

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

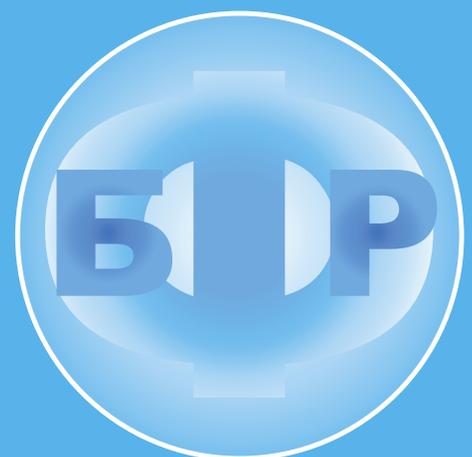
Том 7, № 2  
Volume 7, No. 2  
2019

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

# SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

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



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

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

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала [www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

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

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

Материалы заочных конференций не публикуются.

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

«Безопасность и риск фармакотерапии» — рецензируемый научно-практический журнал, который ориентирован на специалистов в сфере безопасности лекарственных средств для медицинского применения — клинических фармакологов, специалистов экспертных учреждений, уполномоченных по фармаконадзору фармацевтических организаций, а также сотрудников центров доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов, работников регуляторных и контрольно-надзорных органов в сфере обращения лекарственных средств, сотрудников научно-исследовательских институтов, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, врачей и провизоров в России и за рубежом. Основан в 2013 году.

Первый выпуск журнала «Безопасность лекарств» был осуществлен сотрудниками кафедры общей и клинической фармакологии РУДН в 1994 году. В 2006–2012 годах журнал носил название «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Является единственным в России и в государствах-членах ЕАЭС периодическим изданием, посвященным одному из бурно развивающихся разделов клинической фармакологии — фармаконадзору (выявление, оценка и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных средств).

К рассмотрению в журнале принимаются научные статьи, тематика которых соответствует научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология и группе научных специальностей 14.01.00 Клиническая медицина.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

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

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Верлан Надежда Вадимовна**, д-р мед. наук, профессор,  
ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

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

**Журавлева Марина Владимировна**, д-р мед. наук,  
профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
(Москва, Россия)

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

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

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

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

## РЕДАКТОР:

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

# SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

## [BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Research and practice journal

---

«Safety and Risk of Pharmacotherapy» is a peer-reviewed scientific and practical journal aimed at specialists in the field of drug safety - clinical pharmacologists, specialists of expert institutions, pharmacovigilance commissioners of pharmaceutical organizations, as well researchers of preclinical and clinical trial centers, employees of regulatory and supervisory bodies in the sphere of medicinal products circulation, research institutes, teachers and students of medical and pharmaceutical universities, doctors and pharmacists in Russia and abroad. Was founded in 2013.

The first issue of the journal «Safety of medicines» was carried out by the teaching staff of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia in 1994, in 2006–2012 the journal was called «Safety of medicines and pharmacovigilance». This journal in Russia and member states of the Eurasian economic union devoted to the important parts of clinical pharmacology — drugs safety and pharmacovigilance (detection, assessment and prevention of undesirable consequences of the use of medicines).

Articles submitted for publication in the journal should pertain to the specialist field 14.03.06 Pharmacology, Clinical Pharmacology, and the scientific area 14.01.00 Clinical Medicine.

### EDITOR-IN-CHIEF:

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

### DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF:

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

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

### EDITORIAL BOARD:

**Nadezhda V. Verlan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medicinal Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Irkutsk, Russia)

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

**Marina V. Zhuravleva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

### EDITORIAL COUNCIL:

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

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

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

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

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

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

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

### EXECUTIVE EDITOR:

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

### SCIENCE EDITOR:

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

### EDITOR:

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



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

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 7, №2  
Апрель — июнь 2019

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

## Обзоры

- Безопасность применения лекарственных средств у детей —  
данные международного мониторинга за 50 лет . . . . . 57**  
Б. К. Романов, Ю. В. Олефир, Р. Н. Аляутдин, С. В. Глаголев, В. А. Поливанов, Л. И. Ильенко,  
С. П. Алпатов, Н. В. Богуш, Н. М. Буянова, И. В. Ганшина, Г. О. Дибирова, Н. Б. Дмитриева,  
И. Б. Жукова, Е. В. Калинина, А. В. Кириллова, Н. М. Киселева, Г. В. Кукушкин, Т. И. Леонтьева,  
М. Л. Максимов, Е. В. Маркина, С. Е. Милешина, Д. Е. Юров
- Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами,  
вызванные межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения . . . . . 65**  
А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская

## Оригинальные статьи

- Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина . . . . . 72**  
Н. В. Молчан, Ю. А. Смирнова, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова, А. С. Казаков, В. А. Поливанов
- Анализ информации об осложнениях фармакотерапии и оценка возможности выявления сигнала  
о нежелательных реакциях при применении препаратов интерферона бета . . . . . 84**  
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, А. С. Казаков, В. К. Лепяхин
- Мета-анализ безопасности использования отечественных биоаналогов  
интерферона бета-1b при лечении рассеянного склероза . . . . . 93**  
Д. О. Гудз, А. Е. Краснов, Р. Н. Мамлеев, Р. К. Кагиров, М. Л. Максимов

## Актуальная информация

- Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов . . . . . 99**

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:  
ПИ № ФС77-55538 от 7 октября 2013 г.

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

**Издатель:** ООО «НЭИКОН ИСП»  
**Юридический адрес:** 115114, Москва,  
ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4  
**Тел./факс:** +7 (499) 754-99-94  
**E-mail:** [isupport@neicon.ru](mailto:isupport@neicon.ru)  
**Сайт:** <https://neicon.ru/>

**Адрес редакции:** 127051, Москва, Петровский б-р,  
д. 8, стр. 2  
**E-mail:** [birf@expmed.ru](mailto:birf@expmed.ru)  
**Тел.:** +7 (495) 625-43-48, доб. 63-33, 63-45, 63-08  
**Сайт:** [www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

Подписано в печать: 31.05.2019  
Формат 60×90/8. Печ. л. 6,5  
Бумага мелованная. Печать офсетная

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2019



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

# SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 7, No. 2  
April — June 2019

## Reviews

- Drug Safety for Children — International Monitoring Data for 50 Years** . . . . . 57  
B. K. Romanov, Yu. V. Olefir, R. N. Alyautdin, S. V. Glagolev, V. A. Polivanov, L. I. Ilyenko,  
S. P. Alpatov, N. V. Bogush, N. M. Buyanova, I. V. Ganshina, G. O. Dibirova, N. B. Dmitrieva,  
I. B. Zhukova, E. V. Kalinina, A. V. Kirillova, N. M. Kiseleva, G. V. Kukushkin, T. I. Leontieva,  
M. L. Maximov, E. V. Markina, S. E. Milesheva, D. E. Yurov
- Complications of Pharmacotherapy with New Oral Anticoagulants Caused by Inter-Drug Interactions:  
Focus on Gastrointestinal Bleeding** . . . . . 65  
A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya

## Original Articles

- Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin** . . . . . 72  
N. V. Molchan, Yu. A. Smirnova, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova, A. S. Kazakov, V. A. Polivanov
- Interferon Beta: Analysis of Information on Adverse Reactions and Evaluation  
of Possibility of Signal Identification** . . . . . 84  
K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, A. S. Kazakov, V. K. Lepakhin
- Safety of Use of Russian Biosimilars of Interferon Beta-1b  
in the Treatment of Multiple Sclerosis: a Meta-analysis of Original Studies** . . . . . 93  
D. O. Gudzh, A. E. Krasnov, R. N. Mamleev, R. K. Kagirov, M. L. Maximov

## Relevant information

- Analysis of the decisions of foreign regulatory authorities** . . . . . 99

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

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

**Publisher:** «NEICON ISP» LLC  
**Registered office:** 4/5 Letnikovskaya St., Moscow  
115114, Russian Federation  
**Tel./fax:** +7 (499) 754-99-94  
**E-mail:** isupport@neicon.ru  
**Website:** <https://neicon.ru/>

**Postal address:** 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow  
127051

**E-mail:** birf@expmed.ru  
**Tel.:** +7 (495) 625-43-48, ext. 63-33, 63-45, 63-08  
**Website:** [www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

Passed for printing: 31 May 2019  
Format 60×90/8. Conventional printed sheets: 6,5  
Enamel-paper. Offset printing

## Безопасность применения лекарственных средств у детей — данные международного мониторинга за 50 лет

\*Б. К. Романов<sup>1,2</sup>, Ю. В. Олефир<sup>1</sup>, Р. Н. Аляутдин<sup>1</sup>, С. В. Глаголев<sup>3</sup>, В. А. Поливанов<sup>4</sup>,  
Л. И. Ильенко<sup>2</sup>, С. П. Алпатов<sup>2</sup>, Н. В. Богуш<sup>2</sup>, Н. М. Буянова<sup>2</sup>, И. В. Ганшина<sup>2</sup>,  
Г. О. Дибирова<sup>2</sup>, Н. Б. Дмитриева<sup>2</sup>, И. Б. Жукова<sup>2</sup>, Е. В. Калинина<sup>2</sup>, А. В. Кириллова<sup>2</sup>,  
Н. М. Киселева<sup>2</sup>, Г. В. Кукушкин<sup>2</sup>, Т. И. Леонтьева<sup>2</sup>, М. Л. Максимов<sup>2</sup>, Е. В. Маркина<sup>2</sup>,  
С. Е. Милешина<sup>2</sup>, Д. Е. Юров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения,  
Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Информационный методический центр по экспертизе, учету и анализу  
обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора,  
Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

**Резюме.** Одним из возможных подходов к решению проблемы оценки потенциальных рисков, связанных с применением лекарственных средств в педиатрической практике, является изучение информации международных баз данных нежелательных реакций на лекарственные препараты. Цель работы — анализ и систематизация данных международной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении препаратов у пациентов в возрасте до 18 лет. Представлена информация о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств у детей, сведения о которых поступили в международную базу данных Vigibase Упсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств ВОЗ в период 1968–2018 гг. Из 18,4 млн спонтанных сообщений, поступивших за 50 лет в Vigibase, в 1,47 млн сообщений содержится информация о нежелательных реакциях, отмеченных у пациентов в возрасте до 18 лет. Из них 34 510 сообщений содержат сведения о нежелательных реакциях у детей в возрасте до 27 дней, 415 678 — в возрасте от 28 дней до 23 месяцев, 613 676 — в возрасте от 2 до 11 лет и 405 202 — в возрасте от 12 до 17 лет включительно. Наиболее часто нежелательные реакции отмечались при применении вакцин, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков-антипиретиков, дерматологических средств и вальпроевой кислоты. Наиболее распространенными нежелательными реакциями у детей были гипертермия, сыпь, рвота, тошнота, крапивница, диарея, зуд, головная боль, эритема в месте инъекции, судороги. Приведены раздельные сведения по 6 возрастным группам о 10 наиболее частых нежелательных реакциях, возникающих у детей, и о 10 лекарственных средствах, спонтанные сообщения о побочных действиях которых наиболее часто поступали в Vigibase за 50 лет и отдельно за 2018 год. Полученные данные позволяют оценить потенциальные риски применения указанных лекарственных средств у детей.

**Ключевые слова:** безопасность; лекарственное средство; дети; нежелательная реакция; международный мониторинг; Vigibase

**Для цитирования:** Романов БК, Олефир ЮВ, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Ильенко ЛИ, Алпатов СП, Богуш НВ, Буянова НМ, Ганшина ИВ, Дибирова ГО, Дмитриева НБ, Жукова ИБ, Калинина ЕВ, Кириллова АВ, Киселева НМ, Кукушкин ГВ, Леонтьева ТИ, Максимов МЛ, Маркина ЕВ, Милешина СЕ, Юров ДЕ. Безопасность применения лекарственных средств у детей — данные международного мониторинга за 50 лет. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):57–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-57-64>

\*Контактное лицо: Романов Борис Константинович; [Romanov@expmed.ru](mailto:Romanov@expmed.ru)

## Drug Safety for Children — International Monitoring Data for 50 Years

\*B. K. Romanov<sup>1,2</sup>, Yu. V. Olefir<sup>1</sup>, R. N. Alyautdin<sup>1</sup>, S. V. Glagolev<sup>3</sup>, V. A. Polivanov<sup>4</sup>,  
L. I. Ilyenko<sup>2</sup>, S. P. Alpatov<sup>2</sup>, N. V. Bogush<sup>2</sup>, N. M. Buyanova<sup>2</sup>, I. V. Ganshina<sup>2</sup>,  
G. O. Dibirova<sup>2</sup>, N. B. Dmitrieva<sup>2</sup>, I. B. Zhukova<sup>2</sup>, E. V. Kalinina<sup>2</sup>, A. V. Kirillova<sup>2</sup>,

N. M. Kiseleva<sup>2</sup>, G. V. Kukushkin<sup>2</sup>, T. I. Leontieva<sup>2</sup>, M. L. Maximov<sup>2</sup>, E. V. Markina<sup>2</sup>,  
S. E. Mileshina<sup>2</sup>, D. E. Yurov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University,  
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

<sup>3</sup>Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor),  
4/1 Slavjanskaja Sq., Moscow 109074, Russian Federation

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

**Abstract.** The review article presents a summary of adverse drug reactions (ADR) in children, information about which was received in 1968–2018 in the International database VigiBase (Uppsala monitoring center, UMC). Of the 18.4 million Individual Safety Case Reports (ICSR) received over 50 years by VigiBase, 1.47 million ICSR contain information on the safety of pharmacotherapy in patients under the age of 18, including: 34 510 reports contain information on ADR in children under the age of 27 days, 415 678 — in children aged 28 days to 23 months, 613 676 — aged 2 to 11 years and 405 202 ICSR — in patients aged 12 to 17 years inclusive. During 2018 141 655 ICSR ADR of children in VigiBase was received. The most common reason for submitting reports on adverse effects in children was vaccines, antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics-antipyretics, anti-acne and valproic acid. The most common side effects of drugs in children were the following ADR: hyperthermia, rash, vomiting, nausea, urticaria, diarrhea, itching, headache, erythema at injection site, convulsion. Separate data on 6 age groups about 10 most frequent ADR in children and about 10 medicines which ICSR most often arrived in VigiBase for 50 years and for 2018 are given.

**Key words:** safety; drug; children; adverse reaction; international monitoring; VigiBase

**For citation:** Romanov BK, Olefir YuV, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA, Ilyienko LI, Alpatov SP, Bogush NV, Buyanova NM, Ganshina IV, Dibirova GO, Dmitrieva NB, Zhukova IB, Kalinina EV, Kirillova AV, Kiseleva NM, Kukushkin GV, Leontieva TI, Maximov ML, Markina EV, Mileshina SE, Yurov DE. Drugs Safety for children — international monitoring data for 50 years. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):57–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-57-64>

\*Corresponding author: Boris K. Romanov; Romanov@expmed.ru

Обеспечение безопасного применения лекарственных средств (ЛС) является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. Решение проблемы оценки потенциальных рисков, связанных с применением ЛС в педиатрической практике, невозможно без изучения информации международных баз данных нежелательных реакций (НР) на лекарственные препараты. Запрос «безопасность применения лекарственных средств у детей» («drug safety children») в библиографической системе PubMed выявляет более 20 тысяч публикаций, в том числе 5949 обзоров, опубликованных с 1968 по 2018 г. Из них лишь одна публикация [1] содержит обобщенную информацию из VigiBase, международной базы данных лекарственной безопасности Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств (Uppsala Monitoring Centre, UMC) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В данной публикации проанализирована информация из 268 145 сообщений о случаях возникновения НР при применении ЛС у детей, поступивших в VigiBase в период с 1968 г. по 5 февраля 2010 г. Отметим, что по состоянию на 10 февраля 2019 г. сообщения из России

составляли в VigiBase всего 0,018 % (3348 из более чем 19 млн сообщений).

