

ISSN 2312-7821

Том 6, №2
2018

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

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



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

Основан в 2013 году.
Выходит 4 раза в год.

Подписной индекс
в первом полугодии 2018 г.: 70988.



Редакция журнала не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Точка зрения авторов может не совпадать с
мнением редакции журнала.

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

Авторские экземпляры не предусмотрены.

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

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

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

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

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ЖУРНАЛА:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

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

РЕДАКТОР:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

Казаков Александр Сергеевич, канд. мед. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

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

Айвор Ральф Эдвардс, UMS, Уппсала, Швеция

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

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

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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

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

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

SECTIONS:

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

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF:

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

EXECUTIVE EDITOR:

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

SCIENTIFIC EDITOR:

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

EDITOR:

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

EDITORIAL BOARD:

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

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

Kazakov Alexander S., PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

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

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

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

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

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

Stan Olsson, MB, ChB, FRCP (Lond), FRACP, UMS, Uppsala, Sweden

Ivor Ralph Edwards, UMS, Uppsala, Sweden

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

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

Yastrebova Nadezhda, PhD, UMS, Uppsala, Sweden



ISSN 2312-7821

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 6, №2
Апрель — июнь 2018

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

СОДЕРЖАНИЕ

Редакторская колонка 53

Оригинальные статьи

Непредвиденные нежелательные реакции лекарственных препаратов из группы ингибиторов
дипептидилпептидазы-4
*Т. В. Романова, Т. М. Букатина, Е. О. Журавлева, Г. В. Кутехова, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,
Д. А. Каперко, Н. Ю. Вельц, А. С. Казаков, Е. В. Шубникова, Р. Н. Аляутдин* 54

Сигнал как инструмент системы фармаконадзора
Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова, М. А. Дармостукова, Р. Н. Аляутдин 61

Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности
вследствие приема биологически активных добавок
М. Л. Максимов, С. А. Симакова 68

Фармакогенетика основных представителей транспортеров органических катионов
В. А. Евтеев, Р. Е. Казаков, О. А. Муслимова, Е. Ю. Демченкова 78

Актуальная информация

Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов 86

Разное

Правила для авторов 92

Учредитель	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Издатель	ООО «Ваше Цифровое Издательство»
ISSN	2312-7821
Периодичность	4 раза в год
Свидетельство о регистрации СМИ	ПИ № ФС77-55538 от 7 октября 2013 г.
Адрес редакции	127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2
Тел.	+7 (495) 234-61-04, доб. 61-85
E-mail	birf@expmed.ru
Онлайн-версия журнала	www.risksafety.ru
Подписано в печать	22.05.2018
© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2018	



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 6, No. 2
April — June 2018

CONTENTS

Editorial 53

Original Articles

Unexpected Adverse Reactions of the Drugs of the Group of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-4
T. V. Romanova, T. M. Bukatina, E. O. Zhuravleva, G. V. Kutekhova, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova, D. A. Kaperko, N. Yu. Velts, A. S. Kazakov, E. V. Shubnikova, R. N. Alyautdin 54

Signal as a Tool of the Pharmacovigilance
E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts, G. V. Kutekhova, M. A. Darmostukova, R. N. Alyautdin 61

A Review of Cases of Development of Acute Hepatic Insufficiency Due to the Intake
of Biologically Active Additives
M. L. Maksimov, S. A. Simakova 68

Pharmacogenetics of Organic Cation Transporters
V. A. Evteev, R. E. Kazakov, O. A. Muslimova, E. Yu. Demchenkova 78

Relevant Information

Analysis of the Decisions of Foreign Regulatory Authorities 86

Other

Information for Authors 92

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

Publisher «Your Digital Publishing» LLC

ISSN 2312-7821

Publication Frequency Quarterly

Mass media registration certificate PI No. FS77-55538 of October 7, 2013

Address 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051

Tel. +7 (495) 234-61-04, ext. 61-85

E-mail birf@expmed.ru

On-line version of the journal www.risksafety.ru

Passed for printing 22 May 2018

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

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

3 мая 2018 года на веб-сайте российской электронной библиотеки E-Library появилась информация о том, что пятилетний импакт-фактор РИНЦ (без самоцитирования) журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» за 2017 год увеличился более чем в два раза. Теперь он составляет 0,538, что означает высокий уровень востребованности публикуемой в журнале информации, на статьи в котором теперь часто ссылаются авторы статей в других журналах.

В связи с этим редакция журнала благодарит своих авторов за подготовку и представление к публикации актуальных, новых, интересных и профессиональных статей, представляющих такой интерес у клинических фармакологов и всех заинтересованных в безопасности фармакотерапии в России. Редакция обещает читателям приложить максимум усилий для дальнейшего сохранения и развития журнала.

Также в мае 2018 года произошел долгожданный переход журнала на новый веб-сайт <http://www.risksafety.ru>. Редакция журнала просит всех своих читателей, авторов и тех, кто еще только хочет стать читателями, авторами или рецензентами журнала, зарегистрироваться на этом новом сайте. Для этого необходимо заполнить и отправить форму регистрации в разделе «Зарегистрироваться» и получить логин и пароль. Начиная со следующего номера, журнал будет формироваться, редактироваться и рецензироваться на этом новом сайте. Ваши статьи могут быть направлены нам в редакцию через раздел «Авторам».

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

НЕПРЕДВИДЕННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

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

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. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — один из классов лекарственных препаратов для лечения пациентов с сахарным диабетом II типа. Анализ сообщений регуляторных органов показал, что увеличилось количество сообщений из FDA (США), Health Canada о случаях развития серьезных нежелательных реакций. Не все выявленные нежелательные реакции указаны в инструкции по применению в числе возможных побочных эффектов группы ингибиторов ДПП-4. В статье рассматриваются сообщения о нежелательных реакциях, выявленные в ходе мониторинга баз данных Российской Федерации и регуляторных органов зарубежных стран. Исследования безопасности применения ингибиторов ДПП-4 продолжаются по настоящее время.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ДПП-4; сахарный диабет II типа; гликозилированный гемоглобин

Для цитирования: Романова ТВ, Букатина ТМ, Журавлева ЕО, Кутехова ГВ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА, Каперко ДА, Вельц НЮ, Казаков АС, Шубникова ЕВ, Аляутдин РН. Непредвиденные нежелательные реакции лекарственных препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 54–60. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-54-60>

* Контактное лицо: Романова Татьяна Владимировна RomanovaTV@expmed.ru

UNEXPECTED ADVERSE REACTIONS OF THE DRUGS OF THE GROUP OF INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4

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

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

Abstract. Diabetes mellitus is the most acute medical and social problem related to the priorities of national health systems. The dramatic and urgent problems of diabetes mellitus are determined by the high prevalence of diabetes, high mortality and early disability of patients. The prevalence of diabetes mellitus in Western countries is 2–5 % of the population, and in developing countries reaches 10–15 %. Inhibitors of dipeptidylpeptidase-4 are one of the classes of drugs for the treatment of patients with diabetes mellitus type II. Now days the analysis of regulatory reports from developed countries show that the number of reports FDA, Health Canada on the risk of serious adverse reactions has increased. Not all detected adverse reactions are listed in the instructions for use among the possible side effects of the group of inhibitors of DPP-4. The article deals with reports of adverse reactions detected during the monitoring of databases of the Russian Federation and regulatory authorities of foreign countries. The safety research of the use of DPP-4 inhibitors is ongoing.

Key words: inhibitors of DPP-4; type 2 diabetes; glycosylated hemoglobin

For citation: Romanova TV, Bukatina TM, Zhuravleva EO, Kutekhova GV, Snegireva II, Darmostukova MA, Kaperko DA, Velts NYu, Kazakov AS, Shubnikova EV, Alyautdin RN. Unexpected Adverse Reactions of the Drugs of the Group of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-4. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(2): 54–60. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-54-60>

* Contact person: Romanova Tatyana V. RomanovaTV@expmed.ru

Сахарный диабет (СД) — это хроническое заболевание, обусловленное дефицитом выработки инсулина поджелудочной железой и/или снижением эффективности вырабатываемого инсулина в периферических тканях. Метаболические нарушения, сопровождающие сахарный диабет, являются причиной развития серьезных осложнений [1, 2].

Сахарный диабет II типа (СД II) включает в себя сочетанные эндокринные и метаболические расстройства и является серьезной проблемой общественного здравоохранения [3]. СД II типа может не иметь клинических проявлений и может быть выявлен в ходе рутинного исследования уровня глюкозы в крови. Симптомы сахарного диабета II типа чаще всего появляются у людей с избыточным весом и в возрасте старше 40 лет. Классические жалобы на полидипсию и полиурию могут быть не выражены, но часто присутствуют менее типичные симптомы сахарного диабета, такие как повышенный аппетит, слабость, головокружение, медленное заживление ран, кожный или влагалищный зуд. СД II типа — хроническое заболевание, часто с прогрессирующим течением, существует повышенный риск развития инсульта, почечной недостаточности, инфаркта миокарда, гангрены конечностей, слепоты. Резкие колебания уровня глюкозы в крови вызывают угрожающую для жизни пациента гипогликемическую и гипергликемическую кому. В этих условиях повышается значимость лабораторных биохимических данных.

Важным диагностическим показателем состояния углеводного обмена является гликозилированный гемоглобин. Частично этот белок вступает в реакцию с молекулами глюкозы.

Повышенный уровень глюкозы в крови способствует увеличению образования гли-

козилированного гемоглобина, характеризующего степень риска возникновения СД и его осложнений. Одним из важных условий эффективного лечения диабета является контроль уровня глюкозы в крови и контроль снижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) ниже 7 %, что уменьшает риск микрососудистых осложнений СД [4].

Несмотря на то, что в последние годы были созданы эффективные лекарственные препараты для лечения СД II типа, у многих пациентов с СД II типа применение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) не позволяет добиться необходимого контроля гликемии. По данным исследования UKPDS [5], ремиссия заболевания через три года после постановки диагноза при монотерапии ПССП достигалась только у 45 % пациентов, а через шесть лет — лишь у 30 %. Это обстоятельство диктует необходимость разработки и внедрения новых препаратов, позволяющих не только устранять метаболические нарушения, но и сохранять функциональную активность клеток поджелудочной железы, стимулируя и активируя физиологические механизмы секреции инсулина и возможность установления контроля уровня глюкозы крови [6].

Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной полигормональной системой, включающей гормоны поджелудочной железы и гормоны желудочно-кишечного тракта (инкретины).

Инкретины — класс гормонов желудочно-кишечного тракта, продукция которых организмом начинается после приема пищи и которые являются стимуляторами секреции инсулина. К этому классу гормонов относятся пептидные гормоны: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и энтероглюкагон (глюкагоноподобный пептид-1;

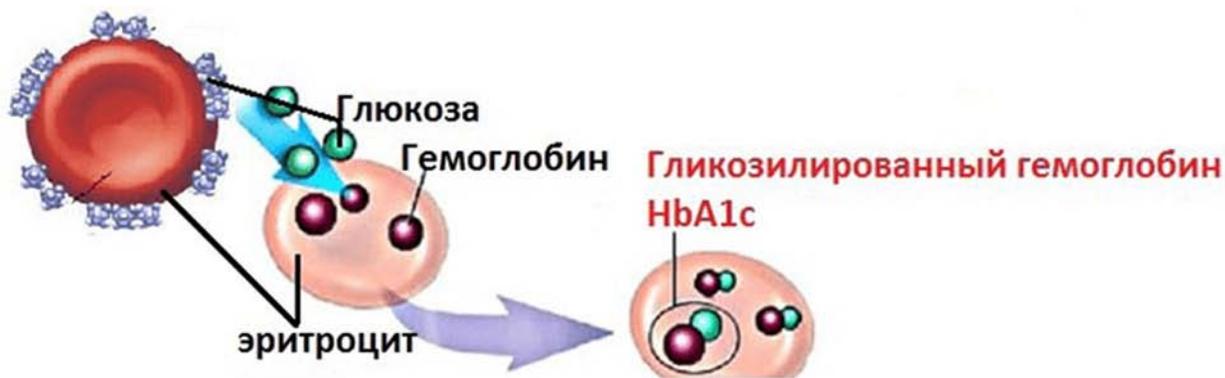


Рис. 1. Образование гликозилированного гемоглобина

ГПП-1). До 70 % секреции инсулина после приема пищи у здоровых людей обусловлено действием инкретиннов. У пациентов с СД II типа этот эффект значительно снижен.

ГПП-1 и ГИП являются важной составляющей в регуляции углеводного обмена. Они способствуют повышению секреции инсулина, подавлению продукции глюкагона и, соответственно, снижению уровня гликемии. Инкретины также обладают целым рядом дополнительных плеiotропных эффектов. Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) является ферментом, способствующим разрушению инкретиновых гормонов. Этот метаболический путь подсказывает возможность пролонгирования циркуляции инкретиннов в крови за счет ингибирования протеазной активности ДПП-4, что повышает выработку инсулина в организме.

Ингибиторы ДПП-4, являющиеся новым классом сахароснижающих препаратов, препятствуют разрушению инкретиннов, повышают их уровень и тем самым вызывают снижение уровня глюкозы крови. Их применение у пациентов с СД II типа приводит к устойчивому снижению концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы крови натощак, в целом действуя на

гликемическую триаду. Примечательно, что стимуляция секреции инсулина и подавление продукции глюкагона осуществляется глюкозозависимым механизмом.

Ингибиторы ДПП-4 обладают выраженным сахароснижающим действием, высоким уровнем безопасности, поскольку имеют низкий риск развития гипогликемических состояний и не способствуют увеличению массы тела. В связи с этим в настоящее время данная группа ЛП считается одной из наиболее перспективных лекарственных средств (ЛС), применяемых при лечении СД II типа. Ингибиторы ДПП-4 могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами — метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндиолами, а также с инсулином [7, 8].

В настоящее время в клинической практике используются ингибиторы ДПП-4: алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин.

В Российской Федерации зарегистрированы и находятся в обращении ингибиторы ДПП-4 с МНН: с 2007 года — ситаглиптин, с 2008 года — вилдаглиптин, с 2010 года — саксаглиптин, с 2012 года — линаглиптин, с 2014 года — алоглиптин.

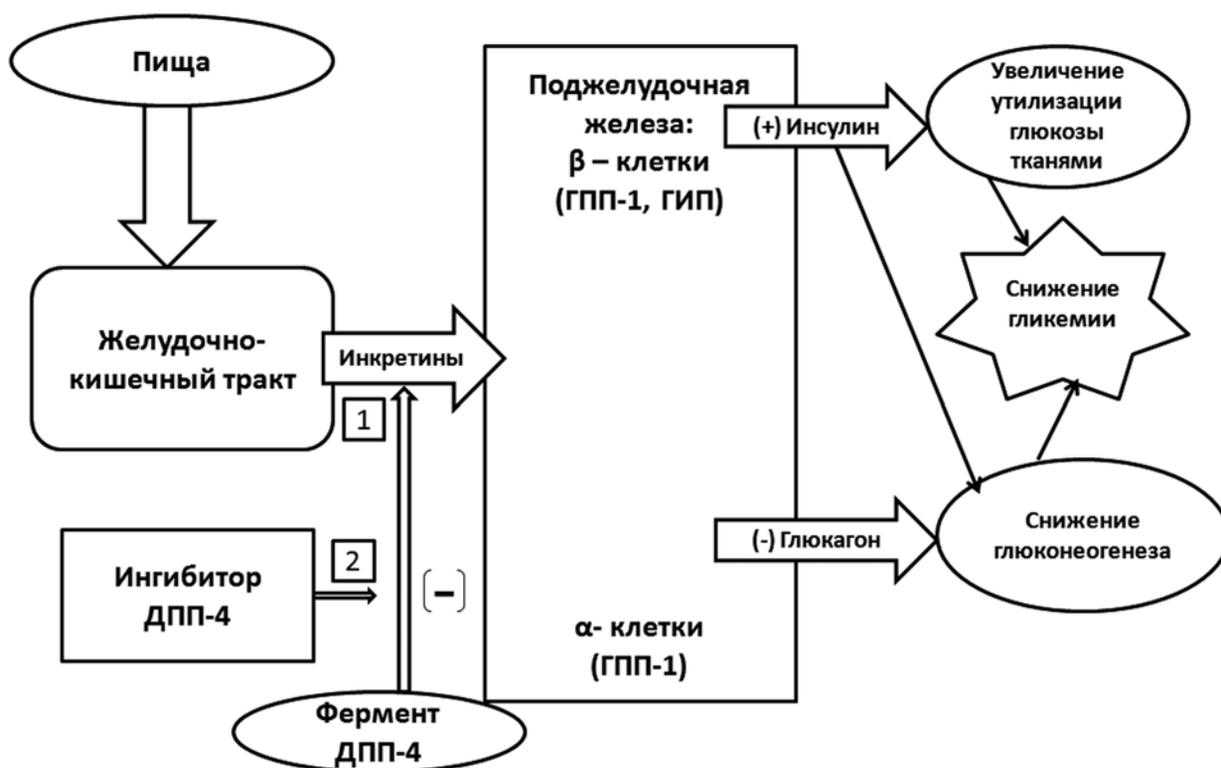


Рис. 2. Действие инкретиннов и ингибиторов ДПП-4 (1 — фермент ДПП-4 превращает активные инкретины в неактивные метаболиты, 2 — ингибитор ДПП-4 препятствует инактивации инкретиннов)

Несмотря на значительное сходство разных ЛС из группы ингибиторов ДПП-4 по выраженности терапевтической эффективности и профилю безопасности, существуют некоторые различия в свойствах отдельных препаратов, в частности в отношении некоторых фармакокинетических характеристик, таких как всасывание, метаболизм, элиминация, а также в продолжительности действия, в уровне селективности и степени ингибирования фермента ДПП-4.

