265212/2019). EMA; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf

2020 г. — о риске развития микроскопического колита³.

Пароксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Оказывает антидепрессивное и анксиолитическое действие. Применяется для лечения депрессии.

В марте 2020 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пароксетин, информацией о риске развития микроскопического колита⁴.

Циталопрам, десвенлафаксин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, пароксетин, сертралин, венлафаксин, вортиоксетин — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

В октябре 2020 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эти антидепрессанты, информацией о риске развития послеродового кровотечения⁵.

Миртазапин — блокатор центральных пресинаптических и постсинаптических α_2 -адренорецепторов, усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу. Седативное действие обусловлено блокадой гистаминовых H1-рецепторов. Блокирует серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₄-рецепторы и оказывает периферическое α_1 -адреноблокирующее действие. Применяется для лечения депрессий.

В марте 2020 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении разделов «Особые указания и меры предосторожности» и «Нежелательные реакции» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих миртазапин, информацией о риске развития амнезии и DRESS-синдрома⁶.

Антипсихотические средства (нейролептики)

Рisperидон обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT₂- и дофаминовым D₂-рецепторам.

Связывается с α_1 -адренорецепторами и, с несколько меньшей аффинностью, с гистаминовыми H₁-рецепторами и α_2 -адренорецепторами. Применяется для лечения шизофрении, поведенческих расстройств у пациентов с деменцией, маний при биполярных расстройствах.

В январе 2019 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих рисперидон, информацией о риске развития сомнамбулизма⁷; в феврале 2020 г. — о риске развития синдрома Стивенса—Джонсона и токсического эпидермального некролиза⁸.

Клозапин блокирует дофаминовые рецепторы ЦНС и препятствует дофаминовой передаче в базальных ганглиях и в лимбической части переднего мозга. Оказывает слабое блокирующее действие в отношении дофаминовых D₁-, D₂-, D₃- и D₅-рецепторов и выраженное — в отношении D₄-рецепторов. Обладает холиноблокирующими, периферическими α -адренолитическими свойствами, является антагонистом гистаминергических и серотонинергических рецепторов. Применяется для лечения маниакально-депрессивного психоза, эмоциональных и поведенческих расстройств, тяжелых расстройств сна.

В январе 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клозапин, информацией о риске развития обстипации⁹.

Арипипразол является частичным антагонистом дофаминовых D₂- и серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов и антагонистом серотониновых 5-HT₂-рецепторов. Применяется для лечения шизофрении, острых маниакальных эпизодов биполярного расстройства I типа.

В феврале 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло

³ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 May 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/257435/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf

⁴ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9–12 March 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/111214/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac-meeting_en.pdf

⁵ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28 September — 1 October 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/513083/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac-meeting_en.pdf

⁶ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 May 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/257435/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf

⁷ RISPERDAL (NDA-020272) (RISPERIDONE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 01/25/2019 (SUPPL-82). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=76>

⁸ RISPERDAL (NDA-020272) (RISPERIDONE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/05/2020 (SUPPL-85). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=76>

⁹ FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems. Risk increased at higher doses or when taken with other constipating medicines. 01/28/2020, FDA Drug Safety Communication. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/134733/download>

решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих арипипразол, информацией о риске развития окулогерического криза и DRESS-синдрома¹⁰.

Кветиапин проявляет высокое сродство к серотониновым 5HT₂-рецепторам, дофаминовым D₁- и D₂-рецепторам головного мозга. Обладает также высоким сродством к гистаминовым и α₁-рецепторам и менее выраженным — к α₂-рецепторам. Применяется для лечения острых и хронических психозов.

В феврале 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих кветиапин, информацией о риске развития острого генерализованного экземаатозного пустулеза¹¹.

Оланзапин проявляет сродство к серотониновым 5-HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 5-HT₆-рецепторам, D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-дофаминовым рецепторам, блокирующим эффектом в отношении M₁-, M₂-, M₃-, M₄- и M₅-холинорецепторов; также обладает сродством к α₁-адрено- и гистаминовым H₁-рецепторам рецепторам. Применяется для лечения шизофрении, маниакального эпизода, биполярного расстройства, депрессии.

В апреле 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих оланзапин, информацией о риске развития гиперсаливации¹².

Противосудорожные препараты

Лакосамид селективно повышает медленную инактивацию натриевых потенциалзависимых каналов, уменьшая повышенную возбудимость нейрональных мембран. Кроме того, связывается с белком ответа на коллапсин-2 (collapsin response mediator protein-2, CRMP-2), который

экспрессируется в нервной системе и участвует в процессах нейрональной дифференциации и контроле аксонального роста. Применяется для лечения парциальных эпилептических припадков.

В январе 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих лакосамид, информацией о риске развития судорог¹³.

Габапентин и прегабалин — структурные аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), не обладающие ГАМК-ергическими свойствами и не влияющие на захват и метаболизм ГАМК. Взаимодействуют с α₂-δ-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, снижают поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли. Применяются для лечения парциальных судорог и нейропатической боли.

В декабре 2019 г. FDA предупредило о риске развития дыхательной недостаточности при совместном применении ЛС, содержащих габапентин и прегабалин, с препаратами, угнетающими функцию ЦНС (опиоиды, антидепрессанты, антигистаминные средства), а также у пациентов с заболеваниями легких (ХОБЛ) и пожилых. Анализ базы данных FDA о нежелательных реакциях (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) и медицинской литературы 2012–2017 гг. показал, что 12 из 49 случаев развития дыхательной недостаточности на фоне приема габапентиноидов закончились летальным исходом¹⁴.