Поиск в крупнейшей российской научной электронной библиотеке eLibrary по этим же ключевым словам выявил всего 16 публикаций, из которых лишь одна [2] содержит обобщенные сведения из единственного в России официального источника информации о НР — базы данных «Нежелательные побочные реакции» Росздравнадзора<sup>1</sup>. Полный доступ к этой базе данных имеют несколько сотрудников Росздравнадзора и подведомственного ему экспертного учреждения. Остальные пользователи могут получить только ту информацию, которую они сами ранее направили в эту базу данных.

В 2016 г. российским пользователям был открыт свободный доступ к обобщенной информации, содержащейся в базе данных VigiBase (система VigiAccess<sup>2</sup>). Эти данные не охватывают отечественные ЛС без международных непатентованных наименований (МНН), так как в VigiBase поиск информации о НР осуществляется по МНН препаратов. Однако собранная в VigiBase информация о безопасности применения у детей ЛС,

<sup>1</sup> npr.roszdravnadzor.ru

<sup>2</sup> www.vigiaccess.org

зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств<sup>3</sup> и имеющих МНН, может быть использована российскими специалистами для оценки потенциальных рисков фармакотерапии в педиатрической практике.

Цель работы — анализ и систематизация данных международной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении препаратов у пациентов в возрасте до 18 лет.

Период наблюдения с 01.01.1968 по 31.12.2018 охватывает сообщения, поступившие в международную базу VigiBase с начала работы Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных препаратов, и примерно совпадает со временем внесения в Государственный реестр лекарственных средств в 1964 г. информации о первых зарегистрированных 70 ЛС, находящихся в обращении до настоящего времени.

В большинстве стран мира используется единый метод получения и представления информации о безопасности ЛС — метод «спонтанных сообщений», известный с середины 1960-х гг. как метод «желтой карты» (по цвету бланков для такой информации в Великобритании). В основе извещений о случаях НР — единая «CIOMS-форма», содержащая 4 блока обязательной информации: о враче, о пациенте, о лекарственном средстве и о побочном действии.

Сведения в VigiBase представлены в виде записей, содержащих описание индивидуальных сообщений о НР (Individual Safety Case Reports, ICSR), потенциально связанных или связанных у конкретного пациента с отклонением параметров действия ЛС (качественным, частотным или количественным) от описанных в инструкции по медицинскому применению. К таким отклонениям относятся неэффективность препарата, недостаточное действие, побочное действие, изменение частоты развития побочного действия, индивидуальная непереносимость и любые другие ситуации, потенциально способные изменить отношение пользы и риска.

В анализ включали только дедуплицированные сведения — результат объединения дубликатов ICSR, описывающих один и тот же случай НР. Статистическую обработку данных проводили в аналитической системе VigiLyse<sup>4</sup>.

С 01.01.1968 по 31.12.2018 в базу данных VigiBase поступило 18 446 936 спонтанных сообщений о НР при применении ЛС. Из них 1 469 066 ICSR (8 %) касались случаев побочного действия ЛС у пациентов в возрасте до 18 лет, в том числе: 34 510 ICSR (2,3 %) — о НР у детей в возрасте до 27 дней, 415 678 ICSR (28,3 %) — о НР у детей в возрасте от 28 дней до 23 месяцев, 613 676 ICSR

(41,8 %) — о НР у детей в возрасте от 2 до 11 лет и 405 202 ICSR (27,6 %) — о НР у детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно.

В поступающих в VigiBase сообщениях преобладала информация о пациентах мужского пола (56,5 %). В 6,4 % сообщений не был указан пол ребенка, поскольку репортеры не заполнили все поля анкеты либо им была неизвестна часть данных. Большая часть сообщений поступила из США и Канады — 44,7 %, из стран Европейского региона (в том числе из России) — 27,8 %, из стран Азиатского региона — 21,2 %. Из стран Океании поступило 4,7 % сообщений, из стран Африки — 1,6 %.

Наибольшее количество сообщений о НР у детей (табл. 1), поступивших в VigiBase за последние 50 лет, было связано с использованием ЛС для профилактики и лечения инфекционных заболеваний для системного применения (61,2 % сообщений), а также ЛС, влияющих на функции нервной системы (13,8 %), применяемых в дерматологии (9 %), при заболеваниях дыхательной системы (8,9 %) и пищеварительного тракта (8,5 %).

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что во всех возрастных группах детей НР наиболее часто развивались при применении вакцин, вероятно, связано с их широким применением в педиатрической практике, в том числе в соответствии с национальными календарями профилактических прививок. Полученные результаты согласуются с сигнальными данными российских авторов, отмечающих актуальность для отечественной педиатрии проблем безопасности применения вакцин и ЛС, влияющих на функции нервной системы [3–7].

Следует отметить, что прогноз по безопасности ЛС и экстраполяция зарубежных данных возможны только на основе научно обоснованного анализа максимально полной информации о конкретных препаратах, в том числе о результатах их разработки, проводимой в соответствии с правилами надлежащих практик.

Возможность экстраполяции данных по безопасности применения вакцин представляет особый интерес. Результаты проведенного анализа позволяют авторам считать допустимой обоснованную экстраполяцию на российскую детскую популяцию международных данных по безопасности вакцин с учетом особенностей национальных календарей профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям.

Авторы считают также допустимой обоснованную экстраполяцию данных для антибиотиков и других ЛС, длительно используемых (не менее 20–50 лет) в национальных педиатрических прак-

<sup>3</sup> <http://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>4</sup> <https://vigilyze.who-umc.org>

**Таблица 1.** Лекарственные средства, наиболее часто вызывающие нежелательные реакции у детей различных возрастных групп, согласно сообщениям в базе данных VigiBase за период с 1968 по 2018 г.

**Table 1.** Drugs, adverse reactions to which most frequently reported in the database VigiBase from 1968 to 2018 in different age groups of patients

Возраст	Лекарственное средство (относительная вероятность риска развития нежелательных реакций при применении, %)									
	Вакцина БЦЖ (4,0)	Вакцина против гепатита В (3,9)	Цефотаксим (3,5)	Пневмококковая вакцина (3,2)	Вакцина против гемофильной инфекции (2,8)	Парацетамол (2,7)	Ротавирусная вакцина (2,7)	Ампициллин (2,2)	Пароксетин (2,1)	Противогриппозная вакцина (2,1)
До 27 дней	Вакцина БЦЖ (4,0)	Вакцина против гепатита В (3,9)	Цефотаксим (3,5)	Пневмококковая вакцина (3,2)	Вакцина против гемофильной инфекции (2,8)	Парацетамол (2,7)	Ротавирусная вакцина (2,7)	Ампициллин (2,2)	Пароксетин (2,1)	Противогриппозная вакцина (2,1)
28 дней — 23 месяца	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (19,1)	Пневмококковая вакцина (18,7)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (14,3)	Вакцина от полиомиелита (14,0)	Вакцина против гемофильной инфекции (13,3)	Ротавирусная вакцина (8,0)	Вакцина от ветряной оспы (6,6)	Вакцина против гепатита В (4,9)	Менингококковая вакцина (4,3)	Парацетамол (3,4)
2–11 лет	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (10,1)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (7,9)	Вакцина от полиомиелита (5,8)	Вакцина от дифтерии, коклюша, полиомиелита и столбняка (5,1)	Вакцина от ветряной оспы (4,6)	Парацетамол (4,1)	Менингококковая вакцина (3,6)	Ибупрофен (2,6)	Амоксициллин (2,5)	Метилфенидат (2,1)
12–17 лет	Вакцина против папилломы человека (11,4)	Менингококковая вакцина (5,4)	Парацетамол (3,4)	Изоетретиноин (2,8)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (2,3)	Вакцина против гепатита В (2,2)	Ибупрофен (2,2)	Метилфенидат (1,9)	Вальпроевая кислота (1,8)	Вакцина от ветряной оспы (1,6)
0–17 лет	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (10,3)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (7,7)	Вакцина от полиомиелита (6,5)	Пневмококковая вакцина (6,1)	Вакцина против гемофильной инфекции (4,3)	Вакцина от ветряной оспы (4,2)	Менингококковая вакцина (4,2)	Вакцина против папилломы человека (3,8)	Парацетамол (3,7)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (3,1)

тиках при лечении широко распространенных патологий. К таким ЛС относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), анальгетики-антипиретики, препараты, применяемые в дерматологии, и противозипилептическое средство вальпроевая кислота.

Вопрос о возможности экстраполяции для России данных о НР психостимулирующих средств, используемых для лечения гиперактивности и синдрома дефицита внимания у детей, требует дальнейших исследований.

В различных возрастных группах пациентов наиболее часто отмечались НР, представленные в таблице 2.

Следует отметить относительно небольшой спектр НР, о которых наиболее часто сообщалось в ICSR в период с 1968 по 2018 г. Самыми распространенными НР у детей были общие расстройства (гипертермия) и нарушения в месте введения препарата (эритема, боль), реакции со стороны кожи

и подкожных тканей (сыпь, зуд, крапивница), реакции со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, судороги, тремор, раздражительность, плач), реакции со стороны ЖКТ (рвота, тошнота, диарея). Педиатрам целесообразно обратить внимание на ограниченный перечень симптомов, которые с наибольшей вероятностью могут быть проявлением побочного действия ЛС.

При оценке количества сообщений в группе новорожденных (до 27 дней), было отмечено, что наибольшее количество ICSR приходилось на «нулевой» (сразу при рождении), первый, второй и 21-й дни жизни ребенка — соответственно 57 %, 15,9 %, 3,2 % и 2,6 % ICSR о НР на ЛС.

По мнению авторов, особый практический интерес для педиатров представляет информация о НР и вызывающих их группах препаратов, сообщения о которых поступили в базу данных VigiBase за 2018 год.

С 01.01.2018 по 31.12.2018 в VigiBase было направлено 2 454 394 ICSR. Из них 141 655 ICSR

**Таблица 2.** Нежелательные реакции, наиболее часто возникающие у детей различных возрастных групп согласно сообщениям в базе данных Vigibase за период с 1968 по 2018 г.

**Table 2.** Adverse reactions most frequently reported in the Vigibase database from 1968 to 2018 in different age groups of patients

Возраст	Нежелательная реакция (доля, %)									
	Воздействие на плод во время беременности (9,8)	Диарея (6,6)	Недоношенность (5,9)	Сыпь (5,1)	Гипертермия (4,5)	Рвота (3,2)	Тремор (2,2)	Дефект межпредсердной перегородки (2,2)	Синдром отмены препарата у новорожденного (1,9)	Крапивница (1,8)
До 27 дней	Воздействие на плод во время беременности (9,8)	Диарея (6,6)	Недоношенность (5,9)	Сыпь (5,1)	Гипертермия (4,5)	Рвота (3,2)	Тремор (2,2)	Дефект межпредсердной перегородки (2,2)	Синдром отмены препарата у новорожденного (1,9)	Крапивница (1,8)
28 дней — 23 месяца	Гипертермия (26,4)	Сыпь (10,5)	Рвота (6,8)	Плач (6,7)	Крапивница (4,8)	Диарея (4,8)	Судороги (4,6)	Эритема в месте инъекции (3,2)	Раздражительность (3,0)	Макулопапулезная сыпь (2,9)
2–11 лет	Гипертермия (10,3)	Сыпь (9,4)	Крапивница (6,8)	Рвота (6,5)	Зуд (5,5)	Эритема в месте инъекции (4,5)	Головная боль (3,3)	Эритема (3,1)	Боль в месте инъекции (3,0)	Тошнота (3,0)
12–17 лет	Головная боль (7,1)	Сыпь (6,7)	Тошнота (6,7)	Головокружение (5,5)	Гипертермия (5,4)	Рвота (5,4)	Крапивница (4,7)	Зуд (4,4)	Боль в месте инъекции (3,1)	Диспноэ (2,7)
0–17 лет	Гипертермия (13,4)	Сыпь (8,9)	Тошнота (6,2)	Крапивница (5,5)	Зуд (4,0)	Головная боль (3,4)	Рвота (3,2)	Эритема в месте инъекции (3,2)	Диарея (2,9)	Судороги (2,7)

(5,8 %) касались случаев развития НР у пациентов в возрасте до 17 лет включительно, в том числе: 3246 ICSR (2,3 %) — о НР у детей в возрасте до 27 дней, 39 124 ICSR (27,6 %) — о НР у детей в возрасте от 28 дней до 23 месяцев, 57 927 ICSR (40,9 %) — о НР у детей в возрасте от 2 до 11 лет и 41 358 ICSR (29,2 %) — о НР у детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно.

Полученные данные указывают на снижение на 2,2 % к 2018 г. доли сообщений о НР, возникающих при применении ЛС у детей, по сравнению с усредненными данными за 50 лет. Это может быть связано с увеличением в популяции доли активно принимающего ЛС пожилого населения и людей трудоспособного возраста, а также с относительной безопасностью препаратов вакцин, максимально широко применяемых у детей.

В 2018 г. наибольшее количество ICSR в Vigibase (табл. 3) поступило в связи с возникновением НР при использовании у детей ЛС для профилактики и лечения инфекционных заболеваний для системного применения (55,5 %), ЛС, применяемых в дерматологии (11,0 %), и ЛС, влияющих на функции нервной системы (10,4 %). На четвертом месте по частоте поступления были сообщения, касающиеся НР противоопухолевых препаратов и иммуносупрессоров (10,2 %), на пятом месте — НР препаратов для лечения заболеваний дыхательной системы (8,2 %).

Наблюдаемое в 2018 году изменение относительной вероятности риска развития НР при применении различных групп ЛС по сравнению с данными за последние 50 лет можно считать основанием для продолжения подготовки обзоров обобщенных данных международного мониторинга.

При анализе информации из сообщений, поступивших в Vigibase за 2018 г., отмечено сохранение относительно небольшого спектра НР, возникающих у детей, с преобладанием общих расстройств и нарушений в месте введения препарата (табл. 4). Педиатрам следует обратить внимание на сохраняющийся перечень симптомов, которые с наибольшей вероятностью могут быть проявлением НР при применении лекарственных препаратов.

В группе новорожденных отмечено сокращение доли сообщений о НР, возникающих в первый день жизни, с 15,9 до 11,5 %, что может свидетельствовать об улучшении качества оказания медицинской помощи в неонатологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа сообщений о НР, поступивших в базу данных Vigibase за период с 1968 по 2018 г., позволяют рекомендовать использование в России данных международного мониторинга безопасности ЛС для оценки потенциальных рисков у детей и своевременной коррекции

**Таблица 3.** Лекарственные средства, наиболее часто вызывающие нежелательные реакции у детей различных возрастных групп, согласно сообщениям в базе данных Vigibase за 2018 г.