Вероятно, что вышеперечисленные различия могут иметь определенное клиническое значение, прежде всего для пациентов с нарушением функции печени и почек, а также для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, упомянутые различия могут влиять на экономические характеристики использования данных препаратов.

Пострегистрационные исследования безопасности применения ингибиторов ДПП-4 продолжаются по настоящее время. В декабре 2016 года регуляторный орган США (FDA) опубликовал информацию о риске развития артралгии при приеме алоглиптина. Возникновению артралгий способствует раздражение нейрорецепторов синовиальных оболочек суставных капсул медиаторами воспаления, продуктами иммунных реакций, солевыми кристаллами, токсинами, остеопитами [9, 11].

Весной 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) опубликовал данные о риске развития артралгии при приеме ингибиторов ДПП-4, а именно алоглиптина, линаглиптина, линаглиптин + метформина, линаглиптин + эмпаглифлозина, саксаглиптина, саксаглиптин + метформина, ситаглиптина, ситаглиптин + метформина. Регуляторный орган Канады получил 10 сообщений (при приеме ЛС с МНН саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин) из Канады и 20 — из иностранных источников о рисках развития сильных болей в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4. Было отмечено, что в 17 случаях сильная боль в суставах развивалась в течение первых 30 дней приема ингибиторов ДПП-4. Состояние пациентов улучшилось (прошла боль в суставах) при отмене ингибиторов ДПП-4. Специалисты здравоохранения выделили факторы риска, которые могут способствовать развитию данной нежелательной реакции: подагра, предшествующий ревматоидный артрит, болезнь

Крона, ожирение. В FDA известны 33 случая развития сильной боли в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4 [10, 11].

Наряду с этим в декабре 2016 года регуляторный орган США (FDA) рассматривал риск развития буллезного пемфигоида. При приеме ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) были выявлены случаи буллезного пемфигоида, требовавшие госпитализации. Буллезный пемфигоид — довольно редкое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием характерных пузырных элементов (булл) на коже. Характеризуется хроническим течением и диагностируется в основном у лиц пожилого возраста (старше 65 лет). При отмене приема ингибитора ДПП-4 и проведении соответствующей местной и системной иммуносупрессивной терапии состояние пациентов полностью восстанавливалось. Пациентам рекомендуется в случае возникновения пузырей или эрозий при приеме алоглиптина обращаться к лечащему врачу. При подозрении на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием алоглиптина и обратиться к дерматологу для проведения диагностики и назначения соответствующего лечения [9, 11].

Летом 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) опубликовал сообщение о риске развития еще одной НР — сердечной недостаточности при приеме алоглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, линаглиптина. Health Canada получил девять сообщений из Канады, связанных с риском развития сердечной недостаточности при приеме ингибиторов ДПП-4. В восьми сообщениях была доказана возможная связь приема ингибиторов ДПП-4 и развития сердечной недостаточности (ситаглиптин-5, саксаглиптин-2, линаглиптин-1). В этих сообщениях описываются также иные факторы риска, которые могли привести к развитию сердечной недостаточности. Трудно определить роль ингибиторов ДПП-4 в развитии сердечной недостаточности, так как сердечная недостаточность встречается чаще у больных диабетом [10, 11].

В базе данных АИС Росздравнадзора с 2016 по 2017 год было зарегистрировано шесть спонтанных сообщений о развитии артралгии (боли в суставах) при приеме ингибиторов ДПП-4. Пациенты принимали вилдаглиптин, саксаглиптин, саксаглиптин+метформин, ситаглиптин+метформин. Эти препараты на-

значались пациентам с сахарным диабетом II типа.

В разделе «Описание нежелательной реакции» были отмечены нежелательные реакции, связанные с артралгией: боль в ногах, суставах, животе, костях, спине, шее, груди в основном у женщин старше 53 лет. В качестве примера развития боли в суставах приводим следующие наблюдения.

В январе 2014 года была получена информация по результатам неинтервенционного клинического исследования, связанная с развитием боли в шее, грудине и спине у пациентки 62 лет. Пациентка принимала следующие препараты: вилдаглиптин, бисопролол, лизиноприл, дипиридамол, аторвастатин. Пациентку госпитализировали, прием вилдаглиптина прекратили, назначили метформин. Случай был оценен как серьезный, состояние пациентки улучшилось, связь с приемом вилдаглиптина оценивается как сомнительная.

В июне 2015 года было получено еще одно спонтанное сообщение от врача. Пациентка начала самостоятельно принимать препарат комбинации ситаглиптин + метформин. Спустя некоторое время появилась боль в поясничной области. Прием препарата был прекращен. Состояние улучшилось. Степень достоверной причинно-следственной связи между приемом препарата комбинации ситаглиптин + метформин и развитием боли в поясничной области установить не удалось.

В марте 2016 года была получена информация от пациентки 53 лет. С декабря 2015 года женщина принимала комбинацию препарата саксаглиптин + метформин. Через две недели после начала терапии она стала отмечать боль в костях по утрам (то в ноге, то в руке). Прием препарата продолжался, нежелательные реакции сохранялись. У пациентки в анамнезе: проблемы с позвоночником, почечная недостаточность. Информация о сопутствующей терапии не представлена. Состояние женщины не изменилось. Причинно-следственную связь между приемом комбинации саксаглиптин + метформин и риском развития боли в костях установили как возможную.

В августе 2016 года была получена информация о пациентке 53 лет. С апреля 2016 года она принимала препарат саксаглиптин 1 раз в день для лечения СД II типа, уровень глюкозы достигал 10–12 ммоль/л. Также жен-

щина принимала бисопролол. В анамнезе женщины имеется сопутствующее заболевание — системная красная волчанка. В ходе лечения были выявлены следующие нежелательные реакции: симпатoadреналовые кризы на фоне приема препарата, слабость, боль в кишечнике, суставах, бессонница. Пациентка продолжила принимать саксаглиптин. Причинно-следственную связь между приемом саксаглиптина и риском развития боли в суставах установили как условную.

В январе 2017 года была получена информация о пациентке 62 лет. Она принимала инсулин гларгин, метформин, вилдаглиптин. В ходе лечения развились следующие нежелательные реакции: боли в ногах, бронхит, гипергликемия, повышение температуры тела. Врачи подозревают три препарата: вилдаглиптин, метформин, инсулин гларгин. После принятия корректирующих мер состояние пациентки улучшилось. Причинно-следственную связь между приемом данных препаратов и риском развития боли в ногах, бронхита, гипергликемии, повышения температуры тела установили как возможную.

В октябре 2016 года в базу данных АИС Росздравнадзора поступило спонтанное сообщение о риске развития сердечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Данное сообщение о 54-летнем мужчине с сопутствующими заболеваниями: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (функциональный класс 2), персистирующая форма фибрилляций предсердий, которая была рецидивом, пароксизмы, ожирение брюшного типа 2-й степени, гипертоническая болезнь сердца III стадии с риском хронической сердечной недостаточности. В декабре 2008 года у пациента диагностировался СД II типа с нарушением периферического кровообращения. В сентябре 2014 года пациент начал терапию вилдаглиптином. В июле 2016 года пациент начал принимать ситаглиптин для лечения СД II типа. В том же году у пациента диагностировали острую сердечную недостаточность и атеросклеротическую болезнь сердца, мужчина скончался. Репортер считает, что недостаточно доказательств, чтобы установить связь между приемом ситаглиптина и риском сердечной недостаточности, так как у пациента были обширные сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет.

Нами был проведен анализ инструкций по медицинскому применению группы лекарственных средств — ингибиторы ДПП-4 и выявлено, что не у всех препаратов в разделе «Побочные действия», «Особые указания» указаны данные нежелательные реакции: артралгия, буллезный пемфигоид, сердечная недостаточность. Исходя из этого, можно сделать вывод о необходимости продолжения изучения группы ингибиторов ДПП-4 с целью выявления новых нежелательных реакций, анализа их и принятия соответствующих мер профилактики.

Таким образом, анализ имеющихся к настоящему времени литературных данных и информации из базы АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» свидетельствует о том, что ингибиторы ДПП-4 имеют ряд преимуществ по сравнению с другими группами ЛС для лечения СД II типа (низкий риск развития гипогликемических состояний и не способствуют увеличению массы тела). Однако в связи с их постоянно обновляющейся информацией по безопасности необходимо продолжать изучение и анализ соотношения польза/риск ЛС этой группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 1. Вопросы терминологии и классификации. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(1): 14–26. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Safety of biological preparations. Report 1. Terminology and classifications issues. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; 16(1): 14–26. (In Russ.)]
2. Аляутдин РН. Фармакология. М.: ГЭОТАР Медиа; 2008. [Alyautdin RN. Pharmacology. Moscow: GEOTAR Media; 2008. (In Russ.)]
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. Engl J Med 2008; 359: 1577–89.
4. Анциферов МБ, Дорофеева ЛГ. Ингибитор дипептидилпептидазы-4-вилдаглиптин — новый препарат в терапии сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач 2010 [дата обращения: 01.02.2018]. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12348021/> [Antsiferov MB, Dorofeeva LG. The inhibitor of dipeptidyl peptidase-4-vildagliptin a new drug in the therapy of diabetes mellitus of the 2nd type. Lechaschi Vrach 2010 [cited 01 Feb 2018]. Available from: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12348021/> (In Russ.)]
5. Garber A. et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a Sulphonylurea. Diabetes, Obesity and Metabolism 2008; 10: 1326–463.
6. Сабанов АВ, Петунина НА, Матвеев НВ, Лунева АВ. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в терапии сахарного диабета 2-го типа. Эндокринология 2015; 3: 65–72. [Sabanov AV, Petunina NA, Matveev NV, Luneva AV. Comparative evaluation of clinical and cost-effectiveness of inhibitors dipeptidylpeptidase-4 in the therapy of diabetes mellitus of the 2nd type. Endocrinology 2015; 3: 65–72. (In Russ.)]
7. Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармо-стукова МА, Колесникова ЕЮ, Аляутдин РН, Романов БК. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 2: 33–40. [Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NU, Darmostukova MA, Kolesnikova EY, Alyautdin RN, Romanov BK. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. Safety and risk of pharmacotherapy 2016; 2: 33–40. (In Russ.)]
8. Городецкая ГИ, Кукес ВГ, Белков СА, Казаков РЕ, Сереброва СЮ, Муслимова ОВ, Родина ТА, Александров АА. Фармакогенетическое тестирование в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа препаратами сульфонилмочевин. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 4: 233–41. [Gorodetskaya GI, Kukes VG, Belkov SA, Kazakov RE, Serebrova SU, Muslimova OV, Rodina TA, Aleksandrov AA. Pharmacogenetic testing in optimization of treatment of type 2 diabetes mellitus with sulfonylurea drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 4: 233–41. (In Russ.)]
9. FDA [Internet]. 2018 (дата обращения: 05.03.2018). Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>.
10. Health Canada [Internet]. 2018 (дата обращения: 05.03.2018) Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
11. Медицинский словарь для регулятивной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [Интернет] (дата обращения: 03.03.2018). Доступно на: <https://www.meddra.org/> [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [Internet] (cited 2018 March 3). Available from: <https://www.meddra.org/> (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

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

Романова Татьяна Владимировна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Букатина Татьяна Михайловна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Кутехова Галина Викторовна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Каперко Дмитрий Алексеевич. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент.

Казakov Александр Сергеевич. Начальник отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Шубникова Елена Владимировна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Аляутдин Ренад Николаевич. Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

*Статья поступила 04.04.2018
Article was received 4 April 2018*

AUTHORS

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

Romanova Tatyana V. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Bukatina Tatyana M. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Zhuravleva Eugenia O. Head of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Kutekhova Galina V. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Snegireva Irina I. Head of Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. PhD.

Darmostukova Maria A. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS.

Kaperko Dmitry A. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS.

Velts Natalia Yu. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Kazakov Alexander S. Head of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Shubnikova Elena V. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Alyautdin Renad N. Head of Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety. MD, DSc (Med), prof.

*Принята к печати 08.05.2018
Accepted for publication 8 May 2018*

СИГНАЛ КАК ИНСТРУМЕНТ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

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

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. Европейским агентством по лекарственным средствам (далее — ЕМА) в 2012 году было сформулировано современное законодательство, определяющее порядок осуществления фармаконадзора — Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, далее GVP), которое заменило существовавшие ранее положения Руководства по фармаконадзору для лекарственных препаратов для человека. Положение по управлению сигналом включено в один из модулей GVP ЕМА и стало частью Правил GVP ЕАЭС. В 2017 году ЕМА опубликовало руководство по обнаружению сигнала в базах спонтанных сообщений, которое стало Приложением к Модулю IX Правил GVP «Управление сигналом». Предлагаемый в Приложении подход дополняет классический анализ диспропорциональности другими сведениями, на основе как статистических, так и клинических данных. В статье разбирается проблема выявления сигналов о безопасности лекарственных средств. Рассмотрены основные параметры, которые определяют эффективность методов выявления сигналов о диспропорциональности и позволяющие сравнивать разные статистические методы относительно друг друга. Разбираются приоритетные направления при оценке сигнала, а также приведены ключевые элементы качественного метода выявления сигналов, составленные с учетом экспертного мнения.

Ключевые слова: сигнал; методы диспропорциональности; алгоритм определения сигнала; эффективность системы обнаружения сигналов; безопасность лекарственных средств; фармаконадзор

Для цитирования: Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармостукова МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 61–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>

* Контактное лицо: Журавлева Евгения Олеговна Gyuravleva@expmed.ru

SIGNAL AS A TOOL OF THE PHARMACOVIGILANCE

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

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

Abstract. The European Medical Agency (EMA) in 2012 formulated modern legislation defining the procedure for pharmacovigilance — the Good Pharmacovigilance Practices (GVP), which replaced the earlier provisions of the Pharmacovigilance Guidelines for Human Medicines. The signal management position is included in one of the GVP EMA modules and became part of the EAEC GVP Rules. EMA in 2017 published a regulatory guide for detecting a signal in spontaneous reporting databases, which became an Annex to Module IX of the GVP Rules «Signal Management». The approach proposed in the Appendix supplements the classical analysis of disproportionality with other data, based on both statistical and clinical judgments. The article deals with the problem of detecting signals about the safety of medicines. The main parameters that determine the effectiveness of methods for detecting signals on disproportionality and allowing to compare the productivity of different statistical methods with respect to each other are considered. Priority directions are considered when evaluating the signal, and key elements of a qualitative method for detecting signals are drawn up, taking into account the expert opinion.

Key words: signal; disproportionality methods; drug safety; signal detection algorithm; pharmacovigilance; efficiency of the signal detection system

For citation: Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a Tool of the Pharmacovigilance. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(2): 61–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>

* Contact person: Zhuravleva Eugeniya O. Gyuravleva@expmed.ru

Качество, эффективность и безопасность — основные требования, которые предъявляются к лекарственным средствам в современном мире. Эти понятия тесно взаимосвязаны между собой и определяют «благополучное», для потребителя, применение лекарственного средства (ЛС) на протяжении всех этапов обращения ЛС. Согласно Федеральному закону № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, ветеринарных специалистов, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов [1]. Для достижения этих целей была создана система фармаконадзора, участниками которой являются все субъекты обращения лекарственных средств. В Российской Федерации (РФ) уполномоченным федеральным органом по осуществлению фармаконадзора является Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) [2]. Сотрудники Росздравнадзора анализируют информацию о выявленных проблемах по безопасности, поступающую в регуляторные органы от субъектов обращения ЛС.

Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в июне 2012 года было сформулировано современное законодательство, определяющее порядок осуществления фармаконадзора, — Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP), которое заменило существовавшие ранее положения Руководства по фармаконадзору лекарственных препаратов для человека (том 9А) [3]. Руководство содержит главы, которые делятся на две категории: модули, содержащие основные положения GVP и продукт- и популяционно-специфические рекомендации. Прототипом Руководства по осуществлению фармаконадзора в государствах-членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), вступившего в силу 6 мая 2017 года, являются Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕМА [4]. В Российской Федерации также действует приказ Росздравнадзора № 1071 от 15 февраля 2017 года «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»,

который был полностью гармонизирован с GVP ЕАЭС.