В апреле 2020 г. FDA рекомендовало дополнить инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих габапентин и прегабалин, информацией о риске развития дыхательной недостаточности при совместном применении с депрессантами ЦНС, а также у пациентов с заболеваниями легких (ХОБЛ)¹⁵.

*Информацию подготовили эксперты УЭБЛС
Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Кутехова Г.В.*

¹⁰ ABILIFY (NDA-021436) (ARIPRAZOLE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/05/2020 (SUPPL-44). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=38>

¹¹ SEROQUEL (NDA-020639) (QUETIAPINE FUMARATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/05/2020 (SUPPL-69). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=141>

¹² ZYPREXA (NDA-020592) (OLANZAPINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/23/2020 (SUPPL-74). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=462>

¹³ VIMPAT (NDA-022253) (LACOSAMIDE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 01/09/2019 (SUPPL-41). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=919>

¹⁴ FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). When used with CNS depressants or in patients with lung problems. FDA; 2019. <https://www.fda.gov/media/133681/download>

¹⁵ GRALISE (NDA-022544) (GABAPENTIN). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/02/2020 (SUPPL-26). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2227>

LYRICA (NDA-022488) (PREGABALIN). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/03/2020 (SUPPL-17). FDA; 2020 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=638>

Научно-практическая конференция
«Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (RegLek 2020)
Applied Research Conference
“Current Approaches to Evaluation of Medicinal Products” (RegLek 2020)

24–27 ноября 2020 г. в онлайн-формате состоялась научно-практическая конференция «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (RegLek 2020).

Основное внимание участники конференции уделили начавшемуся переходу к регистрации лекарственных препаратов по единым требованиям Евразийского экономического союза (ЕАЭС). С 1 января 2021 г. регистрация всех лекарственных препаратов по единым правилам ЕАЭС станет обязательной процедурой. Регистрационные досье на препараты, которые были зарегистрированы по национальным правилам, должны быть до 31 декабря 2025 г. приведены в полное соответствие с едиными требованиями ЕАЭС.

Секционное заседание «Переход экспертизы отношения риск/польза к правилам ЕАЭС» открыл доклад Д. В. Горячева (директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), в котором были обозначены особенности оценки и регистрации различных групп лекарственных препаратов в процедурах ЕАЭС. Первый опыт реальной экспертизы досье позволил выявить трудности при идентификации оригинальных и воспроизведенных препаратов, связанные преимущественно с дуализмом определений, заложенных в двух основных регулирующих сферу регистрации документах — Решении Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 78 и Решении Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85. Д. В. Горячев отметил сложность нормативных актов в области экспертизы и регистрации лекарственных препаратов, быструю их смену, что затрудняет деятельность как производителей, так и экспертов, и в связи с этим необходимость выработки консенсуса в этой области. В связи с этим он подчеркнул необходимость выработки консенсуса в трактовках определений и требований документов, регулирующих регистрацию и экспертизу лекарственных средств по новым правилам ЕАЭС.

А. И. Губенко (Центр экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) выделила основные отечественные и зарубежные документы, знание которых необходимо для формирования клинических модулей регистрационного досье. В докладе также были даны подробные рекомендации по надлежащей организационной структуре представляемых

в этом модуле отчетов о клинических исследованиях. Доклады Г. Н. Енгальчевой, А. П. Соловьевой (Центр экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) и Е. А. Юршевич (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь) были посвящены вопросам формирования отдельных модулей регистрационного досье. Данная информация крайне актуальна для владельцев и держателей регистрационных удостоверений на лекарственные средства, поскольку Руководство по составлению (формированию) регистрационного досье (в формате общего технического документа) находится на этапе разработки.

В докладе Ю. Н. Линьковой (BIOCAD) был описан опыт прохождения процедуры научного консультирования (Scientific Advice) Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) как части процесса разработки лекарственных препаратов.

В ходе конференции были затронуты другие вопросы регистрации и контроля качества лекарственных препаратов. Ю. В. Олефир (и. о. генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) отметил своевременность и эффективность процедуры ускоренной регистрации лекарственных препаратов, реализация которой экспертами учреждения позволила в максимально короткие сроки провести регистрацию нескольких жизненно важных препаратов в особых условиях пандемии COVID-19.

По итогам работы конференции можно сказать, что формирование общего рынка лекарственных препаратов на территории государств — членов ЕАЭС успешно продолжается. Завершается разработка единых требований к регистрации и контролю качества лекарственных препаратов и подготовка соответствующей нормативной базы. В то же время стало очевидно, что не все производители готовы к переходу на новые условия, большая часть до сих пор не подала заявления на приведение досье в соответствие с требованиями ЕАЭС. По состоянию на ноябрь 2020 г. в государствах — членах ЕАЭС было подано только 535 заявок на регистрацию по новым правилам и лишь 89 лекарственных препаратов получили регистрационные удостоверения. В связи с этим как экспертному сообществу, так и производителям лекарственных препаратов до конца 2025 г. предстоит проделать большой объем работы.



**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ**

**“СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРТИЗЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ”**

**24-27 НОЯБРЯ 2020 Г.
ОНЛАЙН ФОРМАТ**

25 НОЯБРЯ



ГОРЯЧЕВ ДМИТРИЙ
ДИРЕКТОР ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ И КОНТРОЛЯ
ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

Виды ЛП в зависимости от полноты регуляторной информации

1. Оригинальные ЛП
2. Воспроизведенные ЛП
3. Гибридные ЛП
4. ЛП с хорошо изученным медицинским применением
5. Комбинированные ЛП
6. Биоаналогичные (биоподобные) ЛП
7. ЛП, регистрируемые на условиях

Фотография публикуется с разрешения организатора конференции и докладчика