**Table 3.** Drugs, adverse reactions to which are most frequently reported in the database Vigibase for 2018 in different age groups of patients

Возраст	Лекарственное средство (относительная вероятность риска развития нежелательных реакций при применении, %)									
	Менингококковая вакцина (6,2)	Вакцина БЦЖ (5,3)	Вакцина против гепатита В (4,5)	Парацетамол (3,1)	Цефотаксим (2,9)	Гидрокортизон (2,5)	Фолиевая кислота (2,1)	Левотиросин (1,9)	Ротавирусная вакцина (1,9)	Пневмококковая вакцина (1,8)
До 27 дней	Менингококковая вакцина (6,2)	Вакцина БЦЖ (5,3)	Вакцина против гепатита В (4,5)	Парацетамол (3,1)	Цефотаксим (2,9)	Гидрокортизон (2,5)	Фолиевая кислота (2,1)	Левотиросин (1,9)	Ротавирусная вакцина (1,9)	Пневмококковая вакцина (1,8)
28 дней — 23 месяца	Пневмококковая вакцина (24,2)	Ротавирусная вакцина (18,5)	Вакцина от дифтерии, гепатита В, гемофильной палочки, коклюша и столбняка (17,6)	Полиомиелитная вакцина (13,8)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (10,1)	Менингококковая вакцина (8,0)	Вакцина от дифтерии, гепатита В, гемофильной палочки, коклюша, полиомиелита и столбняка (7,4)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (5,4)	Вакцина БЦЖ (4,5)	Вакцина от ветряной оспы (4,5)
2–11 лет	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (7,6)	Вакцина от гриппа (6,8)	Вакцина от дифтерии, коклюша, полиомиелита и столбняка (4,1)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (3,9)	Менингококковая вакцина (3,6)	Соматропин (3,2)	Парацетамол (3,1)	Полиомиелитная вакцина (2,8)	Вакцина против вируса папилломы человека (2,4)	Ибупрофен (2,3)
12–17 лет	Вакцина против вируса папилломы человека (2,4)	Адапален (8,4)	Препараты для лечения акне для местного применения (8,2)	Солнцезащитные кремы (7,2)	Менингококковая вакцина (5,5)	Соматропин (3,8)	Салициловая кислота (2,8)	Парацетамол (2,6)	Этанерцепт (2,0)	Ибупрофен (2,0)
0–17 лет	Пневмококковая вакцина (7,3)	Менингококковая вакцина (5,4)	Ротавирусная вакцина (5,3)	Вакцина от дифтерии, гепатита В, коклюша, полиомиелита и столбняка (5,3)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (5,1)	Полиомиелитная вакцина (5,0)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (4,5)	Вакцина против гриппа (4,3)	Вакцина против вируса папилломы человека (3,9)	Парацетамол (2,8)

терапии при применении вакцин, антибиотиков, НПВС, анальгетиков-антипиретиков, препаратов, применяемых в дерматологии, и противоэпилептического средства вальпроовая кислота.

Авторы считают целесообразным продолжение изучения данных международного мониторинга безопасности отдельных групп ЛС и конкретных препаратов для предупреждения негативных последствий применения ЛС в педиатрической практике.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НИЦЭСМП» Минздрава

России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

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

**Таблица 4.** Нежелательные реакции, наиболее часто возникающие у детей различных возрастных групп согласно сообщениям в базе данных VigiBase за 2018 г.

**Table 4.** Adverse reactions most frequently reported in the VigiBase database (2018) in different age groups of patients

Возраст	Нежелательная реакция (доля, %)									
	Воздействие на плод во время беременности (10,5)	Диарея (6,2)	Сыпь (5,9)	Недоношенность (5,7)	Рвота (4,2)	Раздражительность (4,0)	Гипертермия (3,7)	Сонливость (3,4)	Тремор (2,3)	Крапивница (1,8)
До 27 дней	Воздействие на плод во время беременности (10,5)	Диарея (6,2)	Сыпь (5,9)	Недоношенность (5,7)	Рвота (4,2)	Раздражительность (4,0)	Гипертермия (3,7)	Сонливость (3,4)	Тремор (2,3)	Крапивница (1,8)
28 дней — 23 месяца	Гипертермия (20,4)	Воздействие на мать во время грудного вскармливания (12,2)	Сыпь (9,4)	Рвота (8,0)	Боль в месте инъекции (7,8)	Эритема в месте инъекции (7,4)	Диарея (6,8)	Плач (6,2)	Ошибка при вакцинации (6,2)	Отек в месте инъекции (5,0)
2–11 лет	Гипертермия (9,0)	Сыпь (8,6)	Рвота (7,0)	Боль в месте инъекции (6,8)	Эритема в месте инъекции (6,5)	Зуд (4,6)	Чувство жара в месте инъекции (4,5)	Крапивница (4,4)	Ошибка при вакцинации (4,0)	Отек в месте инъекции (3,9)
12–17 лет	Тошнота (6,7)	Головная боль (6,4)	Сыпь (5,9)	Эритема (4,9)	Рвота (4,9)	Гипертермия (4,4)	Головокружение (4,2)	Зуд (3,8)	Крапивница (3,4)	Боль в месте инъекции (3,4)
0–17 лет	Гипертермия (10,7)	Сыпь (8,0)	Тошнота (6,6)	Боль в месте инъекции (6,0)	Эритема в месте инъекции (5,2)	Ошибка при вакцинации (4,1)	Крапивница (3,8)	Рвота (3,8)	Диарея (3,7)	Воздействие на мать во время грудного вскармливания (3,6)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf.* 2011;34(5):415–28. <https://doi.org/10.2165/11587540-000000000-00000>
- Титова АР, Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК, Глаголев СВ. Исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы данных спонтанных сообщений. *Вестник Росздравнадзора.* 2016;(3):62–73. [Titova AR, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK, Glagolev ST. A study of safe drug use in children in the Russian Federation: a review of the national spontaneous reporting database. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor.* 2016;(3):62–73 (In Russ.)]
- Кутехова ГВ, Лепакхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2012;(3):23–7. [Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2012;(3):23–7 (In Russ.)]
- Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2014;(4):27–31. [Snegireva II, Zatochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia: legal and regulatory framework, current stage of development. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2014;(4):27–31 (In Russ.)]
- Козлова ТЮ, Хантиминова ЛМ, Рукавишников АВ, Шевцов ВА. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2018;18(1):33–41. [Kozlova TYu, Khantimirova LM, Rukavishnikov AV, Shevtsov VA. Analysis of effectiveness and safety of vaccines for prevention of tick-borne encephalitis. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* 2018;18(1):33–41. (In Russ.)]

- mirova LM, Rukavishnikov AV, Shevtsov VA. Analysis of efficacy and safety of tick-borne encephalitis vaccines. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):33–41. [In Russ.]]  
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-33-41>
6. Горяев АА, Саяпина ЛВ, Обухов ЮИ, Бондарев ВП. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики холеры. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(1):42–9. [Goryaev AA, Sayapina LV, Obukhov YuI, Bondarev VP. Efficacy and safety of cholera vaccines. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):42–9 (In Russ.))]  
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-42-49>
7. Сокова ЕА, Архипов ВВ, Чилова РА, Демидова ОА, Проклова ГФ, Пикруза ТВ. Эффективность и безопасность противосудорожных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):72–6. [Sokova EA, Arkhipov VV, Chilova RA, Demidova OA, Proklova GF, Pikuza TV. Efficacy and safety of antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):72–6 (In Russ.))]  
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Романов Борис Константинович**, д-р мед. наук, доцент. *Boris K. Romanov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

**Олефир Юрий Витальевич**, д-р мед. наук. *Yuri V. Olefir*, Dr. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

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

**Глаголев Сергей Владимирович**, канд. мед. наук. *Sergey V. Glagolev*, MD, Cand. Sci. (Med.).  
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193931109>

**Поливанов Виталий Анатольевич**. *Vitaly A. Polivanov*.  
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193928059>

**Ильенко Лидия Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ. *Lidia I. Ilienka*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation.  
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603344611>

**Алпатов Сергей Петрович**, канд. мед. наук. *Sergey P. Alpatov*, Cand. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2233-7301>

**Богущ Надежда Валерьевна**. *Nadezhda V. Bogush*.

**Буянова Наталья Михайловна**. *Natalia M. Buyanova*.

**Ганшина Ирина Владимировна**. *Irina V. Ganshina*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4049-7907>

**Дибирова Гюльнара Омарбековна**, канд. мед. наук, доцент. *Gulnara O. Dibirova*, MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1500-4974>

**Дмитриева Наталья Борисовна**, канд. мед. наук, доцент. *Natalia B. Dmitrieva*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7101760859>

**Жукова Инна Борисовна**, канд. мед. наук, доцент. *Inna B. Zhukova*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004431009>

**Калинина Елена Владимировна**, канд. мед. наук. *Elena V. Kalinina*, Cand. Sci. (Med.).  
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=8958305800>

**Кириллова Анна Вячеславовна**, канд. мед. наук, старший преподаватель. *Anna V. Kirillova*, Cand. Sci. (Med.), Senior lecturer. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-4448>

**Киселева Нина Михайловна**, д-р биол. наук, доцент. *Nina M. Kiseleva*, Dr. Sci. (Biolog.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1754-9051>

**Кукушкин Герман Владимирович**, канд. мед. наук, доцент. *German V. Kukushkin*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-1071>

**Леонтьева Татьяна Ивановна**, канд. биол. наук. *Tatiana I. Leonteva*, Cand. Sci. (Biol.).

**Максимов Максим Леонидович**, д-р мед. наук, доцент. *Maxim L. Maximov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

**Маркина Елена Викторовна**. *Elena V. Markina*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5943-4423>

**Милешина Светлана Евгеньевна**, канд. мед. наук. *Svetlana E. Mileshina*, Cand. Sci. (Med.).

**Юров Дмитрий Евгеньевич**, канд. мед. наук. *Dmitry E. Yurov*, MD, Cand. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>

Статья поступила 06.02.2019  
После доработки 12.02.2019  
Принята к печати 31.05.2019

Article was received 6 February 2019  
Revised 12 February 2019  
Accepted for publication 31 May 2019

## Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения

\*А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская

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

**Резюме.** Новые оральные антикоагулянты являются эффективными лекарственными средствами для профилактики тромбэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также перенесших ортопедические операции. Применение лекарственных средств этой группы ассоциировано с риском развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта — опасного осложнения лекарственной терапии, которое потенциально может привести к летальному исходу. Минимизация риска кровотечения из желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты, является актуальной задачей современного здравоохранения. Цель работы: анализ информации о взаимодействиях новых оральных антикоагулянтов с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, а также выявление потенциально опасных комбинаций, повышающих риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Для оценки риска развития больших кровотечений у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты для профилактики тромбэмболических осложнений, возможно использование шкалы HAS-BLED. Эффективность препаратов этой группы можно оценить, используя следующие лабораторные показатели: активированное частичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания, тромбиновое время, калиброванный количественный анти-фактор Ха тест. Установлено, что риск кровотечений у пациентов повышается при одновременном приеме новых оральных антикоагулянтов с антиагрегантами, антикоагулянтами, в том числе антагонистами витамина К, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, нестероидными противовоспалительными средствами, антидепрессантами, некоторыми продуктами питания и лекарственными растениями (грейпфрутовый сок, куркумин, мята перечная, эвкалипт и др.). Назначение ингибиторов протонной помпы и исключение потенциально опасных комбинаций лекарственных средств и продуктов питания с новыми оральными антикоагулянтами является эффективным способом профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

**Ключевые слова:** новые оральные антикоагулянты; кровотечения; желудочно-кишечные кровотечения; безопасность лекарственных средств; лекарственные взаимодействия

**Для цитирования:** Переверзев АП, Остроумова ОД, Ткачева ОН, Котовская ЮВ. Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):65–71. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-65-71>  
**Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

## Complications of Pharmacotherapy with New Oral Anticoagulants Caused by Inter-Drug Interactions: Focus on Gastrointestinal Bleeding

\*А. Р. Pereverzev, O. D. Ostroumova, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya

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

**Abstract.** New oral anticoagulants are effective for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation, or after orthopedic surgery. The use of these drugs may be associated with the risk of bleeding from the gastrointestinal tract — a dangerous complication, which can potentially lead to death. The aim of this research was systematization and analysis of information on the interactions of new oral anticoagulants with other drugs and food

products, and the identification of potentially dangerous combinations that increase the risk of gastrointestinal bleeding. To assess the risk of a heavy bleeding in patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulants to prevent thromboembolic complications, HAS-BLED scale is used. In some cases activated partial thromboplastin time, ecarin clotting time, anti-FXa, etc. can be used to assess the effectiveness of the oral anticoagulants. Potential combinations that increase the risk of bleeding include the simultaneous administration of new oral anticoagulants with antiplatelet agents, anticoagulants, including vitamin K antagonists, unfractionated heparin, low molecular weight heparins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants along with other drugs and foods (curcumin, grapefruit juice, peppermint, eucalyptus, etc.). The administration of proton pump inhibitors, as well as the elimination of potentially dangerous combinations of drugs and food with new oral anticoagulants, can help prevent gastrointestinal bleeding.

**Keywords:** new oral anticoagulants; bleeding; gastrointestinal hemorrhage; drug safety; drug interactions

**For citation:** Pereverzev AP, Ostroumova OD, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV. Complications of pharmacotherapy with new oral anticoagulants caused by inter-drug interactions: focus on gastrointestinal bleeding. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):65–71. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-65-71>

**Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

Новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые также принято называть прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), являются эффективными лекарственными средствами (ЛС) для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболии легочной артерии, а также для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших ортопедические операции<sup>1</sup> [1, 2]. К данной группе ЛС относятся прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха апиксабан, ривароксабан и эдоксабан<sup>2</sup>.

Применение ЛС этой группы ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений различной локализации, в том числе — из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)<sup>3</sup>. Это опасное осложнение лекарственной терапии, которое потенциально может привести к летальному исходу. Желудочно-кишечные кровотечения ежегодно развиваются у 2–3 % больных, принимающих НОАК [3]. Источники кровотечения при использовании различных НОАК могут находиться как в верхних, так и в нижних отделах ЖКТ. Так, на фоне приема дабигатрана этексилата в 53 % случаев наблюдались большие кровотечения из нижних отделов ЖКТ, что некоторые авторы связывали с неполной абсорбцией препарата в тонком кишечнике и наличием у пациентов поражений слизистой оболочки толстого кишечника, таких как эрозии, ангиодисплазия, рак [3, 4]. Кровотечения из верхних отделов ЖКТ были более характерны для пациентов, принимающих ривароксабан и апиксабан. Для препарата эдоксабан риски кровотечения из верхних и нижних отделов кишечника были сопоставимы [3, 5], хотя по данным Управления по контролю за качеством

продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) количество случаев кровотечений из верхних отделов ЖКТ было несколько выше<sup>4</sup>.

Цель работы — анализ информации о взаимодействиях новых оральных антикоагулянтов с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, а также выявление потенциально опасных комбинаций, повышающих риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, руководствах и методических рекомендациях по фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста, материалах баз данных ЛС, инструкциях по применению ЛС.

Для оценки риска развития больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые принимают НОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений, наиболее часто используют шкалу HAS-BLED (названа по начальным буквам учитываемых параметров: hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly), разработанную в 2010 г. группой ученых Маастрихтского университета под руководством Рона Пистерса (табл. 1). Риск кровотечения считается высоким при сумме баллов  $\geq 3$  [6].

При применении НОАК, в отличие от терапии варфарином, не требуется регулярного контроля эффективности и безопасности препаратов. Тем не менее при возникновении такой необходимости возможно использовать ряд лабораторных показателей (табл. 2). Необходимо отметить, что определение международного нормализованного отношения (МНО) позволяет оценить эф-

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

<sup>2</sup> На момент подготовки статьи в Российской Федерации препарат эдоксабан не зарегистрирован.