Результаты проведения мониторинга безопасности препарата на этапе его клинических исследований помогают сформировать представление о развитии возможных нежелательных реакций в дальнейшей практике применения препарата. Вместе с тем информация, полученная при проведении клинических исследований, ввиду их специфичности не может быть полной относительно развития разных типов нежелательных реакций, реакций взаимодействия. В связи с этим особое значение фармаконадзор приобретает в пострегистрационном периоде обращения ЛС.

Оценка сигналов по безопасности является неотъемлемой частью рутинной практики фармаконадзора и играет важную роль в обеспечении новой информацией о рисках, связанных с применением ЛС. Положение по управлению сигналом включено в один из модулей GVP ЕМА, а также стало частью Правил GVP ЕАЭС.

Сигнал определяется как информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи (или нового аспекта известной взаимосвязи) между воздействием ЛС и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ [4]. Процесс управления сигналом придерживается определенной логической последовательности и состоит из этапов выявления, валидации, анализа и приоритизации сигнала, оценки, выработки рекомендаций регуляторных органов и оповещение общественности о вновь выявленной информации по безопасности. Валидация сигнала позволяет подтвердить или опровергнуть положение о том, что полученные данные действительно содержат достаточные доказательства новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта ранее установленной взаимосвязи. Анализ и приоритизация сигнала выполняются с учетом его потенциального влияния на пациентов, в зависимости от степени тяжести, вероятности предотвращения и клинического исхода нежелательной реакции (НР), степени использования лекарственного средства в общей популяции или в конкретной группе пациентов, последствий прекращения лечения и наличия альтернативных терапевтических возможностей. Особое внимание заслу-

живают сигналы, выявленные на впервые зарегистрированное лекарственное средство, когда неизвестная подозреваемая НР обнаруживается вскоре после выхода ЛС на рынок. Оценка сигнала состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу, то есть направлена на изучение всех доступных доказательств причинно-следственной связи между НР и подозреваемым ЛС [4]. Необходимость действий определяется в ходе всего процесса обработки сигнала, целью которых является ранняя минимизация риска.

Как правило, для формирования сигнала необходимо более одного сообщения, однако стоит помнить, что даже один хорошо описанный случай с подтвержденной высокой причинно-следственной связью может привлечь внимание, особенно при развитии тяжелой нежелательной реакции.

Источниками получения информации для выявления сигнала являются все данные по безопасности, которые можно получить при применении лекарственного средства. Это результаты мониторинга безопасности доклинических и клинических исследований, данные пострегистрационных исследований препарата, периодические отчеты по безопасности ЛС, статьи из научной медицинской литературы (отечественной и зарубежной), а также информация, полученная в процессе активного мониторинга.

Признанным источником обнаружения сигналов являются базы данных спонтанных сообщений. **VigiBase** — самая большая в мире система получения и анализа информации о нежелательных реакциях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) содержит более 16 миллионов сообщений, представленных с 1968 года странами-членами Программы ВОЗ по международному контролю за обращением лекарственных средств. Также хорошо известны база данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США MedWatch (информационная система FDA), система спонтанных сообщений Европейского агентства по лекарственным средствам EudraVigilance. В Российской Федерации аналогичные функции выполняет АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор».

В настоящее время большое значение придается методологии обнаружения сигналов.

В связи с увеличением количества сообщений в базах данных применение только качественного метода обнаружения сигнала, основанного на клинической оценке каждой поступившей комбинации ЛС-НР и формировании серий случаев непосредственно специалистом по фармаконадзору, стало менее эффективным и более трудоемким. С конца 1990-х годов в практику работы систем фармаконадзора стали внедряться количественные методы автоматического выявления сигнала, позволяющие выявить статистическую значимость данных всех входящих индивидуальных сообщений о неблагоприятных реакциях. Как правило, статистические методы используются для оценки диспропорциональности сообщений конкретной комбинации ЛС-НР по сравнению с сообщениями об этом событии для всех других ЛС. Неожиданные изменения в частоте отчетности для данного ЛС могут также указывать на изменение качества препарата, что сопряжено с высоким риском неблагоприятных последствий применения, в том числе и развитие неэффективности. Количественные методы можно разделить на частотные методы, такие как PRR (Proportional Reporting Ratio), ROR (Reporting Odds Ratio), RRR (Relative Reporting Ratio) и байесовские подходы, применяемые в случае малого количества сообщений на определенную комбинацию ЛС-НР: MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker) и BCPN (Bayesian Confidence Propagation Neural network) [5]. В основе большинства статистических методов лежит таблица сопряженности 2×2 , которая связывает наблюдаемое количество случаев неблагоприятного события, представляющего интерес и ЛП, представляющий интерес, со всеми другими неблагоприятными событиями и ЛП в базе данных, которые вместе составляют фоновое ожидание [6].

ЕМА в 2017 году опубликовало руководство по обнаружению сигнала в базах спонтанных сообщений, которое стало Приложением к Модулю IX Правил GVP «Управление сигналом» [7]. Целью настоящего дополнения является описание компонентов эффективной системы для рутинного статистического анализа накопленных данных по безопасности. В нем перечислены некоторые методологические аспекты, которые следует учитывать при обнаружении потенциальных сигналов. Предлагаемый в Приложении подход дополняет

классический анализ диспропорциональности другими данными, на основе как статистических, так и клинических суждений.

Алгоритм обнаружения сигнала складывается из трех шагов: выбор метода расчета статистических данных, установление пороговых значений, определяющих сигнал о диспропорциональности и выбор популяции, для которой будет реализован выбранный метод (общая популяция, педиатрическая или гериатрическая). При использовании количественного метода и выборе критериев идентификации сигнала следует учитывать объем данных, полноту доступной информации и серьезность НР. Даже при использовании только одного тщательно охарактеризованного метода обнаружения сигнала основная задача заключается в надежной оценке его результативности. Можно выделить три параметра, которые определяют эффективность методов выявления сигналов о диспропорциональности и позволяют сравнивать разные статистические методы относительно друг друга:

1) высокая чувствительность (вероятность того, что известная НР будет идентифицирована, то есть наличие необходимого количества НР, для которых система продуцирует сигнал о диспропорциональности);

2) положительное прогностическое значение (вероятность того, что выделенная для рассмотрения комбинация ЛС-НР содержит нежелательную реакцию);

3) время выявления сигнала (параметр времени имеет большое значение: чем раньше сигнал выявлен, тем быстрее возможно принять меры по минимизации риска) [8].

Оценка параметров находится в зависимости от совокупности известных побочных реакций, отобранных для их оценки, а также характеризуется невозможностью фиксации результатов оценки, поскольку накопление спонтанных сообщений происходит непрерывно. Таким образом, указанные параметры можно использовать в качестве относительной меры при сопоставлении разных конкурирующих методов обнаружения сигнала, при условии наблюдений в одной базе спонтанных сообщений, в один и тот же момент времени. На эффективность системы обнаружения сигналов могут влиять следующие факторы.

• Предварительным условием для автоматического скрининга комбинаций ЛС-НР

является наличие схем классификации нежелательных реакций, что можно обеспечить благодаря кодированию НР с использованием стандартизированной терминологии из словаря медицинского кодирования, такого как MedDRA (Медицинский словарь для регуляторной деятельности). Такая классификация позволяет осуществлять структурированный ввод данных, поиск и анализ на разных уровнях точности и объединения, которые необходимы для эффективного и точного анализа. Результаты проведенного исследования проекта IMI PROTECT [8] показали, что проведение скрининга по уровню предпочтительных терминов (РТ уровень иерархии MedDRA) является хорошим выбором с точки зрения чувствительности и положительной прогностической ценности. Рабочая группа экспертов EudraVigilance провела разработку списка терминов важных медицинских событий (Important Medical Events, IME), позволяющего сосредоточить статистический поиск по клинически наиболее значимым НР. Критериями включения события в список терминов IME являются НР, соответствующие определению серьезной нежелательной реакции [9], а именно: летальные случаи, жизнеугрожающие состояния, госпитализация и ее продление, нежелательные реакции, связанные с развитием врожденных аномалий, инвалидизация и потеря трудоспособности. Кроме указанных ситуаций к важным медицинским событиям могут быть отнесены нежелательные реакции, связанные с приемом ЛС, потенциально угрожающие жизни пациента или требуют немедленного вмешательства для предотвращения развития вышеописанных ситуаций. В этом случае решение вопроса о включении такой информации в список терминов IME принимается на основании медицинских и научных суждений. Примерами таких событий являются кровотечения или судороги, которые не приводят к госпитализации, купирование приступа бронхоспазма службой неотложной медицинской помощи, а также развитие лекарственной зависимости вследствие злоупотребления препаратом.

• Сигнал о диспропорциональности характеризуется определенными пороговыми значениями, при превышении которых можно говорить о формировании сигнала. Установление слишком низкого порога может привести к большому числу сигналов

и потенциально затрудняет их анализ. Слишком высокий порог, напротив, приведет к задержке или даже невозможности выявления сигнала. Пороговые значения часто базируются на двух критериях: один отражает статистические значения, другой основан на количестве полученных сообщений. С целью ограничения выявления ложных срабатываний лучше регулировать повышение порогового значения для количества сообщений, чем для статистических данных. В качестве примера можно привести критерии, применяемые в базе данных EudraVigilance [10]:

- нижняя граница 95-процентного доверительного интервала больше единицы;
- количество отдельных случаев, больших или равных 3 для активных веществ, содержащихся в лекарственных средствах, включенных в список дополнительного мониторинга, и 5 для других активных веществ;
- нежелательные реакции из списка терминов ИМЕ.

• Периодичность выполнения скрининга может варьироваться в зависимости от известного профиля риска конкретного активного вещества / лекарственного средства (чаще рассматриваются препараты из списка дополнительного мониторинга).

• Оценка эффективности системы выявления сигналов должна производиться непосредственно в той базе спонтанных сообщений, в которой в дальнейшем будет осуществляться поиск сигналов.

• Базы данных спонтанных сообщений содержат целый ряд лекарственных средств, применяющихся по различным показаниям у широкого круга пациентов. Кроме того, структура сообщений меняется с течением времени и между разными географическими регионами. Многие алгоритмы количественного обнаружения сигнала «игнорируют» это разнообразие, что может привести к маскировке истинного сигнала либо идентификации ошибочных ассоциаций, полученных в результате невозможности контроля над внешними переменными. Стратификация обычно используется в эпидемиологии, чтобы уменьшить влияние вмешивающихся факторов, когда третья переменная связана как с воздействием лекарственного средства, так и с интересующим событием. Под обнаружением сигнала в подгруппах подразумевается анализ, проводимый с целью выявления НР в конкретной подгруппе, например

по показаниям, возрастной группе, региону или периоду времени. Стратификация включает объединение результатов из разных подгрупп для получения скорректированного результата для всего набора данных. В результате проведенного проектом IMI PROTECT [8] анализа было установлено, что наиболее информативны были разбивки по возрасту и региону. Но стоит отметить, что выбор переменных для анализа в подгруппах варьируется в зависимости от характеристики базы данных.

Статистические методы, несмотря на широкие возможности при решении вопроса обнаружения сигнала, используют ограниченную часть информации, содержащуюся в индивидуальных сообщениях о безопасности. Для эффективной работы системы необходимо применение качественных методов, основанных на экспертном заключении. Известно, что некоторые виды побочных реакций развиваются с большей вероятностью при применении с определенных лекарственных средств, поэтому отчет, содержащий нежелательную реакцию, которая ранее не была характерна для этого ЛС, может стать объектом наблюдения еще до того, как будет автоматически сформирован сигнал. Такие неблагоприятные события получили название Designated medical events (DME) [10]. ЕМА составило список таких событий. Он сформирован на основе терминологии MedDRA. Целью перечня терминов является выявление сообщений о подозрительных НР, которые заслуживают особого внимания независимо от статистических критериев и используется для определения приоритетности обзоров о безопасности. Список DME служит своего рода защитной сетью для обеспечения того, что сигналы не будут пропущены. По мере накопления клинического и научного опыта о безопасности и эффективности перечень планируется дополнять и обновлять. К приоритетным сигналам, выявленным на основе отчетов о диспропорциональности, также можно отнести сообщения о случаях с летальным исходом вне зависимости от причинно-следственной связи между событием и ЛС.

Несмотря на то что методы статистического анализа, основанные на оценке диспропорциональности отчетности, имеют ряд преимуществ в работе по выявлению сигналов о безопасности, они не позволяют обнаруживать весь ряд проблем, связанных с примене-

нием лекарственных препаратов. Примером широко используемого альтернативного метода является определение приоритетов для конкретных НР, которые интерпретируются как клинически важные и в большинстве случаев связаны с воздействием ЛС. Другие переменные из спонтанной отчетности, например количество сообщений с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи, реакция на повторное применение ЛС, информация о потенциальных причинах развития НР, могут также рассматриваться как полезные дополнения к методам диспропорциональности. Создание методов, имеющих возможность учитывать иную информацию, помимо статистических данных о диспропорциональности, является предметом непрерывных исследований [8].

Для обеспечения функционирования автоматического поиска сигнальной информации в российской базе спонтанных сообщений необходимо провести ряд её усовершенствований, например внедрение стандартизированной терминологии MedDRA и статистических алгоритмов, производительность которых может быть оценена непосредственно при работе в базе АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор», что служит залогом успешной и продуктивной работы системы обнаружения сигнала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Интернет]. 2018 [дата обращения 07.03.2018]. Доступно на: <http://ivo.garant.ru/#/document/12174909/paragraph/1073877720:2> [Federal Law of April 12, 2010 № 61-FZ “On the circulation of medicine” [Internet]. (cited 2018 March 07). Available from: <http://ivo.garant.ru/#/document/12174909/paragraph/1073877720:2> (In Russ.)]
2. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [Интернет]. [дата обращения 07.03.2018]. Доступно на: <http://ivo.garant.ru/#/document/71634896/paragraph/7:4> [Order of Roszdravnadzor of 15.02.2017 № 1071 “On approval of the Procedure of pharmacovigilance”. [Internet]. [cited 2018 March 07]. Available from: <http://ivo.garant.ru/#/document/71634896/paragraph/7:4> (In Russ.)]
3. Pharmacovigilance human & veterinary [Internet]. [cited 2018 March 12]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9_en.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [Интернет] (дата обращения: 12.03.2018). Доступно на: http://docs.eaeunion.org/docs/ruru/01411948/cncd_21112016_87. [The decision of the Board Eurasian economic Commission of 3.11.2016 № 87 “About approval of Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union”. [Internet] (cited 2018 March 12). Available from: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87. (In Russ.)]
5. Кошечкин КА, Рычихина ЕМ. Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 122–5. [Koshechkin KA, Rychikhina EM. Information technologies as a tool of pharmaceutical data management. The bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 122–5 (In Russ.)]
6. CIOMS. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS; 2010.
7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I — Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions [Internet]. [cited 2018 March 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236405.pdf
8. Antoni F. Z. Wisniewski, Andrew Bate, Cedric Bousquet and others Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT Drug Saf. 2016; 39: 469–490. Published online 2016 Mar 7. doi: 10.1007/s40264-016-0405-1 [Internet]. [cited 2018 March 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871909/>
9. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A [Internet]. [cited 2018 March 29]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf
10. Screening for adverse reactions in EudraVigilance [Internet]. [cited 2018 March 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218606.pdf

ОБ АВТОРАХ

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

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент.

Кутехова Галина Викторовна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

Аляутдин Ренад Николаевич. Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор

Статья поступила 02.04.2018
Article was received 2 April 2018

AUTHORS

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

Zhuravleva Eugenia O. Head of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Velts Natalia Yu. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Kutekhova Galina V. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Darmostukova Mariya A. Senior Analyst of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS.

Alyautdin Renad N. Head of Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety. MD, DSc (Med), prof.

Принята к печати 08.05.2018
Accepted for publication 8 May 2018

ОБЗОР СЛУЧАЕВ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ПРИЕМА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

* М. Л. Максимов^{1,2}, С. А. Симакова¹

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Муштары, д. 11, г. Казань, 420012, Российская Федерация

²Федеральное 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. Во всем мире распространено применение биологически активных добавок, которые общедоступны и могут быть приобретены без консультации с лечащим врачом. Считается, что более 50 % взрослого населения во всем мире используют биологически активные добавки. В статье рассмотрены вопросы регламентации рынка биологически активных добавок во всем мире, в том числе Российской Федерации, безопасность применения, развитие нежелательных реакций. Проведен поиск информации по базам данных о развитии лекарственных поврежденных печени, связанных с применением биологически активных добавок, содержащих экстракт зеленого чая, усниновую кислоту, 1,3-диметиламин, витамин А, анаболические андрогенные стероиды, линолевую кислоту, эфедру, гарцинию камбоджу, используемых для снижения веса. При применении анаболических стероидов выявлен повышенный риск развития нежелательных реакций со стороны печени, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Применение БАД, содержащих экстракт зеленого чая, может привести к тяжелому поражению печени. Анализ нежелательных реакций после применения БАД под торговым названием Гербалайф выявил случаи фальсификации препаратов. Применение препаратов, содержащих витамин А в высоких дозах, эфедру, гарцинию камбоджу приводило к повышению печеночных трансаминаз, психических расстройств, остеопорозу, анорексии.

Ключевые слова: биологически активные добавки; БАД; гепатотоксичность; нежелательные реакции; анаболиты; эфедрин

Для цитирования: Максимов МЛ, Симакова СА. Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 68–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-68-77>

* Контактное лицо: Максимов Максим Леонидович Maximov@expmed.ru

A REVIEW OF CASES OF DEVELOPMENT OF ACUTE HEPATIC INSUFFICIENCY DUE TO THE INTAKE OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES

* M. L. Maksimov^{1,2}, S. A. Simakova¹

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Mushtari str, 11, Kazan, 420012, Russian Federation

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

Abstract. Around the world, the use of dietary supplements is common and can be purchased without consulting a doctor. It is believed that more than 50 % of adults worldwide use dietary supplements. The article deals with the regulation of the market of biologically active additives worldwide, including the Russian Federation, the safety of use, the development of undesirable reactions. Information was searched on databases on the development of medicinal liver damage associated with the use of biologically active additives containing green tea extract, usnic acid, 1,3-dimethylamine, vitamin A, anabolic androgenic steroids, linoleic acid, ephedra, Garcinia Cambogia used for weight loss. The use of anabolic steroids has revealed an increased risk of adverse reactions from the liver, cardiovascular and endocrine systems. The use of dietary supplements containing green tea extract can lead to severe liver damage. Analysis of adverse reactions after the use of dietary supplements under the trade name Herbalife revealed cases of falsification of drugs. The use of drugs containing vitamin A in high doses, ephedra, Garcinia Cambogia led to increased hepatic transaminases, mental disorders, osteoporosis, anorexia.

Key words: dietary supplements; hepatotoxicity; adverse reactions; anabolic steroids; ephedra
For citation: Maksimov ML, Simakova SA. A Review of Cases of Development of Acute Hepatic Insufficiency Due to the Intake of Biologically Active Additives. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2018; 6(2): 68–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-68-77>
* **Contact person:** Maksimov Maxim L. Maximov@expmed.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире широко распространено применение биологически активных добавок (БАД) с различными целями, так как они общедоступны и могут быть приобретены без консультации с лечащим врачом. Хотя реальная распространенность потребления БАД неизвестна, считается, что более 50 % взрослого населения во всем мире используют БАДы [1, 2]. Кроме того, исследование, проведенное в Европе (Финляндия, Германия, Румыния, Италия, Испания и Великобритания), показало, что 18,8 % из 2359 потребителей допускают использование одного или нескольких БАД [3].

Во многих странах мира сложный вопрос правовой регламентации рынка БАД решается на самом серьезном законодательном уровне. В 1962 году в результате объединенных усилий Всемирной организации здравоохранения и Международной организации по продовольствию и агрокультуре (FAO) был принят международный документ — CODEX Alimentarius, «Пищевой кодекс», который регулирует многие аспекты питания. В этом кодексе освещены некоторые вопросы, касающиеся регулирования производства и оборота БАД.

В законодательстве стран Европейского сообщества БАДы имеют статус свободно продаваемых товаров, то есть их продажа разрешается на тех же основаниях, что и других потребительских товаров (в частности, при соответствии нормам безопасности, заявленному составу и т.п.). Витамины и минеральные вещества, фитопродукты и т.п., если они не зарегистрированы в соответствии с законодательством в качестве лекарственных средств, приравниваются к продуктам питания. Была принята Директива 2002/46/ЕС Европейского парламента и Европейского совета от 10 июня 2002 года по гармонизации правовых норм государств-членов в отношении пищевых добавок. В Директиве указывается также, что должен быть создан список химических веществ, разрешенных Научным комитетом по пищевым продуктам (Scientific Committee on Food), которые могут применяться при изготовлении БАД [4, 5].

В США оздоровление населения регулируется на правительственном уровне. Значительная часть этой работы находится в ведении FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств). В 1994 году Конгрессом США был принят акт «О внесении изменений в федеральный акт о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах с целью установления стандартов по отношению к пищевым добавкам», получивший обозначение DSHEA и кодовый номер S.784. В законе дано определение понятия «диетическая добавка» и приведены требования для регулирования обращения и маркировки таких продуктов. В этом документе также указывается на необходимость исследования различных аспектов применения БАД, анализа полученных данных и распространения соответствующей информации [6–9].

Концепция государственной политики Российской Федерации в области здорового питания предусматривает, что расширение применения БАД для улучшения структуры питания — неотложная мера наряду с увеличением потребления витаминизированных продуктов и свежих фруктов и овощей. Помимо этого, концепция подразумевает повышение культуры питания населения и создание новых, научно обоснованных рецептур продуктов и БАД. В России предусмотрена обязательная декларация соответствия — подтверждение качества БАД непосредственно производителем. Подтверждение качества БАД Декларацией соответствия вступило в силу с 15.02.2010 в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 982 от 01 декабря 2009 года. Качество БАД проверяется только при производстве, чем зачастую пользуются недобросовестные производители, нарушая технологию и рецептуру. Кроме того, не являются обязательными клинические исследования применения и действия БАД.

Тем не менее БАД не так безопасны. Эти продукты могут вызывать побочные эффекты, включая повреждение печени. Поражения печени, связанные с потреблением БАД, составляют от 2 до 16 % всех выявленных

случаев гепатотоксичности. Самая высокая распространенность повреждений печени, связанных с потреблением БАД, наблюдается в азиатских странах, где широко распространено потребление БАД (73 % в Корее, 71 % в Сингапуре и 40 % в Китае) [10–12].

В отличие от лекарственных препаратов, которые имеют систему классификации АТХ, БАДы не имеют схемы классификации. Stickel et al. классифицировали БАД, связанные с гепатотоксичностью, в две разные группы: травма печени, вызванная растительными добавками, и вызванные БАД. Эти авторы рассматривали БАДы, которые использовались в качестве продуктов для улучшения питания или для похудения [13]. Закон о здоровом питании и образовании определяет БАД как любой продукт, предназначенный для дополнения, но не заменяющий диету. Диетические добавки могут содержать один или несколько ингредиентов, включая витамины, минералы, аминокислоты, травы или их экстракты [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, MEDLINE, MDPI, Cochrane Database с использованием поискового термина «пищевые добавки» в сочетании со следующим: вызванное лекарством повреждение печени, травма печени, вызванная травами, гепатотоксичность, повреждение печени и гепатит. Поиск проводился в клинических обзорах, опубликованных с 1984 по 2015 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чаще всего повреждения печени были связаны с приемом следующих БАДов: экстракт зеленого чая, усниновая кислота, 1,3-диметиламин (1,3-DMAA), витамин А, продукты Гербалайф, Hydroxycut, LipoKinetix, UCP-1, ОхуЕLITEpro и анаболические андрогенные стероиды, линолевая кислота, эфедра и гарциния камбоджа, используемые для снижения веса.

Оценка данных затруднена с учетом отсутствия диагностических тестов или биомаркеров и методов оценки причинно-следственных связей [15].

Так же следует учитывать, что потребители и врачи не всегда знают о возможных побочных эффектах этих добавок.

1. Андрогенные анаболические стероиды

Андрогенные анаболические стероиды (далее ААС), используемые в бодибилдинге, являются синтетическими производными тестостерона, медицинскими показаниями для приема которых являются мужской гипогонадизм, рак молочной железы, анемия и наследственный ангионевротический отек. Некоторые ААС, такие как станозолол, метилтестостерон, оксандролон, флуоксиместерон и даназол, используются без медицинских показаний для увеличения мышц из-за их анаболических эффектов, стимуляции синтеза белка.

Известно множество случаев повреждения печени вследствие приема добавок, используемых в бодибилдинге, большинство которых содержат незаконно применяемые анаболические стероиды. Чаще других повреждения печени вызывают станозолол, метастерон, метилпйтиостанол [16–21]. Число случаев гепатотоксичности, вызванной ААС, представленных в испанский регистр DILI, увеличивается с каждым годом. Например, за период с 1994 по 2009 год было выявлено всего 5 случаев гепатотоксичности, вызванной приемом ААС, а число случаев с 2010 по 2013 год увеличилось до 15, что составило 8 % от общего количества случаев гепатотоксичности в испанском реестре DILI [10].

Были описаны такие случаи, как очаговая гиперплазия, гепатоцеллюлярная аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, спонтанный разрыв печени и холестазный гепатит [16, 19–28]. Однако в недавнем исследовании гепатотоксичность ААС была связана с отчетливым фенотипом, характеризующимся значительным увеличением общего билирубина (ТБ), не зависящим от типа повреждения, низкие значения трансаминаз и щелочной фосфатазы по сравнению со значениями при повреждениях печени вследствие приема лекарственных препаратов и трав [9, 16, 19–21, 23].

Проведенное в Бразилии в 2011 году исследование показало, что анаболические стероиды могут вызывать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Сравнивали две группы бодибилдеров, одна из которых принимала ААС. У 12,6 % принимающих ААС обнаружены признаки НАЖБП при исключении таких факторов, как резистентность к инсулину, употребление алкоголя или других лекарств, которые могут вызвать развитие НАЖБП против 2,4 %, соответ-

ственно у тех, кто не принимал ААС [27]. В 2015 году было проведено еще одно бразильское исследование, в котором участвовали 182 бодибилдера, принимающих ААС. Они все были старше 18 лет и принимали ААС более 6 месяцев. В результате был обнаружен широкий спектр повреждений печени, которые включали гепатотоксичность, жировой гепатоз и новообразования печени [24].

В дополнение к повреждениям печени были описаны и другие эффекты у принимающих ААС: воздействие на сердечно-сосудистую систему (гипертония, кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия с потенциальным ускорением атеросклероза, ишемия миокарда, повышении агрегации тромбоцитов и коагуляции и аритмии); воздействие на нервную и эндокринную системы (временный гипогонадизм из-за подавления гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной связи); воздействие на психику (гипоманиакальные или маниакальные симптомы).

2. Экстракт зеленого чая (*Camellia sinensis*)

Зеленый чай — это из самых популярных напитков в мире. В зависимости от обработки, степени ферментации чай может иметь различия в аромате, цвете и композиции. Зеленый чай содержит алкалоиды метилксантина (кофеин, теofilлин, теобромин), полифенолы, которые являются его основными биоактивными веществами. В последнее десятилетие потребление зеленого чая значительно возросло. Употребление зеленого чая широко распространено и в целом безопасно.

Вместе с тем БАДы, содержащие экстракты зеленого чая, показали гепатотоксический эффект. Первый отчет о поражении печени, связанный с потреблением экстракта зеленого чая, был опубликован в 1999 году [29]. После этого было описано значительное число случаев поражения печени, связанных с потреблением различных БАДов, содержащих экстракты зеленого чая [7, 12, 29–40]. Опубликованные случаи гепатотоксичности экстрактов зеленого чая из США, Великобритании и Австралии до 2008 года были рассмотрены Фармакопеей США. Из 34 оцениваемых случаев 27 были определены как вероятные, а остальные 7 случаев были достоверно точно вызваны экстрактами зеленого чая. Один из этих семи пациентов умер, что указывает на то, что этот вид гепатотоксичности может иметь серьезные последствия

[41]. В обзоре, опубликованном Mazzanti, из 34 опубликованных случаев у 7 пациентов после повторного приема экстракта зеленого чая, было вновь зафиксировано повреждение печени [42].

Гепатотоксичность экстракта зеленого чая не ясна, но может быть объяснена действием эпигаллокатехингидрата или его метаболита эпикатехингаллата, которые при определенных условиях, таких как голодание, могут вызывать окислительный стресс и повреждение печени [43].

Клиническая картина трех случаев гепатотоксичности из испанского реестра DILI, вызванных экстрактами зеленого чая, включают поражение гепатоцеллюлярной структуры печени, желтухи, повышение общего билирубина в 10 раз и высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) (>45). Время до начала лечения и продолжительность лечения соответственно составили от 5 до 121 и от 17 до 121 дня [7].

Пять случаев гепатотоксичности, вызванных экстрактами зеленого чая, которые были представлены в Комитет по лекарственным препаратам Швеции, показали гепатоцеллюлярное поражение печени, и четыре случая сопровождались желтухой и высоким уровнем АЛТ [40].

Случай гепатотоксичности был зарегистрирован в Испании в 2014 году у женщины, которая принимала в течение двух месяцев с целью потери веса экстракт зеленого чая и «почечный чай», содержащий ортисфон тычиночный. Также была обнаружена гепатоцеллюлярная картина поражения печени с высоким уровнем АЛТ [41].

Фульминантный гепатит, требующий трансплантации печени, развился после приема БАД Exolise, содержащей 80 % сухого экстракта зеленого чая, в состав которого входили 25 % катехинов, экстрагированных в виде эпигаллокатехингаллата, и 5–10 % кофеина [44].

О пяти случаях повреждения печени из-за приема Exolise сообщалось в Испании, включая один случай фульминантного гепатита [43, 44]. После этого БАД Exolise был изъят в Испании в 2003 году Испанским агентством по лекарственным средствам и санитарным продуктам, АЕМПС.

Описаны случаи поражения печени, развившиеся после приема только экстракта зеленого чая, но во многих случаях паци-

енты принимали также другие препараты или продукты с потенциальной гепатотоксичностью. Например, в США сообщается о случае, когда 28-летняя женщина, занимающаяся бодибилдингом, принимала с целью снижения веса БАДы Somalyz и Lipolyz (SpeciesNutrition, США). Somalyz в своем составе содержит усниновую кислоту (4 мг), пропионил-L-карнитин (167 мг), фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламин (50 мг), гамма-аминомасляную кислоту (667 мг) и витамин E (27 МЕ) в капсуле. Lipolyz содержит усниновую кислоту (12 мг), пропионил-L-карнитин (500 мг), экстракт зеленого чая (300 мг), гуггульстерон Z и гуглстер-один E (10 мг), циклический аденозинмонофосфат (2 мг) и витамин E (20 МЕ) в капсуле. Она принимала 1–2 капсулы Somalyz перед сном и одну капсулу Lipolyz с приемами пищи три раза в день, как рекомендовано в течение одного месяца. Также она принимала кальций, клетчатку и таблетки кофеина. Анализ крови показал общий уровень билирубина в сыворотке 82,08 ммоль/л (норма 1,71–20,5), прямой билирубин 47,88 ммоль/л (норма 1,71–13,6), сывороточный уровень АЛТ 1220 ЕД (норма 1–32), уровень АСТ в сыворотке 577 ЕД (норма 1–30), уровень щелочной фосфатазы 111 (норма 30–110), уровень гамма-глутамилтрансферазы 125 (норма 8–35), МНО 2,6, уровень креатинина в сыворотке 53,04 мкмоль/л (норма 44,2–106,2). Ее гематологические маркеры, уровни электролитов, метаболический профиль, уровни амилазы и значения липазы были в норме.

Результаты проведенных исследований: отрицательная вирусная серология, отрицательный результат на сифилис; отрицательные аутоиммунные маркеры и нормальные сывороточные гамма-глобулины. Обширный скрининг токсикологии был отрицательным, без признаков токсичности ацетаминофена (ацидоз, высокий лактат или почечная недостаточность). У нее были нормальные уровни ферритина, церулоплазмина и альфа-1 анти-трипсина. Тест на беременность был отрицательным. При компьютерной томографии — печень нормального размера без изменений воротной вены, печеночной артерии, печеночной вены. Ее селезенка была нормальной, асцита не было. Энцефалопатия быстро прогрессировала, и больная впала в кому. После чего ей проведена успешная ортотопическая трансплантация печени [45].

3. Линолевая кислота

Конъюгированная линолевая кислота (КЛК), полиненасыщенная жирная кислота омега-6 является БАД, которая вызывает уменьшение объема жировой ткани. Было также показано, что она стимулирует иммунные реакции, улучшает чувствительность к инсулину и изменяет метаболизм липидов. Несмотря на преимущества, приписываемые КЛК, сообщалось о трех случаях повреждения печени, вызванного приемом этой БАД [46]. Все пациенты были женщинами, с гепатоцеллюлярным типом повреждения печени после приема КЛК для ускорения потери веса. Наиболее тяжелым пациентом была 63-летняя женщина, которая принимала только таблетки КЛК в течение одного месяца и поступила в больницу с высокими уровнями АЛТ (2300 ммоль/л), АСТ (2300 ммоль/л), у пациентки развилась энцефалопатия и потребовалась трансплантация печени [47]. У двух других пациенток был повышен уровень трансаминаз (АЛТ 2101 ммоль/л, АСТ 1663 ммоль/л и АЛТ 1078 ммоль/л, АСТ 1519 ммоль/л соответственно), кроме того, у одной из них развилась желтуха [46, 48]. Оба случая имели полное разрешение после прекращения приема КЛК.