<sup>3</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>4</sup> Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

**Таблица 1.** Шкала HAS-BLED оценки риска развития больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих новые оральные антикоагулянты [6]

**Table 1.** HAS-BLED score for major bleeding risk on oral anticoagulation in atrial fibrillation patients [6]

Клиническая характеристика	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.)	1
Нарушения функции печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в сыворотке крови уровня билирубина >2 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы >3 раза от верхней границы нормы)	1
Нарушения функции почек (диализ, трансплантация или уровень креатинина в сыворотке крови $\geq 200$ мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе, анемия и/или предрасположенность к кровотечениям	1
Лабильное международное нормализованное отношение (МНО) (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60 % времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарственных средств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства)	1

**Таблица 2.** Лабораторные показатели, которые могут быть использованы для оценки эффективности новых оральных антикоагулянтов<sup>5</sup> [7]

**Table 2.** Laboratory tests that can be used to assess the effectiveness of novel oral anticoagulants<sup>5</sup> [7]

Препарат	Показатель
Дабигатрана этексилат	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), экариновое время свертывания, тромбиновое время (анти-IIa фактор)
Апиксабан	Калиброванный количественный тест анти-фактор Ха (предпочтительно), АЧТВ (препарат дозозависимо увеличивает АЧТВ)
Ривароксабан	Калиброванный количественный тест анти-фактор Ха (предпочтительно), АЧТВ (препарат дозозависимо увеличивает АЧТВ), HepTest <sup>®</sup> , PIST (при переходе с варфарина)
Эдоксабан	Калиброванный количественный тест анти-фактор Ха (предпочтительно), АЧТВ (препарат дозозависимо увеличивает АЧТВ)

эффективность варфарина или иного антагониста витамина К, но не подходит для оценки антикоагулянтной активности НОАК [7].

В патогенезе развития кровотечений из ЖКТ на фоне приема НОАК предположительно играют роль следующие факторы:

- системное антикоагулянтное действие;
- наличие винной кислоты в составе вспомогательных веществ в капсулах некоторых прямых ингибиторов тромбина;
- нарушение репарации слизистой оболочки кишечника [1].

Механизмы развития кровотечений вследствие межлекарственных взаимодействий препаратов группы НОАК с другими ЛС различаются.

Кровотечения, возникающие при применении дабигатрана этексилата, преимущественно обусловлены ингибированием Р-гликопротеина, так как препарат не метаболизируется изоферментами цитохрома Р450 печени<sup>6</sup>.

Ривароксабан также является субстратом Р-гликопротеина, но в отличие от дабигатрана этексилата активно (около 2/3 от полученной дозы) метаболизируется ферментами печени семейства цитохрома Р450 (СУР): СУР3А4, СУР3А5, СУР2J2, а также СУР-независимыми путями. Таким образом, повышение риска кровотечений при приеме ривароксабана будет наблюдаться при ингибировании изоферментов цитохрома Р450 печени и Р-гликопротеина, например, на фоне одновременного применения с кетоконазолом, ритонавиром и др. Поэтому не рекомендуется применять ривароксабан одновременно с азоловыми противогрибковыми средствами или ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Аналогичная картина будет наблюдаться и для других ингибиторов фактора Ха<sup>7</sup>. Нужно отметить, что риски кровотечения прямо пропорциональны силе ингибирования цитохрома и/или Р-гликопротеина — чем сильнее ингибитор, тем

<sup>5</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> Там же.

выше концентрация НОАК в крови и, соответственно, тем выше риск кровотечения (табл. 3).

Также важным является вопрос лекарственных взаимодействий НОАК, обусловленных не только особенностями метаболизма препаратов, но и уровнем почечной экскреции пациента. Так, применение любых НОАК противопоказано при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин, а дабигатрана этексилата — менее 30 мл/мин<sup>9</sup>. Соответственно, ЛС, которые снижают клиренс креатинина (триметоприм-сульфаметоксазол, блокаторы

H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов — циметидин, фамотидин, цефокситин и др.), потенциально могут повышать риски кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, за счет замедления выведения НОАК и повышения их концентрации в крови. При совместном применении таких препаратов и НОАК необходимо контролировать не только уровень креатинина, но и концентрацию азота мочевины в сыворотке крови с целью подтверждения истинного, а не транзиторного снижения функции почек [10]. Следует отметить, некоторые ЛС

**Таблица 3.** Некоторые фармакокинетические и фармакодинамические особенности новых оральных антикоагулянтов, которые могут оказывать влияние на риск кровотечения<sup>8</sup> [1, 8, 9]

**Table 3.** Some pharmacokinetic and pharmacodynamic features of novel oral anticoagulants that may affect the bleeding risk<sup>8</sup> [1, 8, 9]

Характеристика препарата	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина (II фактора)	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха	Прямой ингибитор фактора Ха
Лекарственное средство; пролекарство	Дабигатрана этексилат — пролекарство; дабигатран — активное вещество	Неизмененный ривароксабан — единственное активное вещество в плазме крови	Неизмененный апиксабан — единственное активное вещество в плазме крови	Неизмененный эдоксабан — единственное активное вещество в плазме крови
Биодоступность	7 %	80–100 %	50 %	62 %
Субстрат Р-гликопротеина	Дабигатрана этексилат — субстрат Р-гликопротеина	Да	Да	Да
Время достижения максимальной концентрации препарата в крови (ч)	0,5–2	2–4	3	1–2
Период полувыведения (ч)	11–14	5–13	12	12
Режим дозирования	2 раза/сут	1 раз/сут	2 раза/сут	1 раз/сут
Выведение почками	Активное	Около 1/3 препарата выводится почками в неизменном виде	Около 27 % препарата выводится почками в неизменном виде	Около 50 % препарата выводится почками в неизменном виде (основной путь выведения)
Печеночный метаболизм	Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются изоферментами цитохрома Р450 (СYP)	СYP3A4, 3A5, 2J2	СYP 3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2J2	СYP3A4
Лекарственные средства, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС СИОЗС	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС	Антиагреганты Антикоагулянты, в том числе антагонисты витамина К Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины Тромболитические препараты НПВС СИОЗС

<sup>8</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>  
Drugbank. <https://www.drugbank.ca>

<sup>9</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Продолжение таблицы 3

Характеристика препарата	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Лекарственные средства, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - дронедарон, - амиодарон, - тикагрелор, - верапамил, - кетоконазол, - хинидин, - кларитромицин, - итраконазол, - такролимус, - циклоспорин, - нелфинавир, - ритонавир, - саквинавир и др.	СИОЗС СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - ритонавир, - кетоконазол, - кларитромицин, - эритромицин, - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренц и др.	СИОЗС СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - ритонавир, - кетоконазол, - кларитромицин, - эритромицин, - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренц и др.	СИОЗНА Ингибиторы Р-гликопротеина: - хинидин - дронедарон - ритонавир - кетоконазол - кларитромицин - эритромицин - флуконазол и др. Ингибиторы СУРЗА: - нелфинавир, - индинавир, - вориконазол, - кетоконазол, - кларитромицин, - саквинавир, - дарунавир, - ритонавир, - ифавиренц и др.
Продукты питания, пищевые и лекарственные растения, которые потенциально могут увеличивать риск кровотечения	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт	Продукты-ингибиторы Р-гликопротеина: - зеленый чай, - розмарина экстракт, - апельсиновый сок, - черный перец, - экстракты мяты, абрикоса, клубники, апельсина. Продукты, обладающие антикоагулянтными/антиагрегантными эффектами: - хрен обыкновенный, - гинкго, - имбирь, - малина, - чеснок, - пиретрум девичий. Продукты-ингибиторы СУРЗА4: - куркумин, - грейпфрутовый сок, - мята перечная, - эвкалипт
Антидот	Идаруцизумаб Арипазин	Андексанет альфа Арипазин	Андексанет альфа Арипазин	Андексанет альфа Арипазин

*Примечание.* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСНА — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

\* На момент подготовки статьи препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

(например, аминогликозиды, парацетамол, ацикловир, амитриптилин и др.) могут оказывать нефротоксическое действие, поэтому их одновременный прием с антикоагулянтами может повышать риск кровотечения за счет снижения экскреции антикоагулянтов на фоне повреждения почек [11].

Вопрос взаимодействия НОАК с продуктами питания в настоящий момент остается не до конца изученным, а представленные в открытых источниках данные — противоречивыми [8, 9, 12, 13]. Во многом это обусловлено различиями качественного и количественного состава одного и того же продукта

питания, выращенного на различных территориях, а также объемом его потребления пациентом.

Механизмы взаимодействия НОАК с пищей аналогичны тем, что отмечаются при межлекарственном взаимодействии и связаны с угнетением Р-гликопротеина, ферментов семейства цитохрома Р450 печени, а также с потенциальным фармакодинамическим взаимодействием [14, 15].

В инструкциях по медицинскому применению некоторых НОАК указано, что взаимодействие препарата с продуктами питания и молочными продуктами отсутствует<sup>10</sup>. Однако данные ЛС потенциально могут взаимодействовать, например, с продуктами — ингибиторами Р-гликопротеина (зеленый чай, апельсиновый сок, розмарин и др.), ингибиторами ферментов семейства цитохрома Р450 (куркумин, грейпфрутовый сок и др.), а также продуктами, обладающими антикоагулянтной/антиагрегантной активностью (хрен обыкновенный, гинкго и др.) (табл. 3) [15].

### ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Перед началом приема НОАК пациентам, особенно пожилым, целесообразно выполнить диагностическое эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и толстой кишки с целью уточнения состояния слизистой и выявления патологических состояний, которые могут привести к кровотечению (эрозии, язвенные дефекты и др.) [6].

Назначение ингибиторов протонной помпы снижает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне приема НОАК на 40–50 % [6, 16, 17].

Другим способом профилактики кровотечений вследствие лекарственного взаимодействия НОАК является исключение потенциально опасных ком-

бинаций с другими ЛС, продуктами питания, биологически активными добавками к пище и лекарственными растениями (табл. 3, 4) [16, 17].

В случае если кровотечение все же развилось, необходимо предпринять экстренные меры по его остановке, включая введение антидота (если есть в наличии), эндоскопические и хирургические мероприятия, переливание свежезамороженной плазмы крови.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НОАК, вступая в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с некоторыми ЛС (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, тромболитические препараты, нестероидные противовоспалительные средства, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и др.) и рядом пищевых продуктов (хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина и др.), могут повышать риски развития кровотечений из ЖКТ. Исключение назначения потенциально опасных комбинаций НОАК с другими ЛС и пищевыми продуктами, а также назначение ингибиторов протонной помпы может способствовать профилактике данных рисков.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

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

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

**Таблица 4.** Перечень лекарственных средств, противопоказанных для одновременного применения с новыми оральными антикоагулянтами<sup>11</sup>

**Table 4.** The list of drugs that are contraindicated for concomitant use with novel oral anticoagulants<sup>11</sup>

Новые оральные антикоагулянты	Лекарственные средства, противопоказанные для одновременного применения с новыми оральными антикоагулянтами
Дабигатрана этексилат	Дронедарон, кетоконазол (для системного применения), такролимус, итраконазол, циклоспорин, антикоагулянты (за исключением случаев перехода с других антикоагулянтов на терапию дабигатрана этексилатом или наоборот, а также в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера)
Ривароксабан	Антикоагулянты (за исключением случаев перехода лечения с других антикоагулянтов на терапию ривароксабаном или наоборот, а также в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера)
Апиксабан	Антикоагулянты (за исключением случаев перехода лечения с других антикоагулянтов на терапию апиксабаном или наоборот, а также в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера)
Эдоксабан	Нет данных

<sup>10</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>11</sup> Там же.

Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
2. Долгова ЕЛ, Соколов ИМ, Шварц Ю.Г. Проблема выбора антикоагулянта для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2014;(12):58–64. [Dolgova EL, Sokolov IM, Schwarz YG. The problem of choosing an anticoagulant for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Meditinsky sovet = Medical Council*. 2014;(12):58–64 (In Russ.)]
3. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ, Крюков ЕВ, Чернецов ВА. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):675–84. [Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–84 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-675-684>
4. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954–63. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>
5. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.549>
6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
7. Ciurus T, Sobczak S, Cichocka-Radwan A, Lelonek M. New oral anticoagulants — a practical guide. *Kardiologia i Choroby Naczyniowe*. 2015;12(2):111–8. <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.52851>
8. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*. 2013;185(4):309–16. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120951>
9. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017;31(4):193–203. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>
10. Paige NM, Nagami GT. The top 10 things nephrologists wish every primary care physician knew. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):180–6.
11. Ghane Shahrbaaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(3):57–60. <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
12. Kubitzka D, Becka M, Mück W, Krätzschar J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics during the transition from warfarin to rivaroxaban: a randomized study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):353–63. <https://doi.org/10.1111/bcp.12349>
13. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(7):549–61. <https://doi.org/10.5414/CP201812>
14. Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, Wong IC. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149(3):586–95.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>
15. Deferme S, Augustijns P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates: a review. *J Pharm Pharmacol*. 2003;55(2):153–62. <https://doi.org/10.1211/002235702603>
16. Abraham NS. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2016;3:2–12.
17. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(23):1708–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs042>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Переверзев Антон Павлович**, канд. мед. наук. *Anton P. Pereverzev*, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

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

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

**Ткачева Ольга Николаевна**, д-р мед. наук, профессор. *Olga N. Tkacheva*, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Котовская Юлия Викторовна**, д-р мед. наук, профессор. *Yulia V. Kotovskaya*, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Статья поступила 25.04.2019

После доработки 22.05.2019

Принята к печати 31.05.2019

Article was received 25 April 2019

Revised 22 May 2019

Accepted for publication 31 May 2019

## Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина

\*Н. В. Молчан<sup>1</sup>, Ю. А. Смирнова<sup>1</sup>, Н. Ю. Вельц<sup>1</sup>, М. А. Дармостукова<sup>1</sup>,  
А. С. Казаков<sup>1</sup>, В. А. Поливанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения  
средств медицинского применения» Росздравнадзора,  
Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

**Резюме.** В связи с повторяющимися сообщениями о побочных эффектах при применении антибиотиков фторхинолоновой группы эти препараты вновь и вновь становятся объектом пристального внимания специалистов фармаконадзора и врачей. **Цель работы:** изучение частоты и характера нежелательных реакций, связанных с применением препарата ципрофлоксацин, на основе анализа спонтанных сообщений, поступивших в российскую службу фармаконадзора. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений о препарате ципрофлоксацин за период с 2008 по 2018 г. по базе данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора. **Результаты:** всего было зарегистрировано 3403 нежелательные реакции, возникшие у 2083 пациентов при применении ципрофлоксацина. Чаще всего развивались реакции со стороны кожи и подкожных тканей (37,3 %), общие расстройства и нарушения в месте введения (21,1 %), реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (14,9 %). Более трети сообщений содержали информацию о серьезных нежелательных реакциях. Были выявлены непредвиденные реакции, не зафиксированные в инструкции по медицинскому применению ципрофлоксацина: брадикардия, предсердная аритмия, цианоз, повышение артериального давления. **Выводы:** антибиотики фторхинолонового ряда с доказанной эффективностью и многолетним опытом клинического применения продолжают оставаться препаратами, безопасность которых требует постоянного контроля. Результаты исследования подтвердили возможность выявления широкого спектра нежелательных реакций методом спонтанных сообщений. Регуляторным органам Российской Федерации целесообразно рекомендовать держателям регистрационных удостоверений внести в инструкцию по медицинскому применению ципрофлоксацина информацию о нежелательных реакциях, которые были зарегистрированы в постмаркетинговый период.