4. Продукты Гербалайф

Гербалайф — компания, которая производит различные продукты для снижения веса, БАДы и косметику. Продукция, произведенная в США, экспортируется более чем в 50 стран по всему миру [49]. К настоящему времени имеется 57 опубликованных сообщений о поражении печени после приема некоторых из продуктов, предлагаемых Гербалайфом (12 случаев из Швейцарии [50, 51], 12 из Израиля [52], 20 из Испании [53–55], 1 из Аргентины [56], 5 из Исландии [1], 5 из США [9, 57] и 2 из Венесуэлы [58]). Более частый тип повреждения печени в этих случаях был гепатоцеллюлярным, хотя были случаи с холестатическим и смешанным повреждением печени. Среди случаев гепатотоксичности продуктов Гербалайф были случаи острой печеночной недостаточности, требующие трансплантации и случаи хронического поражения печени, включая цирроз. Механизм гепатотоксичности очень трудно идентифицировать, так как большинство пациентов одновременно принимали несколько разных продуктов Гербалайф. У некоторых пациентов были обнаружены повышенные титры ау-

тоантител и инфильтрация плазматических клеток при биопсии печени, что указывает на то, что определенную роль могли сыграть аутоиммунные механизмы. В двух случаях повреждения печени после приема продуктов Гербалайф было обнаружено, что они содержали *Bacillus subtilis*. Следовательно, фальсификация продуктов с бактериальными патогенами может объяснить некоторые случаи поражения печени у пациентов, принимающих продукты Гербалайф [59]. Другими возможными причинами повреждения печени могут быть загрязнение другими микроорганизмами или химическими веществами во время производственного процесса или использование экстрактов трав.

5. Витамин А

Витамин А используется для улучшения иммунных функций, лечения ночной слепоты, профилактики и лечения дефицита витамина А, а также для лечения и профилактики кожных заболеваний, включая экзему, псориаз, фолликулярный кератоз и ихтиоз. Острая токсичность вследствие гипervитаминоза А возникает, когда взрослые и дети потребляют дозировку больше рекомендуемого суточного значения в течение нескольких часов или нескольких дней. Более опасна хроническая токсичность витамина А от приема большого количества в течение нескольких месяцев или лет. Ежедневное потребление больше 25 000 МЕ в течение 6 лет и более 100 000 МЕ в течение 6 месяцев считается токсичным [60–62]. Длительное использование большого количества витамина А может вызвать такие побочные эффекты, как усталость, раздражительность, психические изменения, анорексия, дискомфорт в желудке, тошнота, рвота, умеренная лихорадка, чрезмерное потоотделение, увеличение риска остеопороза и перелома бедра и многие другие побочные эффекты.

Гепатотоксичность из-за гипervитаминоза А включает изменения в печени, холестаза, нецирротическую портальную гипертензию, хронический гепатит и цирроз [63–66]. Также описаны случаи гепатотоксичности при приеме витамина А в терапевтических дозах. Имеются сообщения о тяжелой гепатотоксичности, связанной с привычным ежедневным приемом 25 000 МЕ витамина А, купленного в качестве БАД (а не лекарственного средства) [67]. Кроме того, развитие нежелательных реакций при приеме витамина

А может увеличиться у пациентов с регулярным потреблением алкоголя. Было обнаружено восемнадцать сообщений о 58 случаях гепатотоксичности, связанных с приемом БАДов, содержащих витамин А [63–80]. Также был описан редкий случай холестатического повреждения печени без фиброза с патологическим накоплением витамина А, обнаруженного при биопсии печени, однако пациент также принимал продукты Гербалайф, поэтому нельзя исключать наличие гепатотоксичности других компонентов продуктов Гербалайф вместе с интоксикацией витамином А [65]. Были описаны другие индивидуальные факторы риска, такие как ранее существовавшие заболевания печени, совместный прием с другими потенциально гепатотоксическими препаратами и молодой возраст [69, 70].

6. Эфедра

Эфедра является лекарственным препаратом из растения *Ephedra sinica* и широко используется в качестве продукта для снижения веса миллионами людей. Анализ данных по безопасности из 50 клинических испытаний показал, что прием эфедры связан с развитием многих неблагоприятных событий (психических, желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных) [81].

Сообщалось также о повреждении печени, связанным с приемом эфедры. При анализе в четырех центрах трансплантации 10 пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени принимали БАД для снижения веса, содержащего эфедру (Xenadrine, Excelebrator, Metabolife 356, Thermolite, BetaLin, Thermodyetstack и Hydroxycut) [47]. Пациенты принимали данные БАДы около 6 недель и более. В анализах были выявлены высокий уровень трансаминаз и коагулопатия. Пациенты поступили с печеночной энцефалопатией 1–4-й степени, трем пациентам потребовалась трансплантация печени, а остальные 7 были выписаны без остаточных поражений.

7. Гарциния камбоджа

Гарциния камбоджа — это БАД, широко используемая для снижения веса. Известны случаи развития гепатотоксичности при приеме многокомпонентных БАДов, содержащих в своем составе гарцинию камбоджа. А также имеются сообщения о повреждении печени при приеме только гарцинии камбоджа. Например, 52-летней женщине потребовалась ортотопическая трансплантация

печени после приема БАД, содержащей гарцинию камбоджа (USA NutraLabs) 1000 мг (2 капсулы в день) в течение 15 дней для снижения веса [82]. Другой случай произошел у 42-летней женщины после приема БАД гарциния камбоджа в течение одной недели также для снижения веса. У этих пациентов был повышен уровень трансаминаз (АЛТ 70 ммоль/л и АСТ 45 ммоль/л) и коагулопатия (INR 1.3). Через несколько дней пациент восстановился и был выписан [83]. В обоих случаях были исключены другие этиологии повреждения печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Биологические активные добавки не подвергаются тем же пред- и постмаркетинговым требованиям безопасности или эффективности, что и лекарственные препараты [84, 85]. Оценка причинно-следственной связи при развитии гепатотоксичности имеет свои ограничения, поскольку отсутствует диагностический биомаркер. Диагностика гепатотоксичности затруднена тем, что пациенты обычно не воспринимают БАДы как опасные и поэтому не всегда информируют о приеме БАД своего врача. Следует иметь в виду, что прием БАД может не всегда быть регулярным. Кроме того, ингредиенты в БАДах могут значительно различаться и не всегда адекватно отражаются на этикетке продукта. Большой объем данных в литературе указывает на важную проблему, связанную с потреблением БАД.

Необходимы совместные усилия врачей и органов здравоохранения по выявлению новых случаев гепатотоксичности и просвещению населения по рискам потребления биологически активных добавок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey: 1999–2000. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 339–49.
2. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, et al. Dietary supplement use in the United States: 2003–2006. *J. Nutr.* 2011; 141: 261–6. DOI: 10.3945/jn.110.133025
3. Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: Findings from the PlantLI-BRA consumer survey. *PLoS ONE.* 2014; 9: 537.
4. Serafini M, Stanzione A, Foddai S, Anton R, Delmulle L. The European role on traditional herbal medicinal products and traditional plant food supplements. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46: S93–4.
5. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [(accessed on 13 January 2014)]. Available online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp
6. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–21.
7. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, et al. Liver injury induced by “natural remedies”: An analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2008; 100: 688–95.
8. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
9. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–408. DOI: 10.1002/hep.27317
10. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1380–7.
11. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int.* 2007; 27: 465–74.
12. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: A systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 825–9.
13. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int.* 2011; 31: 595–605.
14. Commission on Dietary Supplement Labels Chapter I Dietary Supplement Health And Education Act of 1994. [(accessed on 13 January 2014)]; Available online: <http://www.health.gov/dietsupp/ch1.htm>.
15. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 1323–30.
16. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–408.
17. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, Garcia-Cortes M, et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015.

18. Ishak KG. Hepatic lesions caused by anabolic and contraceptive steroids. *Semin. Liver Dis.* 1981; 1: 116–28.
19. Singh V, Rudraraju M, Carey EJ, Byrne TJ, Vargas HE, et al. Severe hepatotoxicity caused by a methasteron-containing performance-enhancing supplement. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009.
20. Timcheh-Hariri A, Balali-Mood M, Aryan E, Sadeghi M, Riahi-Zanjani B. Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. *Food Chem. Toxicol.* 2012.
21. Krishnan PV, Feng ZZ, Gordon SC. Prolonged intrahepatic cholestasis and renal failure secondary to anabolic androgenic steroid-enriched dietary supplements. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009.
22. Turani H, Levi J, Zevin D, Kessler E. Hepatic lesions in patients on anabolic androgenic therapy. *Isr. J. Med. Sci.* 1983.
23. Patil JJ, O'Donohoe B, Loyden CF, Shanahan D. Near-fatal spontaneous hepatic rupture associated with anabolic androgenic steroid use: A case report. *Br. J. Sports Med.* 2007.
24. Agbenyefia P, Arnold CA, Kirkpatrick R. Cholestatic Jaundice With the Use of Methylstenbolone and Dymethazine, Designer Steroids Found in Super DMZ Rx 2.0 “Nutritional Supplement” A Case Report III. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2014.
25. Hymel BM, Victor DW, Alvarez L, Shores NJ, Ballart LA. Mastabol induced acute cholestasis: A case report. *World J. Hepatol.* 2013.
26. Ishak KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Semin. Liver Dis.* 1987.
27. Brazeau MJ, Castaneda JL, Huitron SS, Wang J. A Case Report of Supplement-Induced Hepatitis in an Active Duty Service Member. *Mil. Med.* 2015.
28. Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benítez B, Torre A, Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. *Liver Int.* 2008.
29. Gavilan JC, Bermudez FJ, Salgado F, Pena D. Phytotherapy and hepatitis. *Rev. Clin. Esp.* 1999; 199: 693–4.
30. Pillukat MH, Bester C, Hensel A, Lechtenberg M, Petereit F, et al. Concentrated green tea extract induces severe acute hepatitis in a 63-year-old woman. A case report with pharmaceutical analysis. *J. Ethnopharmacol.* 2014; 155: 165–70.
31. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: Case report and review of the literature. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1892–5.
32. Verhelst X, Burvenich P, Van Sassenbroeck D, Gabriel C, Lootens M, Baert D. Acute hepatitis after treatment for hair loss with oral green tea extracts (*Camellia sinensis*) *Acta Gastroenterol. Belg.* 2009; 72: 262–4.
33. Patel SS, Beer S, Kearney DL, Phillips G, Carter BA. Green tea extract: A potential cause of acute liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 5174–7.
34. Lorenzo-Almorós A, Polo-Sabau J, Barrio-Dorado MP, Ruggiero GM. Acute liver injury induced by green tea extracts. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 38: 44–5.
35. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J. Hepatol.* 2007; 47: 295–7.
36. Abu el Wafa Y, Benavente Fernández A, Talavera Fabuel A, Pérez Ramos MA, Ramos-Clemente JI. Acute hepatitis induced by *Camellia sinensis* (green tea) *An. Med. Interna.* 2005; 22: 298.
37. García-Morán S, Sáez-Royuela F, Gento E, López Morante A, Arias L. Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestión. *Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 27: 559–60.
38. Dueñas Sadornil C, Fabregas Puigtió S, Duráñez R. Hepatotoxicity due to *Camelia sinensis*. *Med. Clin.* 2004; 122: 677–8.
39. Thiolet C, Mennecier D, Bredin C, Moulin O, Rimlinger H, et al. Acute cytolysis induced by Chinese tea. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002; 26: 939–40.
40. Weinstein DH, Twaddell WS, Raufman JP, Philosophe B, Mindikoglu AL. SlimQuick™-associated hepatotoxicity in a woman with α -1 antitrypsin heterozygosity. *World J. Hepatol.* 2012; 4: 154–7.
41. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, et al. Safety of green tea extracts. A systematic review by the US pharmacopeia. *Drug Saf.* 2008; 31: 469–84.
42. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 331–41.
43. Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40: 570–80.
44. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rousselot P, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17: 1135–7.
45. Pedrós C, Cereza G, García N, Laporte JR. Liver toxicity of *Camellia sinensis* dried etanolic extract. *Med. Clin.* 2003; 121: 598–9.
46. Ramos R, Mascarenhas J, Duarte P, Vicente C, Casteleiro C. Conjugated linoleic acid-induced toxic hepatitis: First case report. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 1141–3.
47. Nortadas R, Barata J. Fulminant hepatitis during self-medication with conjugated linoleic acid. *Ann Hepatol.* 2012; 11: 265–7.
48. Bilal M, Patel Y, Burkitt M, Babich M. Linoleic Acid Induced Acute Hepatitis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Hepatol.* 2015.
49. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J. Hepatol.* 2004; 41: 1062–4.

50. Herbalife. [(accessed on 9 January 2016)]. Available online: <http://ir.herbalife.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=891717>.
51. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Criblez D, et al. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J. Hepatol.* 2007; 47: 521–6.
52. Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J. Hepatol.* 2007; 47: 514–20.
53. Duque JM, Ferreira J, Salgueiro E, Manso G. Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal slimming products. *Med. Clin.* 2007; 128: 238–9.
54. Manso G, López-Rivas L, Duque JM, Salgueiro E. Испанские сообщения о гепатотоксичности, связанной с продуктами Гербалайф. *J. Hepatol.* 2008; 49: 289–90. DOI: 10.1016 / j.jhep.2008.05.007
55. Manso G, López-Rivas L, Duque JM, Salgueiro E. Spanish reports of hepatotoxicity associated with Herbalife products. *J. Hepatol.* 2008; 49: 289–90.
56. Chao S, Anders M, Turbay M, Olaiz E, McCormack L, Mastai R. Toxic hepatitis by consumption Herbalife products a case report. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2008; 38: 274–7.
57. Chen GC, Ramanathan VS, Law D, Funchine P, Chen GC, et al. Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. *World J. Hepatol.* 2010; 2: 410–5. DOI: 10.4254/wjh.v2.i11.410
58. Mengual-Moreno E, Lizarzábal-García M, Ruiz-Soler M, Silva-Suarez N, Andrade-Bellido R, et al. Case reports of drug-induced liver injury in a reference hospital of Zulia state, Venezuela. *Investig. Clin.* 2015; 56: 3–12.
59. Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bögli-Stuber K, Aebi B, Leib SL. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J. Hepatol.* 2009; 50: 111–7.
60. Olson JA. Vitamin A. In: Ziegler EE, Filer LJ Jr, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. International Life Sciences Institute; Washington, DC, USA: 2001.
61. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 183–202.
62. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic effects of vitamin A. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 191–201.
63. Carpenter TO, Pettifor JM, Russell RM, Pitha J, Mobarhan S, et al. Severe hypervitaminosis A in siblings: Evidence of variable tolerance to retinol intake. *J. Pediatr.* 1987; 111: 507–12. DOI: 10.1016/S0022-3476(87)80109-9
64. Geubel AP, De Galocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: Estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology.* 1991; 100: 1701–9.
65. Ramanathan VS, Hensley G, French S, Eysselein V, Chung D, et al. Hypervitaminosis A inducing intra-hepatic cholestasis. A rare case report. *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 88: 324–5. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.11.007
66. Becker P, Maurer B, Schirmacher P, Waldherr R, Parlesak A, et al. Vitamin A induced cholestatic hepatitis: A case report. *Z Gastroenterol.* 2007; 45: 1063–6. DOI: 10.1055/s-2007-963342
67. Kowalski TE, Falestiny M, Furth E, Malet PF. Vitamin A hepatotoxicity: A cautionary note regarding 25,000 IU supplements. *Am. J. Med.* 1994; 97: 523–8. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90347-6
68. Croquet V, Pilette C, Lespine A, Vuillemin E, Rousselet MC, et al. Hepatic hyper-vitaminosis A: Importance of retinyl ester level determination. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 12: 361–4. DOI: 10.1097/00042737-200012030-00016
69. Nollevaux MC, Guiot Y, Horsmans Y, Leclercq I, Rahier J, et al. Hypervitaminosis A-induced liver fibrosis: Stellate cell activation and daily dose consumption. *Liver Int.* 2006; 26: 182–6. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01207.x
70. Muentner MD, Perry HO, Ludwig J. Chronic vitamin A intoxication in adults. Hepatic, neurologic and dermatologic complications. *Am. J. Med.* 1971; 50: 129–36. DOI: 10.1016/0002-9343(71)90212-9.
71. Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z. Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 435–40. DOI: 10.1056/NEJM197408292910903
72. Jacques EA, Buschmann RJ, Layden TJ. The histopathologic progression of vitamin A-induced hepatic injury. *Gastroenterology.* 1979; 76: 599–602.
73. Herbert V. Will questionable nutrition overwhelm nutrition science? *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 2848–53.
74. Farris WA, Erdman JW. Protracted hypervitaminosis A following long-term, low-level intake. *J. Am. Med. Assoc.* 1982; 247: 1317. DOI: 10.1001/jama.1982.03320340071041
75. Weber FL, Mitchell GE, Powell DE, Reiser BJ, Banwell JG. Reversible hepatotoxicity associated with hepatic vitamin A accumulation in a protein-deficient patient. *Gastroenterology.* 1982; 82: 118–23.
76. Hatoff DE, Gertler SL, Miyai K, Parker BA, Weiss JB. Hypervitaminosis A unmasked by acute viral hepatitis. *Gastroenterology.* 1982; 82: 124–8.
77. Park HM, Ransburg R, Roth C, Meadows J. Scintigraphic dissociation of reticuloendothelial and hepatocyte function in chronic vitamin A hepatotoxicity. *Clin. Nucl. Med.* 1985; 10: 364–6.
78. Inkeles SB, Connor WE, Illingworth DR. Hepatic and dermatologic manifestations of chronic hypervitaminosis A in adults. Report of two cases. *Am. J. Med.* 1986; 80: 491–6.
79. Vincent LM. Scintigraphic dissociation of reticuloendothelial and hepatocyte function in chronic

- vitamin A hepatotoxicity. Clin. Nucl. Med. 1986; 11: 67.
80. Witzleben CL. Case 5. Vitamin A hepatotoxicity. Pediatr. Pathol. 1986; 6: 481–4.
81. Krasinski SD, Russell RM, Otradovec CL, Sadowski JA, Hartz SC, et al. Relationship of vitamin A and vitamin E intake to fasting plasma retinol, retinol-binding protein, retinyl esters, carotene, alpha-tocopherol, and cholesterol among elderly people and young adults: Increased plasma retinyl esters among vitamin A-supplement users. Am. J. Clin. Nutr. 1989; 49: 112–20.
82. Corey R, Werner KT, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J, Rakela J. Acute liver failure associated with Garcinia cambogia use. Ann. Hepatol. 2015; 15: 123–6.
83. Melendez-Rosado J, Snipelisky D, Matcha G, Stancampiano F. Acute hepatitis induced by pure Garcinia cambogia. J. Clin. Gastroenterol. 2015; 49: 449–50.
84. Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Мовсесянц АА, и др. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(2): 67–77. [Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Movsesyants AA, et al. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; 16 (2): 67–77 (in Russ)].
85. Бурова ЕД, Ходько СВ, Гущина СВ, Макарова МН, Макарова ВГ. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7 (1): 25–32. [Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, Makarova MN, Makarov VG. Risk management for quality assurance of preclinical research. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of medicinal Products; 7 (1): 25–32. (in Russ)].