**Ключевые слова:** ципрофлоксацин; фторхинолоновые антибиотики; нежелательные реакции; фармаконадзор; безопасность лекарств

**Для цитирования:** Молчан НВ, Смирнова ЮА, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Казаков АС, Поливанов ВА. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):72–83. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83>

\***Контактное лицо:** Молчан Нина Валерьевна; [molchan@expmed.ru](mailto:molchan@expmed.ru)

## Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin

\*N. V. Molchan<sup>1</sup>, Yu. A. Smirnova<sup>1</sup>, N. Yu. Velts<sup>1</sup>, M. A. Darmostukova<sup>1</sup>,  
A. S. Kazakov<sup>1</sup>, V. A. Polivanov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Information and Methodological Centre for Expert Evaluation,  
Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products,  
4/1 Slavjanskaja Sq., Moscow, 109074, Russian Federation

**Abstract.** Due to repeated reports of adverse effects with the use of fluoroquinolone antibiotics, these drugs become over and over again the object of the close attention of pharmacovigilance specialists and health care specialists. **The aim:** to study the frequency and the nature of adverse reactions associated with the use of ciprofloxacin, based on the analysis of the spontaneous reports received by the Russian pharmacovigilance service. **Materials and Methods:**

A retrospective analysis of the spontaneous reports of ciprofloxacin was conducted on the database «Pharmacovigilance» of the automated information system of Roszdravnadzor from 2008 to 2018. **Results:** 3403 adverse reactions that occurred in 2083 patients using ciprofloxacin were recorded. The most frequently developed reactions were from skin and subcutaneous tissues (37.3 %), general disorders and disorders at the injection site (21.1 %), gastrointestinal tract reactions (14.9 %). More than a one third of the reports contained information about serious adverse reactions. Unexpected reactions were identified as not recorded in the instructions for the medical use of ciprofloxacin: bradycardia, atrial arrhythmia, cyanosis, increased blood pressure. **Conclusions:** fluoroquinolone antibiotics with proven efficacy and years of experience in clinical use, continue to be drugs whose safety requires constant monitoring. The results of the study confirmed the possibility of detecting a wide range of the adverse reactions using the method of spontaneous reports. Regulatory authorities of the Russian Federation should recommend to registration certificate holders to include the information of adverse reactions of ciprofloxacin that were registered in the post-marketing period in the instructions for medical use. **Key words:** ciprofloxacin; fluoroquinolone; adverse drug reactions; pharmacovigilance; drug safety

**For citation:** Molchan NV, Smirnova YuA, Velts NYu, Darmostukova MA, Kazakov AS, Polivanov VA. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72–83. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83>

\*Corresponding author: Nina V. Molchan; molchan@expmed.ru

Мониторинг эффективности и безопасности применения антибактериальных препаратов в пострегистрационный период является актуальной задачей. По некоторым данным, 20–25 % нежелательных реакций (НР), развивающихся у пациентов в условиях стационара, связаны с применением антибактериальных препаратов [1].

Фторхинолоны в последнее время являются объектом пристального внимания специалистов фармаконадзора и врачей в связи опубликованными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) новыми данными по безопасности их применения в США<sup>1</sup>.

Экспертами Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) было установлено, что применение фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина, может вызывать не только индивидуальные нежелательные эффекты, но и серьезные, потенциально необратимые и инвалидизирующие НР со стороны разных систем организма у одного и того же пациента. Среди таких осложнений выделяют тендинопатию, артралгию, периферическую нейропатию, а также нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС)<sup>2</sup>. Необходимо отметить, что тяжелые НР, ведущие к инвалидизации пациента, встречаются крайне редко, по данным спонтанных сообщений в США не чаще, чем 3,3 случая на 10 млн назначений ципрофлоксацина и левофлоксацина [2]. Тем не менее

на основании результатов всестороннего анализа и оценки соотношения польза/риск в мае 2016 г. FDA было рекомендовано использовать фторхинолоны только в качестве антибиотиков резерва при остром синусите, обострении хронического бронхита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при неосложненных инфекциях мочевых путей<sup>3</sup>.

В ноябре 2018 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) опубликовало заявление EMA/795349/2018 о приостановке применения ряда хинолоновых и фторхинолоновых антибиотиков, вводимых перорально, инъекционно или ингаляционно, и об ограничении применения некоторых других препаратов этой группы на основании сообщений о серьезных НР при их использовании<sup>4</sup>.

Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) на основании рекомендаций Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) принял решение о приостановлении продажи ЛС, содержащих цинноксацин, флумехин, налидиксовую кислоту и пипемидиновую кислоту. Применение других фторхинолоновых антибиотиков было рекомендовано ограничить в случаях:

- неосложненных инфекций, при которых выздоровление может наступить без специфического лечения (например, инфекции горла);

<sup>1</sup> Fluoroquinolones. Disabling and potentially permanent adverse effects of the tendons, muscles, joints, nerves, and central nervous system in the US. WHO Pharmaceuticals Newsletters. 2016;(5):9.

Fluoroquinolones. Potential risk of persistent and disabling side effects. WHO Pharmaceuticals Newsletters. 2017;(2):7.

Fluoroquinolones. Restricting use in the US. WHO Pharmaceuticals Newsletters. 2016;(3):7.

<sup>2</sup> FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016].

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics (EMA/795349/2018). EMA; 2018.

- небактериальных инфекций (например, хронический простатит);  
- диареи путешественников или повторяющихся инфекций нижних мочевых путей, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря;  
- инфекционных заболеваниях легкой и средней степени тяжести при наличии других антибактериальных препаратов, обычно рекомендуемых для терапии этих инфекций<sup>5</sup>.

Ципрофлоксацин является одним из наиболее часто назначаемых ЛС группы фторхинолонов [2]. На территории Российской Федерации препараты ципрофлоксацина представлены в различных лекарственных формах (растворы для инъекций, таблетки, глазные капли) и широко используются в клинической практике [3]. Как и другие фторхинолоны, ципрофлоксацин способен вызывать ряд НР, свойственных всей группе этих антибактериальных препаратов. Это нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ЦНС, сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем и соединительной ткани, кожи и подкожной клетчатки<sup>6</sup> и др.

Цель работы — изучение частоты и характера нежелательных реакций, связанных с применением препарата ципрофлоксацин, на основе анализа спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 24.11.2008 по 31.12.2018.

Критерием отбора сообщений для целей исследования было наличие в них информации о применении ципрофлоксацина и развитии в последующем НР. За указанный период поступило 2083 спонтанных сообщения, содержащих информацию о 3403 НР при применении ципрофлоксацина.

Из исследования были исключены повторные сообщения, сообщения-дубликаты и невалидные сообщения. Каждое сообщение содержало международное непатентованное название препарата (препаратов), который мог стать причиной данного осложнения, краткое описание НР или сведения о неэффективности лечения, исход НР, оценку ее серьезности, а также степень причинно-следственной связи между описанной реакцией и приемом препарата.

Для определения серьезности, а также предвиденности/непредвиденности НР использовались определения, содержащиеся в статье 4 Федераль-

ного закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Степень достоверности причинно-следственной связи определялась по шкале Наланжо. НР распределялись по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все НР были распределены по 18 системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA® (табл. 1). Случаи неэффективности препарата, недостаточности терапевтического действия, использования препарата по неутвержденным показаниям и лекарственного взаимодействия были выделены в отдельную группу.

Подавляющее большинство случаев, представленных в 2083 спонтанных сообщениях, закончилось выздоровлением пациентов (61,7 %) или улучшением состояния (26,2 %). Выздоровление с последствиями наступило в 0,4 % случаев, отсутствие изменения состояния было отмечено в 3,0 % случаев, в 8,3 % — исход был неизвестен. В 8 случаях (0,4 %) был зафиксирован летальный исход.

Анализ степени серьезности НР показал, что более трети поступивших сообщений о НР при применении ципрофлоксацина (34,5 %) касались серьезных реакций, при этом в 23,1 % случаев потребовалась госпитализация пациента или ее продление.

Поступившие сообщения преимущественно имели высокую степень достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и применением ципрофлоксацина при оценке по шкале Наланжо. В 0,7 % случаев связь между введением препарата не вызвала сомнений, в 10,1 % сообщений была установлена вероятная связь, в 88,2 % — возможная. Только в 1 % случаев причинно-следственная связь определена как «сомнительная».

Большинство эпизодов НР — 1269 случаев из 3403 (37,3 %) — составили нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, а также 719 (21,1 %) общих расстройств и нарушений в месте введения и 508 (14,9 %) нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей чаще всего проявлялись в виде крапивницы (484 НР — 14,2 %), сыпей различного характера (356 НР — 10,5 %), кожного зуда (321 НР — 9,4 %) и др. В числе серьезных НР были отмечены 4 случая фотодерматита, 2 случая развития эпидермального некролиза, 2 — синдрома Лайелла и 2 — синдрома Стивенса—Джонсона.

<sup>5</sup> Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics (EMA/795349/2018). EMA; 2018.

<sup>6</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

**Таблица 1.** Количество нежелательных реакций при применении ципрофлоксацина по данным базы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 24.11.2008 по 31.12.2018

**Table 1.** The number of adverse reactions of ciprofloxacin according to the database «Pharmacovigilance» from 24.11.2008 to 31.12.2018

Нежелательные реакции	Количество, шт.	Доля, %
<b>В соответствии с системно-органным классом (MedDRA®)</b>		
Со стороны кожи и подкожных тканей	1269	37,3
Общие расстройства и нарушения в месте введения	719	21,1
Со стороны желудочно-кишечного тракта	508	14,9
Со стороны иммунной системы	315	9,3
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	178	5,2
Со стороны сосудов	136	4,0
Со стороны центральной нервной системы	106	3,1
Со стороны сердца	37	1,1
Нарушения психики	18	0,5
Лабораторные показатели	13	0,4
Со стороны печени и желчевыводящих путей	11	0,3
Со стороны почек и мочевыводящих путей	11	0,3
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	10	0,3
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	8	0,2
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	5	0,2
Инфекционные и паразитарные заболевания	4	0,1
Со стороны органа зрения	3	0,1
Со стороны обмена веществ и нарушения питания	1	<0,05
<b>Прочие</b>		
Отсутствие/недостаточность терапевтической эффективности	40	1,2
Применение по незарегистрированным показаниям	10	0,3
Нежелательная реакция, связанная с взаимодействием ципрофлоксацина с другим препаратом (варфарином)	1	<0,05
<b>Всего</b>	<b>3403</b>	<b>100</b>

Общие расстройства после применения препарата клинически проявлялись слабостью, вялостью, утомляемостью, ослаблением мышечного тонуса, бледностью кожных покровов, дрожью, тремором, ознобом, потливостью, дискомфортом в теле (всего 128 НР — 3,8 %), повышением температуры тела (41 НР — 1,2 %), гиперемией кожи на отдельных участках тела (143 НР — 4,2 %), периферическими отеками (11 НР — 0,3 %), болью в груди, пояснице и других частях тела (8 НР — 0,2 %). Нарушения в месте введения были представлены такими местными реакциями, как покраснение, зуд, сыпь и крапивница, боль, флебит, жжение, отек и др.

Среди нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта было отмечено 184 случая антибиотик-ассоциированной диареи (5,4 %), из которых 20 случаев закончились колитом, а в одном случае наблюдались также нарушение электролитного баланса и гиповолемия. Также отмечались

диарея, не ассоциированная с *Clostridium difficile* (48 НР — 1,4 %), тошнота (135 НР — 4,0 %), рвота (92 НР — 2,7 %), боли в животе (33 НР — 1,0 %) и отдельные случаи гастрита, энтероколита, диспепсии, изжоги, метеоризма, сухости во рту, стоматита. В одном случае наблюдался некротический панкреатит.

НР со стороны иммунной системы были представлены 223 случаями ангионевротического отека (6,6 %) и 39 случаями анафилактической реакции (1,1 %). Среди других аллергических реакций (53 НР — 1,6 %) встречались аллергический конъюнктивит, гиперсаливация, зуд век, отек век, отек полости носа, онемение языка.

Среди НР со стороны системы кроветворения и лимфатической системы был отмечен один случай тяжелой гранулоцитопении.

Нарушения со стороны психики включали галлюцинации (5 НР), психомоторное беспокойство

(3 НР), тревожное состояние (2 НР) и один случай острого психоза. Со стороны ЦНС были отмечены случаи головокружения (49 НР — 1,4 %) и головной боли (24 НР — 0,7 %). В двух случаях наблюдались эпилептоидные припадки и в 8 случаях — судороги. Об изменении вкуса у пациентов сообщалось в 10 случаях.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы включали 26 (0,8 %) случаев тахикардии, 3 случая брадикардии и 3 — аритмии. В двух случаях было отмечено удлинение интервала QT на кардиограмме пациента. НР со стороны сосудов в большинстве случаев были представлены изменением артериального давления (50 НР — 1,5 %) и гиперемией лица (41 НР — 1,2 %). В девяти случаях наблюдалась потеря сознания, в двух случаях — предобморочное состояние.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани встречались относительно редко, только в 0,2 % случаев. Эти нарушения включали: боль в суставах (3 случая), миалгию (2 случая) и по одному случаю боли в сухожилиях, гипертонуса мышц и мышечных судорог.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ информации о НР при применении ципрофлоксацина, собранной в международной базе данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга ВОЗ и базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, показал, что число спонтанных сообщений, поступивших за исследуемый период в российскую базу данных, значительно меньше количества сообщений, собранных за тот же период в базе VigiBase ВОЗ<sup>7</sup>. По данным ВОЗ, за период, охватывающий 2009–2018 гг., было отмечено 69 586 случаев НР при применении ципрофлоксацина. При этом следует учесть, что российская база начала функционировать позже международной. Кроме того, количество репортирований растет с каждым годом по мере совершенствования системы фармаконадзора. Например, за первые десять лет функционирования базы данных ВОЗ (1985–1994 гг.) были собраны сведения о 6787 НР ципрофлоксацина, из которых 1746 НР были зарегистрированы только в 1994 г.

Согласно данным сообщений, представленных в VigiBase, среди НР, вызываемых ципрофлоксацином, преобладали нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (около 37 % от общего количества НР, зарегистрированных за весь период функционирования базы данных ВОЗ). НР со стороны ЖКТ составили около 14 % и НР со стороны сердечно-сосудистой системы — около 4,5 %. Эти данные согласуются с данными, собранными в Российской Федерации (табл. 1). Случаи НР со стороны ЦНС и периферической нервной систе-

мы (ПНС), по данным ВОЗ, составили около 18 % от общего количества НР, со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани — около 10 %, общие расстройства и нарушения в месте введения препарата — около 7 %. Данные российской базы по этим видам НР (табл. 1) не согласуются с данными ВОЗ, что, скорее всего, объясняется относительно коротким периодом функционирования системы мониторинга безопасности ЛС в Российской Федерации, а также несовершенством системы репортирования, уже отмечавшимся в более ранних исследованиях [2].

Ципрофлоксацин, как и другие препараты фторхинолонов, может вызвать неблагоприятные реакции со стороны кожи. По данным литературы, кожные реакции отмечались у 1–2 % пациентов, получавших препарат [4], и помимо зуда, сыпи, крапивницы было зафиксировано несколько случаев стойкой лекарственной эритемы (как локальной, так и генерализованной) [4–7]. Проведенный нами анализ подтвердил высокую частоту развития реакций со стороны кожи и подкожных тканей — по данным спонтанных сообщений, крапивница, сыпь различного характера, зуд кожи, дерматит и эритема составили более трети зафиксированных НР (1183 случая) от их общего количества.

Использование фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина, связывают с риском фототоксических реакций. Ципрофлоксацин специфически взаимодействует с меланином, вызывая потерю жизнеспособности меланоцитов, и нарушает меланогенез путем снижения активности тирозиназы [8]. В отечественной базе данных были выявлены 4 спонтанных сообщения о развитии фотодерматита.

В литературе описаны случаи возникновения более тяжелых кожных реакций при приеме ципрофлоксацина: остро генерализованного экзантематозного пустулеза (кожная реакция в виде острого высыпания пустул) [9], DRESS-синдрома (синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией) [10], синдрома Стивенса—Джонсона (прогрессирующей злокачественной экссудативной эритемы) и синдрома Лайелла (токсического эпидермального некролиза) [7]. При анализе спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу данных, обнаружено 6 случаев репортирования о таких очень редких и потенциально угрожающих жизни состояниях, как эпидермальный некролиз, синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла. При этом в одном случае после проведенного лечения состояние пациента не изменилось, в остальных случаях заболевание завершилось выздоровлением с последствиями либо наступило полное выздоровление.

<sup>7</sup> <http://www.vigiaccess.org/>

Довольно большое число спонтанных сообщений о негативном действии ципрофлоксацина было связано с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта — 508 НР. Нарушения функции пищеварительного тракта считаются самыми распространенными НР фторхинолонов и встречаются в 1–7 % случаев [11], а по сведениям более раннего периода — до 11 % [12]. В то же время НР со стороны желудочно-кишечного тракта среди сообщений в отечественной базе данных занимают только третью позицию. Вероятной причиной такого изменения структуры может быть иной профиль безопасности фторированных производных хинолона, характеризующийся более низкой вероятностью развития желудочно-кишечных расстройств, чем у хинолонов первого поколения [13].

Из числа поступивших сообщений о развитии диареи на фоне приема ципрофлоксацина можно выделить 184 случая, касающихся антибиотик-ассоциированной диареи. Риск развития антибиотик-ассоциированной диареи установлен для большинства антибиотиков, и при использовании фторхинолонов он составляет 2–5 % [14]. Данные спонтанных сообщений подтверждают возможность появления при назначении ципрофлоксацина диареи, в том числе обусловленной *Clostridium difficile* (17 случаев). И если идиопатическая диарея (состояние, при котором не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего диарею) в большинстве случаев не требует специального лечения, то диарея, обусловленная микроорганизмом *Clostridium difficile*, может протекать в тяжелой форме псевдомембранозного колита и привести к летальному исходу.

При анализе информации в спонтанных сообщениях было выяснено, что в единственном случае псевдомембранозного колита (диагноз подтвержден при аутопсии) наступила смерть пациента в результате фатального нарушения гомеостаза и полиорганной недостаточности. Поэтому необходимо информировать врачей практического звена здравоохранения о возможном развитии псевдомембранозного колита при назначении ципрофлоксацина. Только при своевременной диагностике этого заболевания и адекватной противоклостридиозной терапии возможно спасти жизнь больного.

Около 10 % спонтанных сообщений о НР при приеме ципрофлоксацина касались нарушений со стороны иммунной системы. Вероятно, увеличение потребления фторхинолонов в течение двух последних десятилетий привело к увеличению числа аллергических реакций на эти препараты и повышению степени их тяжести. По данным литературы, гиперчувствительность к препаратам фторхинолонового ряда возникала в 0,4–2,2 %

случаев. Чаще всего встречались реакции немедленного типа — крапивница, кожный зуд (что отражает структура полученных спонтанных сообщений), гораздо реже — ангионевротический отек (отек Квинке), анафилаксия [15–17]. Некоторые фторхинолоны способны напрямую индуцировать дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина,  $\beta$ -гексозаминидазы, фактора некроза опухолей и простагландина D<sub>2</sub>, вызывая тем самым псевдоаллергическую реакцию [17]. Результатом этого может быть как кожная сыпь, так и реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и др.).

В структуре спонтанных сообщений о НР со стороны иммунной системы преобладали ангионевротические отеки, аллергические и анафилактические реакции. Как правило, эти состояния были обратимы и не носили угрожающего жизни характера. Тем не менее, сообщалось также о 27 случаях развития такой тяжелой реакции, как анафилактический шок, в одном случае приведшей к летальному исходу.

Около 5 % НР, представленных в спонтанных сообщениях, касались нарушений со стороны нервной системы и психики, что совпадает с данными литературы [18, 19].

Потенциальное токсическое влияние на ЦНС могут оказывать все препараты группы фторхинолонов за счет ингибирования рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге [19, 20]. Высокое сродство к рецепторам ГАМК демонстрируют в первую очередь препараты, содержащие в структуре пиперазиновое кольцо в положении R7 (ципрофлоксацин, эноксацин и норфлоксацин) [18]. Среди основных механизмов нейротоксичности, помимо изменения в головном мозге уровней ГАМК и серотонина, исследователями были названы также окислительный стресс и ослабление системы антиоксидантной защиты организма [21]. Фторхинолоны могут оказывать возбуждающее действие и путем непосредственной активации нейрональных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и аденозина. Было высказано предположение, что симптомы токсического действия на ЦНС проявляются только при условии достаточного проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер в сочетании с пороговым уровнем блокады рецепторов тормозных путей (ГАМК) и стимуляцией путей возбуждения (NMDA, аденозин) [18].

В отечественной и зарубежной литературе были описаны такие редкие виды побочного действия ципрофлоксацина, как острый психоз, в том числе со зрительными галлюцинациями, дезориентацией, возбуждением [22, 23]. При этом реакции со стороны психики наблюдались даже после однократного приема препарата [24]. В отношении

ципрофлоксацина побочные явления нейропсихического характера отмечались при применении терапевтических и даже более низких доз препарата [20]. Анализ спонтанных сообщений позволил выявить один случай острого психоза на фоне назначения цiproфлоксацина и единичные случаи галлюцинаций и других психических нарушений. Как правило, отмена препарата ведет к регрессии нейропсихической симптоматики в течение 48–72 часов без какой-либо антипсихотической терапии [23], что также подтверждается данными спонтанных сообщений: во всех представленных случаях было отмечено улучшение состояния пациентов либо выздоровление без последствий.

В литературе имеются свидетельства появления долгосрочных неблагоприятных эффектов со стороны периферической нервной системы (ПНС) при использовании фторхинолонов [13]. Предполагаемая частота нейропатии у пациентов, получавших цiproфлоксацин, составляет один случай на 17 000 пациентов [25], то есть такая НР возникает очень редко. В отечественной базе данных спонтанных сообщений зафиксировано всего 8 случаев появления парестезии и дизестезии и один случай нейропатии. Тем не менее, учитывая тяжесть и полиорганность этих НР, контроль нарушений со стороны ЦНС и ПНС требует пристального внимания врачей.

Следующая группа НР при приеме цiproфлоксацина, отмеченных в спонтанных сообщениях, относится к сердечно-сосудистой системе. В общей сложности такие НР составили около 5 %. За 10 лет существования базы данных спонтанных сообщений Росздравнадзор получил информацию только о 3 случаях развития аритмий и 2 — удлинении интервала QT на фоне приема цiproфлоксацина, но этим сообщениям следует уделить особое внимание. Способность удлинять интервал QT как фактор риска нарушения сердечного ритма является подтвержденным групповым свойством фторхинолонов [19, 26, 27]. Причем если препараты первых поколений вызывали этот эффект при применении в высоких дозах [12], то моксифлоксацин, фторхинолон IV поколения, достоверно удлиняет интервал QT при назначении препарата в стандартных дозах [19].

Согласно экспериментальным данным, фторхинолоны блокируют ген hERG, кодирующий быстрые потенциалзависимые калиевые каналы. Это сопровождается нарушением прохождения по ним ионизированного калия, накоплением калия в миоцитах и замедлением реполяризации клеточной мембраны. Отражением процесса и является удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Задержка реполяризации желудочков потенциально может приводить к развитию специфической желудочковой тахикардии типа «пируэт» — torsade

de pointes [19, 28]. При этом основная опасность заключается в ее частой трансформации в фибрилляцию желудочков, что ведет к потере сознания, асистолии и смерти пациента [26].

В то же время вопрос о риске развития кардиопатологии при приеме фторхинолонов, особенно цiproфлоксацина, остается спорным. По мнению некоторых исследователей, говорить о кардиотоксичности препаратов фторхинолонов не совсем корректно, поскольку в эксперименте введение животным антибиотиков этой группы не вызывало повреждения здоровых кардиомиоцитов [19]. Результаты нескольких крупных постмаркетинговых исследований свидетельствовали об отсутствии существенной взаимосвязи между неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов на фоне применения фторхинолонов и пролонгацией интервала QT. Опубликованный метаанализ 16 рандомизированных клинических исследований с 2005 по 2016 г. (в общей сложности 6 139 000 участников) показал, что фторхинолоны, особенно гатифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин, действительно повышали риск серьезных аритмий. Цiproфлоксацин же имел низкую аритмогенную активность и был относительно безопасен для сердца [28]. Связанный с приемом фторхинолонов риск летального исхода от сердечно-сосудистых и прочих причин, по мнению авторов аналитического материала, был частично компенсирован некоторыми особенностями этих антибиотиков: помимо антимикробных свойств, препараты этой группы оказывают иммуномодулирующее действие, а также уменьшают выработку провоспалительных цитокинов, что обеспечивает дополнительные преимущества при лечении инфекций.

Таким образом, цiproфлоксацин, согласно актуальной информации, представляет собой фторхинолон с самым низким среди препаратов этой группы риском удлинения интервала QT [29, 30]. По данным фармакоэпидемиологических исследований, цiproфлоксацин связывают с подобным синдромом в 0,3 случаев на 10 млн назначений, тогда как левофлоксацин — в 16 случаях, гатифлоксацин — в 27 случаях [19]. В пользу отсутствия статистически значимого увеличения числа аритмий при монотерапии цiproфлоксацином бактериальных инфекций, в том числе у пациентов отделения интенсивной терапии в возрасте 60–85 лет, свидетельствуют результаты обзора литературы и клинического исследования, проведенных в 2017 г. голландскими исследователями [30].

Опасность развития желудочковых аритмий повышается только у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно у женщин, при наличии врожденных и приобретенных заболеваний сердца, в том числе с нарушением проводимости,

при электролитных расстройствах, а также при сопутствующем лечении препаратами, удлиняющими интервал QT, замедляющими сердечный ритм, вызывающими гипокалиемию [19, 29].

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и связочного аппарата являются еще одной группой довольно редких видов побочного действия, связанных с фторхинолонами: терапия препаратами этой группы примерно в 1 % случаев сопровождается миозитами, артралгиями, тендинопатиями и др. [31].

Несмотря на то, что тендинопатии встречаются очень редко — у 0,14–0,4 % пациентов [32], вопрос безопасности применения фторхинолоновых антибиотиков в связи с их возможным негативным влиянием на связочный аппарат широко освещается в специальной литературе. Тендиниты и разрыв ахиллова сухожилия были ассоциированы практически со всеми антибактериальными препаратами группы фторхинолона [11, 18, 33, 34]. Данные систематического обзора 16 клинических испытаний, проведенных до 2013 г., свидетельствуют, что риск разрыва ахиллова сухожилия значительно повышался у лиц, получавших препараты фторхинолонов, особенно в течение первого месяца после воздействия препарата (отношение шансов варьировалось от 1,1 до 7,1) [33].

Структурные повреждения связочного аппарата у пациентов, получающих терапию фторхинолонами, по-видимому, являются следствием изменения гомеостаза фибробластов [18, 34, 35]. В нормальном состоянии фибробласты продуцируют основные компоненты межклеточного матрикса, составляющие основу соединительной ткани, в первую очередь коллаген, эластин, гликозаминогликаны, протеоглики и др. Исследования *in vivo* позволили установить, что введение животным ципрофлоксацина вызывало дозозависимое снижение количества сульфатированных гликозаминогликанов в тканях ахиллова сухожилия. При этом на фоне уменьшения синтеза матрикса наблюдались нарушение адгезии клеток с межклеточным матриксом и ускорение деструктивных процессов в клетках сухожилий [34, 35]. В клиническом исследовании у здоровых добровольцев после приема ципрофлоксацина также было отмечено обратимое снижение содержания гликозаминогликанов в ахилловом сухожилии. Результаты другого исследования позволили сделать вывод об участии окислительного стресса в механизме повышения предрасположенности к тендинопатии при приеме фторхинолонов [34].

Снижение концентрации ионов магния в сыворотке крови ускоряло повреждение суставов и сухожилий при введении фторхинолонов в эксперименте [18]. Ионы магния входят в состав соединительной ткани, при недостатке этого эле-

мента нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. Вызванное фторхинолонами нарушение физиологического взаимодействия между клетками и матриксом происходит, вероятно, путем хелатирования двухвалентных ионов (в частности,  $Mg^{2+}$ ) и вызывает морфологические изменения клеток. В результате развивается состояние перманентного повреждения матрикса, что позволяет объяснить появление тендинопатий даже в течение нескольких месяцев после отмены препарата [35].

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, связывают с высоким риском воспаления и разрыва сухожилий [11], преимущественно ахиллова сухожилия [34]. В зарубежных источниках, кроме того, представлены единичные случаи двусторонней тендинопатии ягодичных сухожилий [32] и двустороннего разрыва связок подвздошно-поясничной мышцы [36]. При этом риск развития повреждений связок, согласно данным ВОЗ, оказался независимым от дозы [37].

В базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора выявлено всего 8 случаев НР со стороны скелетно-мышечной системы и связок, в том числе один случай боли в сухожилиях, закончившийся выздоровлением без последствий. Тем не менее тендинопатии крупных сухожилий на фоне приема ципрофлоксацина требуют особого контроля со стороны медицинского персонала, поскольку являются серьезными побочными реакциями, влияющими на трудоспособность и качество жизни пациентов.

В базу Росздравнадзора поступило всего 11 сообщений о гепатотоксичности ципрофлоксацина, но при этом 7 из них касались тяжелого нарушения — лекарственно-индуцированного гепатита. Ранее подобные случаи уже отмечались в литературе. Протекающее бессимптомно повышение уровня печеночных трансаминаз обнаруживалось у 2–3 % пациентов [12, 38], а в редких случаях введение ципрофлоксацина вызывало острое повреждение печени, в том числе с летальным исходом [38, 39]. Точный механизм острого гепатита, индуцированного ципрофлоксацином, в настоящее время остается неизвестным; наблюдаемый при этом некроз гепатоцитов приводит к повышению уровня ферментов печени. На основании анализа случаев острого лекарственного гепатита при приеме ципрофлоксацина исследователями был сделан вывод, что риск гепатотоксичности повышается у пожилых пациентов, особенно при одновременном приеме гепатотоксичных препаратов или алкоголя при сопутствующих патологиях печени [38], поэтому медицинскому персоналу следует с осторожностью назначать ципрофлоксацин этой категории пациентов.

В структуре спонтанных сообщений присутствовали 11 эпизодов почечных осложнений, в том

числе острой почечной недостаточности, интерстициального нефрита и токсической нефропатии. Если ранее сообщалось, что фторхинолоны могут стать причиной острой почечной недостаточности только при передозировке, то сейчас признано, что повреждение могут вызывать даже терапевтические дозы антибиотиков [40, 41]. Согласно данным ВОЗ, почечная недостаточность развивается примерно у одного из 1500 пациентов, принимавших ципрофлоксацин [42]. Проведенный в 2018 г. исследователями из Туниса анализ опубликованных в научной литературе случаев и результатов собственных клинических наблюдений подтвердил, что ципрофлоксацин может вызывать аллергический интерстициальный нефрит (реакции гиперчувствительности III типа) при пероральном приеме в дозе 200–250 мг 2 раза в день [43]. Передозировка ципрофлоксацина (от 500 до 750 мг 2 раза в день) может стать причиной острого клубочкового некроза [40, 43].