ОБ АВТОРАХ

Казанская государственная медицинская академия филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Муштары, 11.

Максимов Максим Леонидович. Заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии.

Симакова Светлана Алексеевна. Ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии.

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

Максимов Максим Леонидович. Ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук, доцент.

Статья поступила 02.02.2018
Article was received 2 February 2018

AUTHORS

Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mushtari str, 11, Kazan, 420012, Russian Federation

Maksimov Maxim L. Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy. MD, DSc (Med), Assoc. prof.

Simakova Svetlana A. Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy.

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

Maksimov Maxim L. Leading Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS, DSc (Med), Assoc. prof.

Принята к печати 08.05.2018
Accepted for publication 8 May 2018

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ОСНОВНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

* В. А. Евтеев, Р. Е. Казаков, О. А. Муслимова, Е. Ю. Демченкова

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. В статье представлены основные сведения о классификации, строении, субстратной специфичности и экспрессии транспортеров органических катионов. Более подробно рассмотрены фармакокинетические и фармакогенетические аспекты транспортеров, а также их участие во взаимодействии лекарств. Транспортеры органических катионов входят в семейство SLC-транспортеров и представлены тремя основными изоформами: OCT1, OCT2, OCT3. По строению они аналогичны другим представителям этого семейства и имеют 12 трансмембранных доменов. OCT1 экспрессируется преимущественно в печени, OCT2 — в почках, а OCT3 имеет наиболее широкую распространенность среди всех транспортеров этого семейства и экспрессируется в печени, плаценте, почках, скелетных мышцах, сердце и мозге. Регуляция экспрессии транспортеров осуществляется главным образом за счет наличия сайтов гликозилирования и фосфорилирования в больших петлях между 1,2 и 6,7 доменами соответственно. Среди эндогенных субстратов OCT — катехоламины, нейротрансмиттеры, стероидные гормоны и др. Среди лекарственных препаратов субстратами OCT являются: метформин, ганцикловир, прокаинамид, цисплатин, циметидин и др. Гены OCT располагаются в одном кластере протяженностью 300000 п.н. на длинном плече 6-й хромосомы. Для OCT1 известно 4 наиболее изученных полиморфизма: rs12208357, rs34130495, rs72552763 и rs34059508. Для OCT2 единственным клинически значимым полиморфизмом является rs316019. Для OCT3 на данный момент известно 4 полиморфизма: A116S, T400I, A439V, и M370I. Лекарственные взаимодействия при участии OCT возникают при приеме субстратов, являющихся ингибиторами транспортеров. Наиболее изучено влияние на фармакокинетику ЛС циметидина и препаратов платины. Транспортеры органических катионов в настоящее время продолжают активно изучаться. С каждым годом увеличивается количество ЛС, на фармакокинетику которых эти транспортеры оказывают влияние.

Ключевые слова: транспортеры; органические катионы; фармакогенетика; SNP; SLC; SLC22A; OCT1; OCT2; OCT3

Для цитирования: Евтеев ВА, Казаков РЕ, Муслимова ОА, Демченкова ЕЮ. Фармакогенетика основных представителей транспортеров органических катионов. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 78–85. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-78-85>

* Контактное лицо: Евтеев Владимир Александрович Evteev@expmed.ru

PHARMACOGENETICS OF ORGANIC CATION TRANSPORTERS

* V. A. Evteev, R. E. Kazakov, O. A. Muslimova, E. Yu. Demchenkova

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

Abstract. This article describes basic information about the classification, structure, substrate specificity and expression of organic cation transporters. The pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of transporters are discussed in more detail, as well as their participation in drug-drug interactions. Organic cation transporters are members of the SLC family which include three isoforms: OCT1, OCT2, OCT3. They are similar in structure to other members of this family and have 12 transmembrane domains. OCT1 is expressed predominantly in the liver, OCT2 in the kidneys, and OCT3 is the most common among all transports of this family and is expressed in the liver, placenta, kidneys, skeletal muscles, heart and brain. The regulation of transporter expression is mainly due to the presence of glycosylation and phosphorylation sites in large loops between 1,2 and 6,7 transmembrane domains, respectively. Among the endogenous substrates OCT — catecholamines, neurotransmitters, steroid hormones, etc. Among drugs, substrates of OCT are: metformin, ganciclovir, procainamide, cisplatin, cimetidine, etc. All three OCT genes are located in one cluster with a length of 300,000 bp. on the long arm of the 6th chromosome. For OCT1 the four most studied polymorphisms are known: rs12208357, rs34130495, rs72552763 and rs34059508. For OCT2, the only clinically relevant polymorphism is rs316019. For OCT3 at the moment, there are 4 polymorphisms: A116S, T400I, A439V, and M370I.

Drug-drug interactions involving OCT occur when the substrate is inhibitor of the transporter. The effect of cimetidine and platinum drugs on the pharmacokinetics of drugs has been most studied. Organic cation transporters are currently being actively studied. Every year the number of drugs that are substrates of OCT is growing.

Keywords: Transporters; organic cations; pharmacogenetics; SNP; SLC; SLC22A; OCT1; OCT2; OCT3

For citation: Evteev VA, Kazakov RE, Muslimova OA, Demchenkova EYu. Pharmacogenetics of Organic Cation Transporters. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(2): 78–85. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-78-85>

* **Contact person:** Evteev Vladimir A. Evteev@expmed.ru

Известно, что транспортные системы клеток, такие как ABC-транспортеры, к которым относится Р-гликопротеин, а также SLC-транспортеры, представленные транспортерами органических анионов и катионов, играют важную роль в фармакокинетике лекарственных средств (ЛС). В последнее время наблюдается увеличение внимания исследователей к транспортерам органических катионов, так как они участвуют в фармакокинетике многих групп жизненно важных ЛС. Полиморфизм генов транспортеров вызывает изменение структуры кодируемого ими белка, а следовательно, и его сродство к ЛС. Таким образом, фармакокинетика ЛС изменяется, что повышает риск возникновения побочных и токсических эффектов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Транспортеры органических катионов (ОСТ) относятся к семейству SLC-транспортеров, а точнее к суперсемейству SLC22A, куда кроме них входят транспортеры органических анионов (ОАТ), карнитина (ОСТН) и транспортеры мочевой кислоты (URAT). На данный момент у человека выделено 3 изоформы: OCT1, OCT2, OCT3 (рис.1) [1].

СТРУКТУРА ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Белки OCT состоят из 543–557 аминокислот. Все они предположительно имеют 12 трансмембранных доменов (ТМД). N-конец белка располагается во внеклеточном пространстве, а C-конец — во внутриклеточном. Большая петля между первым и вторым ТМД содержит сайты для гликозилирова-

ния, а большая петля между 6 и 7 доменами внутри клетки имеет сайты для фосфорилирования (рис. 2). OCT1 и OCT2 имеют ~70% одинаковой аминокислотной последовательности и 50% по отношению к OCT3 [2].

ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

OCT1 преимущественно экспрессируется в печени, однако слабая экспрессия мРНК OCT1 была показана и в других тканях: скелетных мышцах, сердце, почках, мозге и пла-

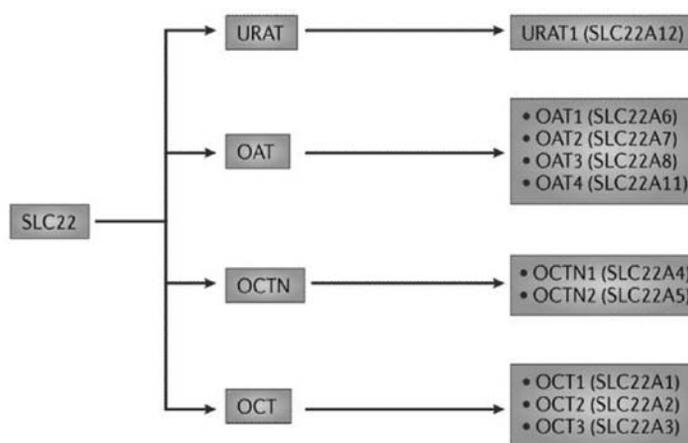


Рис. 1. Классификация транспортеров органических катионов (по S. Nigam)

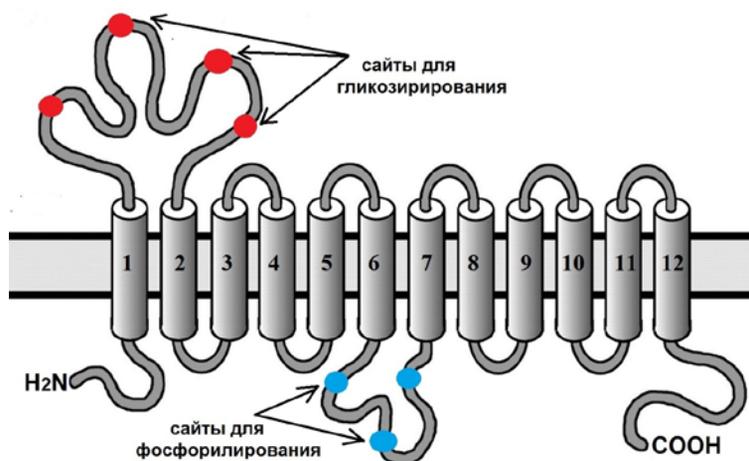


Рис. 2. Строение транспортеров органических катионов

центе. В печени ОСТ1 локализуется на базолатеральной мембране гепатоцитов. Кроме того, он может располагаться на люминальной мембране эпителия легких. Матричная РНК ОСТ2 экспрессируется в основном в почках и на низком уровне в плаценте, мозге. ОСТ2 главным образом локализуется в люминальной мембране дистальных канальцев, также он был обнаружен в пирамидальных клетках коры головного мозга, на люминальной мембране эпителия легких. ОСТ3 имеет наиболее широкую распространенность в тканях среди всех транспортеров органических катионов. Наибольшая экспрессия мРНК ОСТ3 обнаружена в печени, плаценте, почках, скелетных мышцах, сердце и мозге. Белок ОСТ3 находится на базолатеральной мембране гепатоцитов, базальной мембране трофобластов, апикальной мембране энтероцитов и люминальной мембране легочного эпителия [3].

Регуляция экспрессии транспортеров во многом зависит от конкретной изоформы, ее локализации и в настоящее время активно изучается. Известно, что регуляция экспрессии ОСТ осуществляется как на уровне транскрипции, так и на уровне белка. Так, в промоторной части гена ОСТ1 обнаружены два участка для связи с ядерным фактором гепатоцитов (HNF-4 α), который активизирует экспрессию транспортера [4]. Предполагают, что в промоторной части гена ОСТ2 находятся участки, чувствительные к стероидным гормонам, так как показано, что при их действии повышается уровень экспрессии и активности ОСТ2 в клеточной культуре MDCK [5]. Как было сказано выше, внутриклеточная петля, соединяющая 6 и 7 ТМД, содержит в себе сайты для фосфорилирования различными киназами (протеинкиназа А, протеинкиназа С, тирозинкиназы), которые могут изменять активность транспортера. Подобная регуляция показана для ОСТ1 и ОСТ2. ОСТ3, по-видимому, нечувствителен к этим киназам, и его активность регулируется главным образом MAP-киназами и кальмодулин-зависимыми киназами [6].

СУБСТРАТНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Транспортеры органических катионов осуществляют пассивный транспорт широкого спектра органических катионов по понижению их электрохимических градиентов. Было показано, что такой транспорт не зависит от концентрации Na⁺ и рН. Средство некоторых

субстратов к ОСТ зависит от степени их положительного заряда, который увеличивается при понижении рН, и транспорт таких соединений может возрастать [7]. Среди эндогенных субстратов ОСТ — катехоламины, нейротрансмиттеры и др. МПП (1-метил-4-фенилпиридин) — широко используемый модельный субстрат для всех трех ОСТ; ТЭА (тетраэтиламмоний) также является маркерным субстратом для ОСТ1 и ОСТ2. Среди лекарственных препаратов-субстратов ОСТ наиболее хорошо изучены метформин, ганцикловир, прокаинамид, цисплатин, циметидин и др. [8]. Разработана фармакофорная модель для ОСТ1, с помощью которой было показано, что субстратами для ОСТ1 могут быть вещества, обладающие следующими характеристиками:

- 1) сайт возникновения положительного заряда;
- 2) гидрофобная часть;
- 3) два сайта для образования водородных связей [9].

Недавно было показано, что в центре связывания транспортера 5 аминокислотных остатков способны взаимодействовать как с внутриклеточными, так и с внеклеточными субстратами. В связи с этим они, по-видимому, принимают участие в транслокации субстрата [10]. Обобщенные данные по наиболее изученным субстратам и ингибиторам ОСТ представлены в табл. 1.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Гены *ОСТ* располагаются в одном кластере протяженностью 300 000 п. н. на длинном плече 6-й хромосомы. Близкое физическое расположение всех трех генов *ОСТ* и их структурное сходство позволяет предположить их возникновение путем дупликации единого гена-предшественника [11].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Наличие альтернативного сплайсинга показано для изоформы ОСТ1 в опытах на крысах. Таким образом была обнаружена изоформа ОСТ1 — rОСТ1А, полученная путем пропуска второго экзона. Транскрипт rОСТ1А кодирует укороченный белок из 430 аминокислот (rОСТ1 имеет 556 остатков), не имеющий первых двух N-концевых

Таблица 1. Локализация, субстраты, ингибиторы транспортеров органических катионов

Транспортер	ОСТ1	ОСТ2	ОСТ3
Локализация	Печень: синусоидальная мембрана гепатоцитов, кишечник: апикальная мембрана энтероцитов, нейроны	Эпителиальные клетки в почечных проксимальных канальцах, нейроны	Базолатеральная мембрана трофобластов в плаценте, синусоидальная мембрана гепатоцитов, базолатеральная мембрана проксимальных почечных канальцев, энтероцитов, нейронов Базолатеральная мембрана трофобластов в плаценте, синусоидальная мембрана гепатоцитов, базолатеральная мембрана проксимальных почечных канальцев, энтероцитов, нейронов оксимальных почечных канальцев, энтероцитов, нейронов
Ингибиторы	Хинин, хинидин, дисопирамид, атропин, празозин	Циметидин, цетиризин, хинидин, рифампицин, ритонавир	Циметидин, хинидин, рифампицин, празозин, прогестерон, β-эстрадиол
ЛП-субстраты	Метформин, оксалиплатин, ацикловир, ганцикловир	Метформин, пиндолол, прокаинамид, ранитидин, амантадин, оксалиплатин, циспластин, дебрисохин, пропанолол, панкуроний, мемантин, пиколатин, циметидин, фамотидин, ламивудин	Атропин, празозин, дифенилгидрамин, метформин, циметидин, ранитидин, фенциклидин, клонидин, верапамил, прокаинамид, дезипрамин, имипрамин, гранисетрон, трописетрон,
Субстраты, используемые <i>in vitro</i> для экспериментов	Тетраэтиламмоний, N-метилфенилпиридиний, тетрапропиламмоний, тетрабутиламмоний	Эстрон-3-сульфат, N-метилфенилпиридиний, тетраэтиламмоний	1-метил-4-фенилпиридиний, тетраэтиламмоний, N-метилникотинамид
Эндогенные субстраты	Холин, ацетилхолин, агматин, нейротрансмиттеры	Креатинин, желчные кислоты, холин, ацетилхолин и допамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин	Креатинин, L-карнитин, холин, ацетилхолин, допамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин, прогестерон, тестостерон

ТМД и большой внеклеточной петли. Примечательно, что отсутствие первых двух ТМД не оказало значительного эффекта на транспорт ТЭА, на модели культуры клеток ооцитов. По-видимому, эти домены не участвуют непосредственно в транспорте ТЭА [12]. Науер и др. с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипции выявил 4 транскрипта ОСТ1 в человеческих клетках. Опыт проводился на культуре клеток глиомы SK-MG-1. Из 4 транскриптов 2 были обнаружены в печени [12]. Дальнейшее исследование показало, что транскрипт 1 является полным аналогом оригинальному ОСТ1, а остальные 3 изоформы — укороченные: у двух отсутствует 2 последних С-концевых домена, а у другого последние 6 доменов. Функциональный анализ, произведенный на основе измерения захвата МПП+ в трансфе-

цированных клетках НЕК293, показал, что ни один из сплайсинговых вариантов не показал значительного захвата МПП+ [13].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

На данный момент для гена ОСТ1 известно 19 несинонимичных полиморфизмов, среди которых наиболее изучены четыре: *rs12208357*, *rs34130495*, *rs72552763* и *rs34059508*. Все они являются клинически значимыми, поскольку влияют на фармакокинетику метформина, ондансетрона, трамадола и других ЛС [14].