Несмотря на то, что НР со стороны почек у пациентов, получавших ципрофлоксацин, являются обратимыми и, как правило, помимо отмены препарата требуют только симптоматической терапии, они относятся к потенциально серьезным [43]. При несвоевременном выявлении причинно-следственной связи между острой почечной недостаточностью и приемом лекарственного препарата такие осложнения могут представлять угрозу для жизни.

При анализе спектра НР, представленных в спонтанных сообщениях в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, нами были выделены четыре вида реакций, не описанных в инструкции по медицинскому применению ципрофлоксацина: брадикардия (3 случая), аритмия (2 случая, не включая желудочковую), цианоз (8 случаев), повышение артериального давления (9 случаев). Все эти реакции также были отмечены в спонтанных сообщениях, поступивших в международную базу данных Vigibase: 78, 304 (не включая желудочковую аритмию), 71 и 300 случаев соответственно. Поэтому на данную информацию рекомендуется обратить внимание не только медицинским работникам, но и держателям регистрационных удостоверений на лекарственные препараты ципрофлоксацина.

Принимая во внимание высокую значимость в медицинской практике препаратов фторхинолоновой группы, связанную с широтой их антимикробного спектра, представляет интерес разработка новых лекарственных форм этих препаратов или модификация структуры активного компонента для возможного снижения количества побочных эффектов. Одним из перспективных направлений развития является получение соосажденных солей уже известных соединений с органическими кисло-

тами: адипиновой, фумаровой, малеиновой [44–47] или метансульфоновой, глюконовой, гликолевой [48]. Российским научным фондом в 2014–2016 гг. был реализован проект<sup>8</sup> по изучению физико-химических свойств и разработке технологии получения смешанных кристаллов некоторых фармацевтических субстанций, в том числе ципрофлоксацина. Хорошая растворимость вновь полученных соединений обеспечивает их достаточно высокую биодоступность, а устойчивость к высоким температурам обеспечивает стабильность препарата при хранении и снижает вероятность образования полиморфных модификаций, являющихся частой причиной небиоэквивалентности воспроизведенных препаратов [45, 47]. Другими авторами сопоставимые результаты были получены для ципрофлоксацина мезилата, ципрофлоксацина глюконата и ципрофлоксацина гликолята [48].

Ожидается, что получение и дальнейшее изучение новых солей ципрофлоксацина с возможностью направленного моделирования их липофильности и гидрофильности [46, 48], а также термической устойчивости позволит внедрить в медицинскую практику новые лекарственные формы фторхинолоновых антибиотиков, не уступающих по эффективности известным ранее препаратам и вместе с тем вызывающих меньшее количество побочных эффектов. Однако на данном этапе сведения о безопасности новых форм ципрофлоксацина еще не получены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, свидетельствует о том, что при назначении ципрофлоксацина чаще всего развивались НР со стороны кожи и подкожных тканей, общие расстройства и нарушения в месте введения, а также НР со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом более трети спонтанных сообщений (34,5 %) касались серьезных НР. В структуре спонтанных сообщений был выявлен весь спектр НР ципрофлоксацина, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата, — как частых, так и редких, потенциально опасных для жизни (синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла, анафилактический шок, псевдомембранозный колит, острый психоз, удлинение интервала QT, тендинопатия и др.). Кроме того, в сообщениях были выявлены НР, не зафиксированные в инструкции по медицинскому применению ципрофлоксацина: брадикардия, предсердная аритмия, цианоз, повышение артериального давления.

Таким образом, антибиотики фторхинолонового ряда, несмотря на доказанную эффективность и многолетний опыт клинического применения,

<sup>8</sup> <http://xn--m1afn.xn--p1ai/prjcard/?rid=14-13-00640>

продолжают оставаться лекарственными средствами, безопасность которых требует постоянного контроля со стороны регуляторных органов, производителей ЛС и держателей регистрационных удостоверений. Регуляторным органам Российской Федерации целесообразно рекомендовать держателям регистрационных удостоверений на препараты ципрофлоксацина внести в инструкцию по медицинскому применению дополнительную информацию о нежелательных реакциях, которые были зарегистрированы в постмаркетинговый период. Врачам, использующим в своей практике ципрофлоксацин, также необходимо учитывать специфические побочные реакции, связанные с применением фторхинолонов. С особой осторожностью ципрофлоксацин следует назначать пожилым людям, пациентам с заболеваниями почек, печени, а также одновременно с кортикостероидами, гепатотоксичными, удлиняющими интервал QT и противосвертывающими препаратами.

Рациональное использование препаратов этой группы, включающее назначение по установ-

ленным показаниям, ограничение назначения при неосложненных инфекциях, тщательный анализ факторов риска, контроль за состоянием пациента и, при необходимости, проведение своевременной коррекции возможных осложнений позволит повысить эффективность и безопасность лечения пациентов.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Олефир ЮВ, Верлан НВ, Романов БК, Двойникова НА, Кочкина ЕО. *Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии*. М: Фолиум; 2017. [Olefir YuV, Verlan NV, Romanov BK, Dvojnikova NA, Kochkina EO. *Problems of monitoring the safety of pharmacotherapy*. Moscow: Folium; 2017 (In Russ.)]
2. Ушкалова ЕА, Зырянов СК. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2017;19(3):208–12. [Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolone use restrictions in patients with uncomplicated infections and safety issues. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(3):208–12 (In Russ.)]
3. Кулешова СИ, Удалов ВС, Симонова ЕП, Денисова ИА, Мишкин ДВ. Совершенствование методик определения примесей в антимикробных лекарственных средствах хроматографическими методами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):262–70. [Kuleshova SI, Udalov VS, Simonova EP, Denisova IA, Mishkin DV. Improvement of tests for the control of impurities in antimicrobial medicinal products by chromatographic methods: ciprofloxacin case study. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):262–70 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224858>
4. Ilyas M, Ram Subba Reddy M, Devi U. Ciprofloxacin-induced generalised non-bullous fixed drug eruption. *BMJ Case Rep*. 2018;bcr-2018-224858. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224858>
5. Jain SP, Jain PA. Bullous fixed drug eruption to ciprofloxacin: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(4):744–5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4757.2901>
6. Mendes-Bastos P, Carvalho R, Cunha D, Cardoso J. Ciprofloxacin: an uncommon drug reaction to a commonly used drug. *Korean J Intern Med*. 2014;29(2):263–4. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.2.263>
7. Nair PA. Ciprofloxacin induced bullous fixed drug reaction: three case reports. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):269–72. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154673>
8. Beberok A, Wrześniak D, Rzepka Z, Rok J, Delijewski M, Otręba M, et al. Effect of fluoroquinolones on melanogenesis in normal human melanocytes HEMn-DP: a comparative in vitro study. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(2):169–75. <https://doi.org/10.1080/15569527.2016.1229674>
9. Foti C, Romita P, Zanframundo G, Mastrodonardo M, Angelini G, Calogiuri G, et al. Ciprofloxacin induced acute generalised exanthematous pustulosis. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(1):119–20. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.201014>
10. Alkhateeb H, Said S, Cooper CJ, Gaur S, Porres-Aguilar M. DRESS syndrome following ciprofloxacin exposure: An unusual association. *Am J Case Rep*. 2013;14:526–8. <https://doi.org/10.12659/AJCR.889703>
11. Kim GK. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture. What does the clinician need to know? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(4):49–54.
12. Вереитинова ВП, Тарасенко ОА, Грищенко ЛН. Фторхинолоны. *Провизор*. 2002;(19). [Vereitino-

- va VP, Tarasenko OA, Grishhenko LN. Fluoroquinolones. *Provizor = Pharmacist*. 2002;(19) (In Russ.)]
13. Francis JK, Higgins E. Permanent peripheral neuropathy: a case report on a rare but serious debilitating side-effect of fluoroquinolone administration. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2014;2(3):2324709614545225.  
<https://doi.org/10.1177/2324709614545225>
  14. Плоскирева АА, Горелов АВ, Голден ЛБ. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики. *РМЖ*. 2017;(19):1381–4. [Ploskireva AA, Gorelov AV, Golden LB. Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of treatment and prevention. *RMZh = RMJ*. 2017;(19):1381–4 (In Russ.)]
  15. Скороходкина ОВ, Лунцов АВ. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):60–7. [Skorokhodkina OV, Luntsov AV. Drug allergy in antibiotics using. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(3):60–7 (In Russ.)]
  16. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):560–7.  
<https://doi.org/10.1111/cea.12099>
  17. Fernández TD, Ariza A, Palomares F, Montañez MI, Salas M, Martín-Serrano A, et al. Hypersensitivity to fluoroquinolones: the expression of basophil activation markers depends on the clinical entity and the culprit fluoroquinolone. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3679.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003679>
  18. Mandell L, Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis*. 2002;13(1):54–61.
  19. Карпов ОИ. Проблема кардиотоксичности фторхинолонов в клинической практике. *Лечащий врач*. 2006;(2). [Karpov OI. The problem of cardiotoxicity of fluoroquinolones in clinical practice. *Lechashhij vrach = Attending physician*. 2006;(2) (In Russ.)]
  20. Ben-Chetrit E, Rothstein N, Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):4079.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00672-13>
  21. Ilgin S, Can OD, Atli O, Ucel UI, Sener E, Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods*. 2015;25(5):374–81.  
<https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1026008>
  22. Ranjan A, Praharaj SK. Ciprofloxacin-induced psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):E36–7.  
<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13020033>
  23. Ransing RS, Sarkar D. Ciprofloxacin induced anti-biomania. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):VL01.  
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/24215.9076>
  24. Кузьмина АВ, Титова АР, Поликарпова ТС, Асещкая ИЛ, Поливанов ВА. Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения. *Лечащий врач*. 2018;(10). [Kuzmina AV, Titova AR, Polikarpova TS, Asetskaia IL, Polivanov VA. Side effects of fluoroquinolone antibiotics: dysglycemia and psychical disorders. *Lechashhij vrach = Attending physician*. 2018;(10) (In Russ.)]
  25. Popescu C. Severe acute axonal neuropathy induced by ciprofloxacin: a case report. *Case Rep Neurol*. 2018;10(2):124–9.  
<https://doi.org/10.1159/000489303>
  26. Булка КА, Николаев АВ, Салухов ВВ, Барсуков АВ, Кицышин ВП. Нарушения ритма сердца при антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2016;(4):235–9. [Bulka KA, Nikolaev AV, Salukhov VV, Barsukov AV, Kitsyshin VP. Cardiac arrhythmias in antibacterial therapy of community-acquired pneumonia. *Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii = Vestnik of Russian Military Medical Academy*. 2016;(4):235–9 (In Russ.)]
  27. Демидова ОА, Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(3):117–25. [Demidova OA, Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM. Clinical-pharmacological aspects of the safe use of medicines, causing prolongation of QT interval. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(3):117–25 (In Russ.)]
  28. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8273.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008273>
  29. Mehrzad R, Barza M. Weighing the adverse cardiac effects of fluoroquinolones: a risk perspective. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(11):1198–206.  
<https://doi.org/10.1002/jcph.553>
  30. Heemskerck C, Woldman E, Pereboom M, Van der Hoeven R, Mantel-Teeuwisse A, Van Gemeren C, Becker ML. Ciprofloxacin does not prolong the QTc interval: a clinical study in ICU patients and review of the literature. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(1):360–4.  
<https://doi.org/10.18433/J3ZD15>
  31. Постников СС. Переносимость фторхинолонов. *Лечебное дело*. 2004;(2):31–6. [Postnikov SS. Tolerability of fluoroquinolones. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2004;(2):31–6 (In Russ.)]
  32. Shimatsu K, Subramaniam S, Sim H, Aronowitz P. Ciprofloxacin-induced tendinopathy of the gluteal tendons. *J Gen Intern Med*. 2014;29(11):1559–62.  
<https://doi.org/10.1007/s11606-014-2960-4>
  33. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon injury and fluoroquinolone use: a systematic review. *Drug Saf*. 2013;36(9):709–21.  
<https://doi.org/10.1007/s40264-013-0089-8>
  34. Juras V, Winhofer Y, Szomolanyi P, Voshenrich J, Hager B, Wolf P, et al. Multiparametric MR imaging depicts glycosaminoglycan change in the achilles tendon during ciprofloxacin administration in healthy men: initial observation. *Radiology*. 2015;275(3):763–71.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.15140484>

35. Shakibaei M, Pfister K, Schwabe R, Vormann J, Stahlmann R. Ultrastructure of Achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(2):261–6.
36. Smith N, Fackrell R, Henderson E. Ciprofloxacin-associated bilateral iliopsoas tendon rupture: a case report. *Age Ageing.* 2016;45(5):737–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw092>
37. Yildirim P. Association patterns in open data to explore ciprofloxacin adverse events. *Appl Clin Inform.* 2015;6(4):728–47. <https://doi.org/10.4338/ACI-2015-06-RA-0076>
38. Qutrio Baloch Z, Raza MA, Abbas SA, Bukhari S. Ciprofloxacin-induced hepatotoxicity in a healthy young adult. *Cureus.* 2017;9(2):e1016. <https://doi.org/10.7759/cureus.1016>
39. Unger C, Al-Jashaami LS. Ciprofloxacin exposure leading to fatal hepatotoxicity: an unusual correlation. *Am J Case Rep.* 2016;17:676–81.
40. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013;185(10):E475–E482. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121730>
41. Fuller A. Ciprofloxacin-induced renal failure. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles.* 2015;3(12):32–8.
42. Savage R. Ciprofloxacin, enalapril and acute kidney injury: strengthening of a drug interaction signal. *WHO Pharmaceuticals Newsletter.* 2018;(1):16–21.
43. Hajji M, Jebali H, Mrad A, Blél Y, Brahmi N, Kheder R, et al. Nephrotoxicity of ciprofloxacin: five cases and a review of the literature. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5:17. <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0073-4>
44. Surov AO, Manin AN, Voronin AP, Drozd KV, Simagina AA, Churakov AV, Perlovich GL. Pharmaceutical salts of ciprofloxacin with dicarboxylic acids. *Eur J Pharm Sci.* 2015;77:112–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.004>
45. Surov AO, Churakov AV, Perlovich GL. Three polymorphic forms of ciprofloxacin maleate: formation pathways, crystal structures, calculations and thermodynamic stability aspects. *Cryst Growth Des.* 2016;16(11):6556–67. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01277>
46. Blokhina SV, Sharapova AV, Ol'khovich MV, Volkova TV, Perlovich GL. Solubility, lipophilicity and membrane permeability of some fluoroquinolone antimicrobials. *Eur J Pharm Sci.* 2016;93:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.07.016>
47. Blokhina SV, Sharapova AV, Ol'khovich MV, Perlovich GL. Sublimation thermodynamics of four fluoroquinolone antimicrobial compounds. *J Chem Thermodyn.* 2017;105:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2016.10.010>
48. Florindo C, Costa A, Matos C, Nunes SL, Matias AN, Duarte CMM, et al. Novel organic salts based on fluoroquinolone drugs: synthesis, bioavailability and toxicological profiles. *Int J Pharm.* 2014;469(1):179–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.034>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Молчан Нина Валерьевна**, канд. фарм. наук. *Nina V. Molchan*, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2430-0107>

**Смирнова Юлия Анатольевна**, канд. фарм. наук. *Yulia A. Smirnova*, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8606-1810>

**Вельц Наталья Юрьевна**, канд. биол. наук, доцент. *Natalia Y. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

**Дармостукова Мария Андреевна**. *Maria A. Darmostukova*. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

**Казakov Александр Сергеевич**, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

**Поливанов Виталий Анатольевич**. *Vitaly A. Polivanov*.

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193928059>

Статья поступила 12.04.2019

После доработки 28.04.2019

Принята к печати 31.05.2019

Article was received 12 April 2019

Revised 28 April 2019

Accepted for publication 31 May 2019

## Анализ информации об осложнениях фармакотерапии и оценка возможности выявления сигнала о нежелательных реакциях при применении препаратов интерферона бета