Полиморфизм *rs12208357* находится в первом экзоне, на первой большой внеклеточной петле белка и присутствует примерно у 7,2 % европейцев. При этом происходит замена аргинина на цистеин, что приводит

к потери транспортной активности. Это выражается в уменьшении захвата метформина и 1-метил-4-фенилпиридиния (МПП) [15].

Полиморфизм *rs34130495* находится в седьмом экзоне и затрагивает цепочку из пяти высококонсервативных аминокислот этого суперсемейства транспортеров, что указывает на то, что этот остаток может играть существенную роль в активности транспортера. Это предположение подтвердилось на опыте: замена глицина на серин, наблюдающаяся при этом полиморфизме, приводит к полной потере транспортной функции ОСТ1. Стоит отметить, что этот вариант относительно редко встречается — меньше 1 % у европейцев и афроамериканцев [15].

Полиморфизм *rs72552763* представляет собой делецию метионина в 4 экзоне в кодоне 420. В этой делеции удаляется триплет АТГ. В базе данных полиморфизмов есть также варианты делеции каждого из этих нуклеотидов (*rs35167514*; *rs34305973*; *rs35191146* соответственно), хотя ни одна из этих делеций не существует по отдельности. Частота встречаемости делеции метионина достаточно высока: ~18,5 % у европейцев и 5 % у афроамериканцев. В опытах на клеточной культуре НЕК293 показан пониженный захват метформина, наблюдающийся при этом полиморфизме [15].

Несинонимичная миссенс мутация *rs34059508* находится в девятом экзоне. Как и *rs34130495*, она встречается с частотой менее 1 % в сумме у всех этнических групп. При этой мутации происходит замена глицина на аргинин, что ведет к снижению транспортной активности при захвате МПП+ и метформина [16].

Следует отметить, что некоторые мутации приводящие к уменьшению активности ОСТ1, встречаются только в виде гаплотипов, например Arg465 или Arg88 у европейцев всегда присутствуют в гаплотипе с Met420. В литературе эти аллели обозначаются ОСТ1*5 и ОСТ1*6 соответственно [17, 18].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ОСТ2

В настоящее время клинически значимые полиморфизмы ОСТ2 активно изучаются. Наиболее известным является полиморфизм *rs316019* (808G>T), встречающийся главным образом среди китайцев. Этот полиморфизм вызывает понижение функции ОСТ2 и, как следствие, почечного клиренса метфор-

мина [19]. Iwata и др. сообщили, что 808G>T уменьшает вызванную циплатином нефротоксичность за счет у понижения функции ОСТ2. У 27 % пациентов с генотипом 808GG отмечалось повышение уровня, в то время как у пациентов с генотипом 808GT не наблюдалась явная нефротоксичность [20].

Leabman и др. выявили 28 однонуклеотидных полиморфизмов. При этом был проведен скрининг всех 11 экзонов, а также участка фланкирующей интронной последовательности длиной 50–100 п. о. Было показано, что 12 полиморфизмов находятся в интронах, а остальные 16 располагаются в экзонах. Семь экзонных полиморфизмов из 16 являются синонимичными, 8 — несинонимичными и один полиморфизм является однонуклеотидной вставкой. Несинонимичные полиморфизмы M165I, Ala270Ser, Arg400Cys и K432Q были функционально охарактеризованы и было показано что они изменяют активность транспортера. Наиболее распространенным несинонимичным полиморфизмом является *G808T*, который вызывает замену аланина на серин в положении 270. Этот полиморфизм имеет высокую аллельную частоту (около 10 % у разных этнических групп) в сравнении с другими полиморфизмами [21].

Позднее Fukushima и др. обнаружили 14 новых однонуклеотидных полиморфизмов. Среди них два несинонимичные — *C596T* и *C602T*. Оба располагаются в третьем экзоне, который кодирует короткую внеклеточную петлю между 3 и 4 ТМД. В обоих случаях происходит замена на треонин, но она не затрагивает консервативные участки, характерные для данного семейства транспортеров. Влияние этих полиморфизмов на активность транспортера в настоящее время остается невыясненной. Оставшиеся 12 полиморфизмов локализованы в интронах и их функциональная значимость также не ясна [22]. Ogasawara изучал регуляторные полиморфизмы в транспортерах и обнаружил в ОСТ2 делецию в промоторной зоне (578–576delAAG). Было показано, что при наличии этого полиморфизма уменьшался уровень экспрессии мРНК ОСТ2 [23].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ОСТ3

На данный момент для ОСТ3 известно 6 несинонимичных полиморфизмов, из которых четыре: *A116S*, *T400I*, *A439V*, и *M370I*

значительно понижают активность транспортера. Так, показано, что наличие полиморфизма *M370I* снижает захват МРР+ примерно на 40 %, а *T400I*, *V423F* снижали захват метформина почти на 60 % [24].

В недавно проведенном большом исследовании было проведено прямое секвенирование гена *OCT3* в 247 образцах ДНК от добровольцев из разных этнических групп. В результате было выявлено 13 однонуклеотидных полиморфизмов, только 2 из которых были известны ранее. Стоит отметить, что 7 полиморфизмов располагаются в экзонах, а остальные 6 — в интронах. Мутации в интронах в основном встречались в образцах афроамериканцев при низкой аллельной частоте. Только 2 полиморфизма имели относительно высокую аллельную частоту. Из 4 несинонимичных мутаций 2 оказались высокополиморфными. *R120R* (с.360T>C) с разной аллельной частотой был обнаружен у всех этнических групп, а *A411A* (с.1233G>A) с частотой 45 % у азиатов и более низкой у остальных этнических групп. Три несинонимичные мутации имели очень низкую аллельную частоту у некоторых этнических групп [25].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ УЧАСТИИ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ

Среди транспортеров органических катионов наиболее глубоко изучено их влияние на фармакокинетику метформина. Он имеет высокую pK_a и 99 % его положительно заряжены при pH 7,4. Также метформин характеризуется минимальной пассивной диффузией через клеточные мембраны. Поэтому транспорт метформина через плазматическую мембрану клеток посредством *OCT* является основным путем [26]. Антагонист H_2 -рецепторов циметидин был первым препаратом, для которого были показаны ингибиторные свойства в отношении *OCT* [27]. Другой класс лекарств с возможными ингибиторными свойствами на *OCT* — ингибиторы тирозин-киназ. Minematsu и Giacomini показали, что иматиниб и эрлотиниб ингибируют *OCT1* и понижают таким образом захват метформина [28].

Ингибиторы *OCT* могут оказывать положительное влияние на терапию, уменьшая захват токсичных для клеток ЛС. Так, известно, что среди всех препаратов платины толь-

ко цисплатин обладает некоторым нефротоксическим действием, которое, по-видимому, обусловлено его захватом *OCT2* в проксимальных почечных канальцах [29]. В опытах на мышах было показано, что совместное назначение циметидина с цисплатином защищает их не только от нефротоксичности, но и от повреждения внутреннего уха. Схожий протективный эффект был показан в опытах на крысах при совместном назначении цисплатина и иматиниба. Иматиниб снижает накопление цисплатина в клетках проксимальных почечных канальцев за счет блокирования *OCT2* и, таким образом, уменьшает нефротоксичность цисплатина [30]. Другим известным ингибитором *OCT* является циметидин. Впервые на фармакокинетику прокаиамида, который в значительной степени элиминируется почками. Циметидин снижал клиренс прокаиамида за 12 часов с 347 до 196 мл/мин, повышая, таким образом, его AUC за этот период на 35 % [31]. Было изучено и взаимное влияние циметидина на фармакокинетику метформина. Совместное назначение циметидина 400 мг 2 раза в день повышало C_{max} и AUC_{0-24} на 81 и 50 % соответственно и понижало его почечный клиренс за 24 часа на 27 % [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транспортеры органических катионов в настоящее время продолжают активно изучаться. С каждым годом увеличивается количество ЛС, на фармакокинетику которых эти транспортеры оказывают влияние. В связи с этим изучение клинически значимых полиморфизмов *OCT* становится все более актуальным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sanjay K. Nigam. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Jan; 14(1): 29–44.
2. Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res.* 2007 Jul; 24 (7): 1227–51.
3. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol.* 2012 Mar; 165(5): 1260–87.
4. Saborowski M, Kullak-Ublick GA, Eloranta JJ. The human organic cation transporter-1 gene is transactivated by hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 317: 778–85.
5. Shu Y, Bello CL, Mangravite LM, Feng B, Giacomini KM. Functional characteristics and steroid

- hormone-mediated regulation of an organic cation transporter in Madin-Darby canine kidney cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 299: 392–8.
6. Wu X, Huang W, Ganapathy ME, Wang H, Keku-da R, Conway SJ, Leibach FH, Ganapathy V. Structure, function, and regional distribution of the organic cation transporter OCT3 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 Sep; 279(3): F449–58.
 7. Barendt WM, Wright SH. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J Biol Chem.* 2002 Jun 21; 277(25): 22491–6.
 8. Nies AT, Koepsell H, Damme K, Schwab M. Organic cation transporters (OCTs, MATes), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; (201): 105–67.
 9. Moaddel R, Ravichandran S, Bighi F, Yamaguchi R, Wainer IW. Pharmacophore modelling of stereoselective binding to the human organic cation transporter (hOCT1). *Br J Pharmacol.* 2007 Aug; 151(8): 1305–14.
 10. Volk C, Gorboulev V, Kotsch A, Müller TD, Koepsell H. Five amino acids in the innermost cavity of the substrate binding cleft of organic cation transporter 1 interact with extracellular and intracellular corticosterone. *Mol Pharmacol.* 2009 Aug; 76(2): 275–89.
 11. Gorboulev V, Ulzheimer JC, Akhoundova A, Ulzheimer-Teuber I, Karbach U, Quester S, Baumann C, Lang F, Busch AE, Koepsell H. Cloning and characterization of two human polyspecific organic cation transporters. *DNA Cell Biol.* 1997 Jul; 16(7): 871–81.
 12. Zhang L, Dresser MJ, Chun JK, Babbitt PC, Giacomini KM. Cloning and functional characterization of a rat renal organic cation transporter isoform (rOCT1A). *J Biol Chem.* 1997 Jun 27; 272(26): 16548–54.
 13. Hayer M, Bonisch H, Bruss M. Molecular cloning, functional characterization and genomic organization of four alternatively spliced isoforms of the human organic cation transporter 1 (hOCT1/SLC22A1). *Ann Hum Genet.* 1999; 63: 473–82.
 14. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, Keil A, Eichelbaum M, Koepsell H. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics.* 2002 Nov; 12(8): 591–5.
 15. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1). *J Clin Invest.* 2007; 117: 1422–31.
 16. Shu Y, Leabman MK, Feng B, Mangravite LM. Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 5902–7.
 17. Tzvetkov MV, Santos Pereira dos JN, Meineke I, Saadatmand AR, Stingl JC, Brockmüller J. Morphine is a substrate of the organic cation transporter OCT1 and polymorphisms in OCT1 gene affect morphine pharmacokinetics after codeine administration. *Biochem Pharmacol.* 2013; 86: 666–78.
 18. Fukuda T, Chidambaran V, Mizuno T, Venkatasubramanian R, Ngamprasertwong P, Olbrecht V, et al. OCT1 genetic variants influence the pharmacokinetics of morphine in children. *N Pharmacogenomics.* 2013; 14: 1141–51.
 19. Zolk O, Solbach TF, König J, Fromm MF. Functional characterization of the human organic cation transporter 2 variant p.270Ala>Ser. *Drug Metab Dispos.* 2009 Jun; 37(6): 1312–8.
 20. Iwata K, Aizawa K, Kamitsu S, Jingami S, Fukunaga E, Yoshida M, Yoshimura M, Hamada A, Saito H. Effects of genetic variants in SLC22A2 organic cation transporter 2 and SLC47A1 multidrug and toxin extrusion 1 transporter on cisplatin-induced adverse events. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Dec; 16(6): 843–51.
 21. Leabman MK, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, Stryke D, Ferrin TE, et al. Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function. *Pharmacogenetics.* 2002; 12: 395–405.
 22. Fukushima-Uesaka H, Maekawa K, Ozawa S, Komamura K, Ueno K, Shibakawa M, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Saito Y, et al. Fourteen novel single nucleotide polymorphisms in the SLC22A2 gene encoding human organic cation transporter (OCT2). *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19: 239–44.
 23. Ogasawara K, Terada T, Motohashi H, Asaka J, Aoki M, Katsura T, Kamba T, Ogawa O, and Inui K. Analysis of regulatory polymorphisms in organic ion transporter genes (SLC22A) in the kidney. *J Hum Genet.* 2008; 53: 607–14.
 24. Sakata T, Anzai N, Kimura T, Miura D, Fukutomi T, Takeda M, Sakurai H, Endou H. Functional analysis of human organic cation transporter OCT3 (SLC22A3) polymorphisms. *J Pharmacol Sci.* 2010; 113(3): 263–6.
 25. Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, More SS, Stryke D, Johns SJ, Portman MA, Chen E, Ferrin TE, Sali A, Giacomini KM. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics.* 2010 Nov; 20(11): 687–99.
 26. Jonker JW, Schinkel AH. Pharmacological and physiological functions of the polyspecific organic cation transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3). *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 308: 2–9.
 27. Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1987 May; 23(5): 545–51.
 28. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins. *Mol Cancer Ther.* 2011 Mar; 10(3): 531–9.

29. Iwata K, Aizawa K, Kamitsu S, Jingami S, Fukunaga E, Yoshida M, Yoshimura M, Hamada A, Saito H. Effects of genetic variants in SLC22A2 organic cation transporter 2 and SLC47A1 multidrug and toxin extrusion 1 transporter on cisplatin-induced adverse events. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Dec; 16(6): 843–51.
30. Tanihara Y, Masuda S, Katsura T, Inui K. Protective effect of concomitant administration of imatinib on cisplatin-induced nephrotoxicity focusing on renal organic cation transporter OCT2. *Biochem Pharmacol.* 2009 Nov 1; 78(9): 1263–71.
31. Somogyi A and Heinzow B. Cimetidine reduces procainamide elimination. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1080.
32. Wang, Z.J., et al., OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. *Pharmacogenet Genomics,* 2008. 18 (7): P. 637–45.

ОБ АВТОРАХ

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

Евтеев Владимир Александрович. Младший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Казakov Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии.

Демченкова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии

Статья поступила 04.03.2018
Article was received 4 March 2018

AUTHORS

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

Evteev Vladimir A. Junior researcher, Clinical Pharmacology Center.

Kazakov Ruslan E. Head of the Department of personalised medicine and clinical pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Center.

Demchenkova Elena Yu. Senior researcher, Clinical Pharmacology Center.

Muslimova Olga V. Senior researcher, Clinical Pharmacology Center.

Принята к печати 08.04.2018
Accepted for publication 8 April 2018

АНАЛИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 23 административных решения зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Алемтузумаб

Алемтузумаб — моноклональные антитела против антигенов лимфоцитов CD52, обладающие противоопухолевым и иммуносупрессивным действием, которые применяются для лечения хронического лимфолейкоза и кожной Т-клеточной лимфомы.

В октябре 2017 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих алемтузумаб, информацией о риске развития острого бескаменного холецистита.

FDA информирует об увеличении риска развития острого бескаменного холецистита при применении алемтузумаба. Время появления у пациентов симптомов острого бескаменного холецистита варьировало от 24 часов до 2 месяцев после применения препарата.

Для подтверждения диагноза острого бескаменного холецистита проводилась компьютерная томография или ультразвуковая диагностика. Пациентов лечили консервативно антибактериальными препаратами без хирургического вмешательства, но в ряде случаев была проведена холецистэктомия.

Симптомы острого бескаменного холецистита включают боль в правом подреберье, иногда — в эпигастрии, лихорадку, тошноту и рвоту. При возникновении первых симптомов данного заболевания пациенты подлежат незамедлительной госпитализации в хирургический стационар. Абсолютным показанием к хирургическому лечению является подозрение на перфорацию, гангрену, флегмону желчного пузыря. При отсутствии осложнений допустима выжидательная тактика под прикрытием массивных суточных доз антибиотиков широкого спектра действия. Антибиотики должны быть эффективны в отношении кишечной микрофлоры, типичной для инфекции желчных путей.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

2. Атазанавир

Атазанавир — азапептидный селективный ингибитор протеазы ВИЧ-1. Ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol протеинов в ВИЧ-инфицированных клетках, предотвращая образование зрелых вирионов и инфицирование других клеток.

В октябре 2017 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих атазанавир, информацией о риске развития острого бескаменного холецистита.

Перед применением и во время терапии атазанавиром пациентам следует соблюдать питьевой режим, а также провести исследования мочи и крови (биохимический анализ — АЛТ, АСТ, глюкоза, амилаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, креатинин). При стабильном снижении скорости клубочковой фильтрации необходимо заменить препарат.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

3. Беклометазон

Беклометазона дипропионат — глюкокортикостероид, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Применяется для лечения аллергического ринита, вазомоторного ринита, бронхиальной астмы.

В сентябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих беклометазона дипропионат, информацией о риске нарушений зрения, а также риске развития центральной серозной ретинопатии.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

4. Бупренорфин + налоксон

Бупренорфин + налоксон — опиоидный анальгетик, частичный агонист μ -опиодных рецепторов с некоторой антагонистической активностью в отношении κ -опиодных рецепторов. Применяется для купирования острого и хронического болевого синдрома различного генеза.

В сентябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих комбинацию бупренорфин + налоксон, информацией о риске развития андрогенного дефицита.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

5. Бупренорфин

Бупренорфин — частичный агонист μ -рецепторов и антагонист κ -рецепторов. Применяется при болевом синдроме высокой интенсивности (после оперативных вмешательств, у онкологических больных, при инфаркте миокарда, почечной колике, ожогах).

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бупренорфин, информацией о риске развития надпочечниковой недостаточности, гепатотоксичности, а также риске взаимодействия с бензодиазепиновыми или другими психотропными средствами.

Угнетение ЦНС и дыхания, кома и смерть могут развиваться в результате одновременного использования бупренорфина с бензодиазепинами или другими психотропными веществами (седативные средства, снотворные средства, анксиолитики, транквилизаторы, миорелаксанты, общие анестетики, антипсихотики, другие опиоиды, алкоголь).

Рекомендовано назначать бупренорфин, только в случаях, когда другие препараты не эффективны. Одновременное применение опиоидных анальгетиков и бензодиазепиновых препаратов повышает риск наступления смерти, связанной с употреблением наркотиков, по сравнению с использованием исключительно опиоидных анальгетиков.

В случае назначения бензодиазепинового препарата или другого психотропного вещества одновременно с опиоидным анальгетиком, необходимо назначать самые низкие эффективные дозы при минимальном временном интервале одновременного применения. Следует внимательно следить за пациентами с признаками седации и симптомами угнетения дыхания. Пациентов необходимо информировать о возможных расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ и предупреждать о рисках передозировки и смерти, связанных с использованием таких депрессантов, как алкоголь и наркотики.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

6. Блинатумомаб

Блинатумомаб — антитело-конструкт, биспецифический активатор Т-клеток селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Применяется для лечения пре-В-клеточного отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза.

В ноябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих блинатумомаб, информацией о риске развития поражения черепно-мозговых нервов (тройничного, отводящего и лицевого).

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

7. Ванкомицин

Ванкомицин — антибиотик группы гликопептидов. Оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки, проницаемость цитоплазматической мембраны и синтез РНК бактерий. Применяется при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний тяжелого течения, вызванных чувствительными к ванкомицину возбудителями.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ин-

струкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ванкомицина гидрохлорид, информацией о риске развития острой почечной недостаточности.

Было выявлено, что при системном приеме ванкомицина, может развиваться острая почечная недостаточность (ОПН). Дополнительными факторами риска ОПН у пациентов, получающих ванкомицин, являются прием препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, а также нарушения функции почек в анамнезе.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

8. Гуанфацин

Гуанфацин — гипотензивное средство, центральный $\alpha 2$ -адреномиметик.

В ноябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гуанфацин, информацией о риске развития «рикошетной» гипертензии и гипертензивной энцефалопатии.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

9. Даклизумаб

Даклизумаб — рекомбинантное гуманизованное антитело класса IgG1, обладает иммуносупрессивными свойствами. Применяется для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза.

В ноябре 2017 Комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств (PRAC), Европейского медицинского агентства (ЕМА) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даклизумаб, информацией о риске поражения печени.

В результате исследований у 1,7% пациентов, получавших даклизумаб, были выявлены серьезные нарушения в работе печени, такие как аутоиммунный гепатит, гепатит и желтуха.

Врачам рекомендовано наблюдать за уровнем трансаминаз и билирубина в крови пациентов как минимум раз в месяц, и в течение 6 месяцев после отмены препарата. Препарат противопоказан пациентам с болезнями пе-

чени или печеночной недостаточностью. Пациенты, имеющие в анамнезе гепатит В или С перед началом лечения должны получить консультацию гепатолога. Рекомендовано не начинать лечение пациентов с уровнем АЛТ или АСТ, более чем в 2 раза превышающих нормальные значения. Следует прекратить лечение препаратом пациентов с уровнем АЛТ или АСТ, более чем в 3 раза превышающих нормальные значения, независимо от уровня билирубина. Необходимо информировать пациентов о риске повреждения печени.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

10. Даклатасвир

Даклатасвир — ингибитор неструктурного белка 5А (NS5А), многофункционального протеина, необходимого для репликации вируса гепатита С, подавляет два этапа жизненного цикла вируса — репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. Применяют в комбинированной терапии для лечения хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз).

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даклатасвир, информацией о риске реактивации вируса гепатита В.

FDA информирует о риске реактивации вируса гепатита В у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С (ВГС) и вирусом гепатита В (ВГВ). Рекомендовано до начала лечения даклатасвиром проверить всех пациентов на предмет наличия инфекции ВГВ. В некоторых случаях развивался фульминантный гепатит и печеночная недостаточность с летальным исходом. Следует проводить мониторинг пациентов с коинфекцией ВГС/ВГВ для выявления обострения гепатита или реактивации ВГВ во время лечения ВГС и после него.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

11. Дапаглифлозин

Дапаглифлозин — селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). SGLT2 является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных

канальцах. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного Hb у пациентов с сахарным диабетом II типа.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дапаглифлозин, информацией о риске снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови.

Регуляторный орган США (FDA) сообщает о случаях снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови до уровня 13 ммоль/л на фоне совместного применения дапаглифлозина и метформина.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

12. Интерферон альфа-2b

Интерферон альфа-2b — высокоочищенный рекомбинантный протеин. Оказывает противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Применяют при лечении вирусных инфекций и онкологических заболеваний.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон альфа-2b, информацией о риске развития перикардита.

FDA информирует, что у некоторых пациентов после 7 месяцев применений интерферона появилась боль в груди, сухой кашель, усталость и одышка. Ультразвуковое исследование сердца выявило экссудативный перикардит без тампонады. После отмены интерферона альфа-2b и назначения ибупрофена, симптомы перикардита исчезали. Перикардит развивался как у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, так и без нее.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

13. Клоназепам

Клоназепам — противоэпилептическое, противосудорожное, анксиолитическое, миорелаксирующее, седативное лекарственное средство. Уменьшает возбудимость подкор-

ковых областей головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус) и нарушает их взаимодействие с корой. Угнетает полисинаптические спинальные рефлексы.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клоназепам, информацией о риске развития нарушений психики.

FDA информирует о риске развития парадоксальных реакций (агрессивные вспышки, гнев, спутанность сознания, галлюцинации, острое возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница) при приеме клоназепама. При длительном лечении клоназепамом некоторых форм эпилепсии возможно увеличение частоты припадков.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

14. Клопидогрел

Клопидогрел — пероральное антиагрегантное средство. Пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Применяется для профилактики тромботических осложнений у пациентов с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и церебральными нарушениями.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клопидогрел, информацией о риске развития неспособности распознавать основные вкусы (агевзии).

FDA сообщает, что наряду с нарушениями вкусового восприятия клопидогрел может вызывать развитие агевзии, которая регрессирует через несколько месяцев после прекращения приема препарата.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

15. Луразидон

Луразидон гидрохлорид — атипичный антипсихотик, применяется для лечения острой шизофрении и биполярной депрессии.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС,

содержащих луразидона гидрохлорид, информацией о риске развития реакций гиперчувствительности (крапивница, отеки глотки и языка, одышка) и гипонатриемии.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

16. Левоцетиризин

Левецетиризин — R-энантиомер цетиризина, конкурентный антагонист гистамина, блокирует H₁-гистаминовые рецепторы. Применяется для симптоматического лечения аллергических ринитов, конъюнктивита, поллиноза, крапивницы и дерматозов.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих левоцетиризин, информацией о риске нефизиологического расстройства сна (ночные кошмары).

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

17. Оксибутинин

Оксибутинин — спазмолитическое, миотропное лекарственное средство, м-холиноблокатор. Устраняет спазмы, понижает тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, матки, мочевого пузыря. Применяется при недержании мочи, ночном энурезе у детей, нейрогенном мочевом пузыре.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих оксибутинин, информацией о риске развития нарушений памяти.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

18. Парацетамол

Парацетамол — анальгетик-антипиретик. Обладает анальгезирующим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием. Механизм действия связан с ингибированием синтеза простагландинов, преимущественным влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе. Применяется для купирования болевого синдрома различного генеза, при лихорадке.

В декабре 2017 года ЕМА сообщил о приостановлении оборота препаратов парацетамола с модифицированным (продолжительным) высвобождением. Причиной такого решения получили случаи передозировки указанным препаратом. Как сообщается на портале регуляторного органа, парацетамол в таких препаратах высвобождается медленно, обычные методы лечения передозировки (особенно высокими дозами), разработанные для продуктов с немедленным высвобождением, не подходят. Передозировка парацетамолом может привести к серьезному повреждению печени или смерти. Поскольку на сегодняшний день не удается выявить механизмы по минимизации рисков передозировки препаратами парацетамола с модифицированным высвобождением, данный продукт в силу своих серьезных побочных явлений целесообразно отозвать с рынка.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

19. Пэгинтерферон альфа-2а

Пэгинтерферон альфа-2а — пегилированный интерферон альфа-2а, иммуномодулятор с противовирусным действием. Применяется при лечении хронического гепатита В и С.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пэгинтерферон альфа-2а, информацией о риске развития инфекционного абсцесса конечности.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

20. Сукральфат

Сукральфат — гастропротекторное средство, применяемое для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гиперфосфатемии у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе.

В августе 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Меры предосторожности при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих сукральфат, информацией о риске развития фатальных осложнений, включая легочную и церебральную эмболии. Не применять внутривенно.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

21. Торемифен

Торемифен — антиэстрогенное противоопухолевое средство. Применяется для лечения эстрогензависимого рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Меры предосторожности при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих торемифен, информацией о риске развития гепатотоксичности.

Гепатотоксичность, включающая повышение активности трансаминаз сыворотки 3-й и 4-й степени, гипербилирубинемия, желтуху, гепатит и жировую дистрофию печени, была отмечена на фоне приема торемифеном. При лечении торемифеном необходимо периодически проводить функциональные тесты печени.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

22. Цефоперазон

Цефоперазон — цефалоспориновый антибиотик III поколения, действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки ми-

кроорганизмов. Применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к цефоперазону микроорганизмами.

В сентябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих цефоперазон, информацией о риске развития эксфолиативного дерматита.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

23. Эксенатид

Эксенатид — миметик инкретина, усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, улучшают функцию β -клеток, подавляет повышенную секрецию глюкагона. Применяется в качестве дополнительной терапии при сахарном диабете второго типа.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эксенатид, информацией о риске развития острой почечной недостаточности.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

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

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

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

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

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

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

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

Плата за публикацию рукописей не взимается.

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

Структура рукописи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблицы должны иметь номер и заголовок. Номер таблицы ставится сверху справа, ниже дается ее название. Таблицы необходимо формировать, используя опцию Word «таблица» без абзаца в графе. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте рукописи необходимо привести ссылку на таблицу.

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

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

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

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

Рисунки и фотографии должны быть содержательными. Они могут быть черно-белыми и цветными. Количество обозначений на рисунке или фотографии необходимо свести к минимуму, все объяснения следует давать в подрисунковой подписи. Сначала приводится название рисунка (фотографии), а затем — расшифровка цифровых или буквенных обозначений. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение, метод окрашивания. Разрешение рисунков и фотографий должно быть не менее 300 точек на

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

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

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

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

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

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

Библиографическое описание *статьи* из журнала: автор(ы), точка, название статьи,

точка, название журнала, год, точка с запятой; номер тома издания, в скобках номер журнала, двоеточие, цифры первой и последней страниц (для последней страницы указываются только изменившиеся цифры, пример: 482–6, вместо 482–486 или 359–63, вместо 359–363).

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

Если количество авторов не превышает 6 человек, то в библиографическом описании упоминаются все авторы, если авторов больше шести, то указываются 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.». Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «eds.» или «ed.», если редактор один. ФИО авторов оформляется прямым шрифтом.

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

источников приводится в квадратных скобках перевод на английский язык. Фамилии авторов публикаций, на которые делаются ссылки (если они не транслитерированы) рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт. <http://www.translit.net>.

В переводе заглавий рукописей статей на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

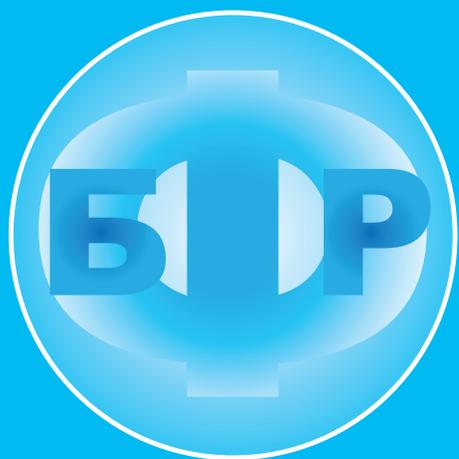
Английский перевод русскоязычных ссылок должен иметь ту же структуру, что и оригинал: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (перевод и/или транслитерация), указание на язык статьи в круглых скобках (In Russ.). После закрытия квадратной скобки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

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

ОТ РЕДАКЦИИ

В рамках образовательной программы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России были проведены обучающие семинары по фармаконадзору. В этом году семинары разделены на два этапа: базовый и продвинутой уровни. Лекции и практические занятия в рамках этих семинаров проводились сотрудниками Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. Особенностью семинаров в 2018 году является их практическая направленность. В проведении семинаров продвинутого уровня активное участие принимали представители фармацевтической отрасли, что позволило рассмотреть в рамках этих семинаров актуальные вопросы внедрения системы фармаконадзора, соответствующей требованиям ЕАЭС. В рамках практических занятий слушатели семинаров выполняли задания, максимально приближенные к их будущей деятельности по фармаконадзору. В работе семинаров активное участие принимали представители федеральных органов исполнительной власти в сфере обращения лекарственных средств. Весьма актуальной была лекция заместителя начальника управления — начальника отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения С.В. Глаголева, посвященная широкому кругу проблем в области регулирования системы фармаконадзора.

При успешном прохождении курса и тестирования слушателям вручали Удостоверение о повышении квалификации. Участники семинара высоко оценили качество лекций и практических занятий и просили организовывать подобные мероприятия на регулярной основе. Календарный план мероприятий доступен в разделе образовательных семинаров на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 6, № **2**
2018



Подписной индекс
ОАО Агентство «РОСПЕЧАТЬ»
в первом полугодии 2018 г.:
70988