К. Э. Затолочина<sup>1</sup>, \*И. И. Снегирева<sup>2</sup>, А. С. Казаков<sup>1,2</sup>, В. К. Лепяхин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<sup>2</sup>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.** Рассеянный склероз является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний людей трудоспособного возраста. Для предотвращения обострений и прогрессирования рассеянного склероза на протяжении последних 20 лет широко применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Статья посвящена проблемам безопасности терапии рассеянного склероза препаратами интерферона бета. **Цель работы:** анализ информации о нежелательных реакциях, развившихся на фоне применения препаратов интерферона бета, и оценка возможности выявления сигнала о редких нежелательных реакциях на основании данных спонтанной отчетности. Проведен ретроспективный анализ сообщений о нежелательных реакциях, развившихся после применения интерферона бета-1а, интерферона бета-1б. Полученные **результаты** подтверждают известные риски развития нежелательных реакций (общих расстройств и нарушений в месте введения препарата, неврологических нарушений, нарушений со стороны скелетно-мышечной системы и психики) и неэффективности данной группы препаратов. **Выводы:** выявлено недостаточное репортирование о случаях нежелательных реакций при применении препаратов интерферона бета, установлен высокий удельный вес сообщений от фармацевтических компаний. Информация о серьезных нежелательных реакциях при применении интерферона бета-1а присутствовала в 52,9 % поступивших спонтанных сообщений, при применении интерферона бета-1б — в 29,4 %. Все нежелательные реакции были предвиденными. Результаты исследования подтвердили возможность выявления сигналов, связанных с возникновением очень частых, частых, а также нечастых нежелательных реакций, таких как тромбоцитопения. **Ключевые слова:** интерферон бета; нежелательная реакция; рассеянный склероз; сигнал; тромботическая микроангиопатия

**Для цитирования:** Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Казаков АС, Лепяхин ВК. Анализ информации об осложнениях фармакотерапии и оценка возможности выявления сигнала о нежелательных реакциях при применении препаратов интерферона бета. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2019;7(2):84–92. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-84-92>  
\***Контактное лицо:** Снегирева Ирина Илларионовна; [SnegirevaII@expmed.ru](mailto:SnegirevaII@expmed.ru)

## Interferon Beta: Analysis of Information on Adverse Reactions and Evaluation of Possibility of Signal Identification

K. E. Zatolochina<sup>1</sup>, \*I. I. Snegireva<sup>2</sup>, A. S. Kazakov<sup>1,2</sup>, V. K. Lepakhin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

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

**Abstract.** Multiple sclerosis is one of the most common neurological diseases of working age population. The last 20 years widely use drugs that change the course of multiple sclerosis. The article is devoted to the problems of the safety of treatment of multiple sclerosis with interferon beta drugs. **The aim of the study** was to analyze the adverse drug reactions (ADRs) of interferon beta medicines and the assessment of the possibility of identify signals on rare adverse drug reactions based on spontaneous reporting data. A retrospective analysis of reports of ADRs that occur after the use of interferon beta-1a, interferon beta-1b was performed. **The results** confirm the known risks of developing ADRs of this group of drugs: general disorders and administration site conditions, nervous system disorders, musculoskeletal and connective tissue disorders and

psychiatric disorders. Under-reporting of ADR was identified, high level reporting rate from manufacturers was detected. A significant number of received spontaneous reports contained information about serious ADRs (52.9 % — for interferon beta-1a; 29.4 % — for interferon beta-1b). All ADRs corresponded to those specified in the instructions for medical use of drugs. The results of the study confirmed the possibility of identifying signals associated with the occurrence of very common, common, and uncommon ADRs, such as thrombocytopenia.

**Key words:** interferon beta; adverse reaction; multiple sclerosis; signal; thrombotic microangiopathy

**For citation:** Zatolochina KE, Snegireva II, Kazakov AS, Lepakhin VK. Interferon beta: analysis of information on adverse reactions and evaluation of possibility of signal identification. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):84–92. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-84-92>

\***Corresponding author:** Irina I. Snegireva; [SnegirevaII@expmed.ru](mailto:SnegirevaII@expmed.ru)

Рассеянный склероз (РС) является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний у людей трудоспособного возраста. В его основе лежат аутоиммунно-воспалительные и нейродегенеративные процессы, ведущие к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы и, как следствие, к инвалидизации и значительному снижению качества жизни больных. С целью предотвращения обострений и прогрессирования РС на протяжении последних 20 лет широко применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)<sup>1</sup>: интерферон бета-1b, интерферон бета-1a, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, натализумаб, финголимод, алемтузумаб, митоксантрон, окрелизумаб [1].

Вместе с тем терапия препаратами из группы ПИТРС сопряжена с развитием многих нежелательных реакций (НР). К наиболее частым НР препаратов из группы интерферонов относят гриппоподобный синдром и нарушения в месте введения. На фоне терапии интерферонами описаны возникновение частичной обратимой полинейропатии [2] и бессимптомное нарушение функции печени [3, 4]. Сообщалось о возможной связи интерферонотерапии с развитием лейкопении и анемии [5–10]. В то же время предположение о таком неблагоприятном эффекте, как депрессия, не нашло окончательного подтверждения [11–14]. Кроме того, как и любые терапевтические белки, все интерфероны способны стимулировать выработку нейтрализующих антител, что в итоге может приводить к снижению эффективности терапии [15]. Скорость формирования антител варьируется в зависимости от типа интерферона, режима дозирования и продолжительности лечения [16].

В 2014 году Регуляторное агентство Великобритании по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) на основании информации 13 спонтанных сообщений о тромботической микроангиопатии (ТМА), в том числе с летальным исходом, гемолитико-уремическом синдроме и тромботической тромбоцитопенической пурпуре на фоне лечения интерфероном бета опубликовало предостережение о возможной связи ТМА с интерфероном бета<sup>2</sup>. Данные клинические события были отнесены к НР и внесены в инструкции по медицинскому применению препаратов.

Вторичную ТМА на фоне терапии интерферонами относят к редким НР с частотой возникновения от 1/1000 до 1/10 000 [17–19]. При этом тромбоцитопения, которая может быть одним из клинических проявлений ТМА, относится к НР с частотой возникновения от 1/100 до 1/1000<sup>3</sup>.

Исследование случай-контроль, посвященное в том числе оценке риска развития тромбоцитопении на фоне терапии препаратами из группы ПИТРС, показало восьмикратное увеличение риска тромбоцитопении (отношение шансов 8,38; 95 % доверительный интервал 1,01–69,92) у пациентов, получавших высокие дозы интерферона бета, в сравнении с пациентами, не получавшими лечения [20]. В то же время в исследовании J.B. Segal и N.R. Powe было показано, что частота рассеянного склероза у пациентов с иммунной тромбоцитопенией примерно в 25 раз выше, чем в общей популяции [21].

Такая редкая НР на фоне интерферонотерапии, как легочная гипертензия, не имеющая окончательно установленной частоты развития, также была выявлена в постмаркетинговых исследова-

<sup>1</sup> Treatment algorithm for multiple sclerosis disease-modifying therapie. NHS England Reference: 170079ALG. 2018. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf>

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рассеянный склероз. М; 2018. <https://www.ructrims.org/edu.html>

<sup>2</sup> Interferon-beta: risk of thrombotic microangiopathy and risk of nephrotic syndrome. 2014. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/interferon-beta-risk-of-thrombotic-microangiopathy-and-risk-of-nephrotic-syndrome>

<sup>3</sup> Interferon Beta-1a. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1a.html>

Interferon Beta-1b. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1b.html>

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

ниях и внесена в инструкции по медицинскому применению препаратов<sup>4</sup>. В ретроспективном когортном исследовании по данным базы, объединяющей сведения о медицинском страховании по всем штатам, которое включило 20 113 пациентов с гепатитом С и рассеянным склерозом, получавших препараты интерферона, было установлено, что частота легочной гипертензии у изучаемых категорий больных была в несколько раз выше, чем в общем среди населения США [22].

Считается, что развитие НР в ответ на введение интерферонов, их выраженность и длительность могут зависеть как от особенностей конкретного пациента (нейрохимических, иммунологических), так и от пути введения, дозы, состава препарата (структура молекулы интерферона, вспомогательные вещества) и особенностей технологии производства. В то же время очевидно, что такие редкие НР, как ТМА и легочная гипертензия, возможно выявить только после регистрации лекарственного препарата (ЛП) при его применении в широкой практике.

Необходимо учитывать, что только непрерывное изучение профиля безопасности, в том числе ЛП длительно и широко применяемых, включая как известные, так и неизвестные аспекты, может позволить снизить риски, связанные с применением ЛП для каждого пациента в отдельности и для целевых популяций в целом.

В связи с этим целью работы стал анализ информации о НР, развившихся на фоне применения препаратов интерферона бета системного действия для лечения рассеянного склероза, и оценка возможности выявления сигнала о редких НР на основании данных спонтанной отчетности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ информации, поступившей в Федеральную базу данных спонтанных сообщений о НР за период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г. Всего поступило и проанализировано 499 первичных сообщений о НР, возникших при применении препаратов интерферона бета. Критерии включения в анализ: наличие среди подозреваемых в развитии НР лекарственных средств интерферона бета-1а, интерферона бета-1б. Из анализа исключены повторные и сообщения-дубликаты, невалидные сообщения. В ходе анализа оценивались динамика поступления сообщений о НР за указанный период, источники информации о НР. Серьезность НР определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных

средств». Степень достоверности причинно-следственной связи определялась по шкале Наранжо. НР распределялись по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®. С целью оценки возможности выявления сигнала анализировалась информация из разделов «Описание нежелательной реакции» и «Дополнительная значимая информация» карт-извещений. Оценивалось также наличие или отсутствие информации о ранних клинических признаках ТМА (тромбоцитопения, артериальная гипертензия, нарушение функции почек), результатах лабораторных исследований (тромбоцитопения, анемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, наличие шистосцитов в мазке крови).

Для всех анализируемых показателей была выполнена описательная статистика в зависимости от типа переменной. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования препаратов не указывались.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики поступления спонтанных сообщений (СС) о НР при применении интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза показал, что абсолютное число СС о НР или неэффективности интерферонов бета-1а и бета-1б, а также их удельный вес были наибольшими в 2015 г. — 103 СС (39,5 %) и 153 СС (64,3 %) соответственно. В целом отмечена отрицательная динамика поступления сообщений (табл. 1).

Больше половины сообщений поступило от фармацевтических компаний, также информация поступала от медицинских учреждений и Центров по сертификации и контролю качества лекарственных средств в субъектах России (табл. 2).

Наибольший удельный вес составили сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (определенная, вероятная, возможная): с подозреваемым препаратом интерферон бета-1а — 180 (68,9 %) СС, препаратом интерферон бета-1б — 170 (71,4 %) СС.

Сообщения о НР при применении интерферона бета-1а в 8,4 % случаев содержали информацию о пациентах старшего школьного возраста, интерферона бета-1б — только о взрослых пациентах либо возраст пациента был неизвестен (табл. 3).

<sup>4</sup> Interferon Beta-1a. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1a.html>

Interferon Beta-1b. <https://www.drugs.com/ppa/interferon-beta-1b.html>

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

**Таблица 1.** Динамика поступления спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении интерферонов бета

**Table 1.** Dynamics of spontaneous reporting of interferon beta adverse drug reactions

Год	Количество спонтанных сообщений в год (доля, %)	
	Интерферон бета-1а	Интерферон бета-1b
2015	103 (39,5)	153 (64,3)
2016	82 (31,4)	43 (18,1)
2017	76 (29,1)	42 (17,6)
Всего	261 (100)	238 (100)

**Таблица 2.** Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении интерферонов бета по типу отправителя

**Table 2.** The distribution of spontaneous reporting of interferon beta adverse drug reactions by reporter type

Препарат	Фармацевтическая компания	Медицинское учреждение	Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств
	Количество спонтанных сообщений (доля, %)		
Интерферон бета-1а	131 (50,2)	36 (13,8)	48 (18,4)
Интерферон бета-1b	148 (62,2)	55 (23,1)	5 (2,1)

**Таблица 3.** Распределение пациентов, получавших препараты интерферона, по возрастным группам

**Table 3.** The age distribution in interferon beta-treated patients

Возрастная группа	Количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (доля, %)	
	Интерферон бета-1а	Интерферон бета-1b
Старший школьный возраст	22 (8,4)	0
Взрослые	172 (65,9)	232 (97,5)
Неизвестно	67 (25,7)	6 (2,5)
Всего	261 (100)	238 (100)

Анализ по степени серьезности показал, что больше половины поступивших сообщений о НР при применении интерферона бета-1а (52,9 % — 139 СС) и около трети сообщений о НР при применении интерферона бета-1b (29,4 % — 64 СС) касались серьезных НР. Из них наибольший удельный вес пришелся на случаи о клинически значимом событии (интерферон бета-1а — 43,3 %, интерферон бета-1b — 19,7 %).

Анализ клинической картины НР показал, что всего было зарегистрировано 707 НР при применении препаратов интерферона бета, наибольший удельный вес пришелся на общие расстройства и нарушения в месте введения препарата: интерферон бета-1а — 45,7 %, интерферон бета-1b — 53,4 % (табл. 4). Также значительную часть составили случаи неврологических нарушений (интерферон бета-1а — 10,8 %, интерферон бета-1b — 11,0 %), НР со стороны скелетно-мышечной системы (интерферон бета-1а — 7,3 %, интерферон бета-1b — 10,4 %) и случаи нарушений психики (интерферон бета-1а — 4,3 %, интерферон бета-1b — 3,5 %).

Достоверные отличия удельного веса данных о НР при применении интерферонов бета-1а и бета-1b были выявлены в группах общих расстройств и нарушений в месте введения ЛП, нарушений со стороны крови и лимфатической системы, неэффективности препарата и прогрессирования симптомов основного заболевания (табл. 4).

**Интерферон бета-1а.** Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата клинически проявлялись гриппоподобным синдромом (22,4 % от общего количества НР — 83 НР), повышением температуры тела (8,1 % — 30 НР) и такими местными реакциями, как боль (4,2 % — 16 НР), уплотнение (6,2 % — 23 НР), покраснение (2,7 % — 10 НР) и зуд (1,9 % — 7 НР) в месте инъекции.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани были представлены миастенией (4,1 % от общего количества НР — 15 НР), миалгией (1,4 % — 5 НР), болью в конечностях (1,1 % — 4 НР) и мышечной скованностью (0,8 % — 3 НР).

**Таблица 4.** Распределение нежелательных реакций при применении интерферонов бета по системно-органным классам

**Table 4.** Distribution of adverse drug reactions for interferon beta to system organ classes

Вид нарушения	Количество нежелательных реакций от их общего количества на препарат (доля, %)	
	Интерферон бета-1а	Интерферон бета-1б
Общие расстройства и нарушения в месте введения	169 (45,7)*	180 (53,4)*
Неврологические нарушения	40 (10,8)**	37 (11,0)**
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	27 (7,3)**	35 (10,4)**
Нарушения психики	16 (4,3)**	12 (3,5)**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	8 (2,2)**	14 (4,1)**
Нарушения показателей лабораторных и инструментальных исследований	11 (2,9)**	8 (2,4)**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	10 (2,7)**	11 (3,3)**
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	6 (1,6)**	5 (1,5)**
Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности)	8 (2,2)**	4 (1,2)**
Нарушения со стороны органа зрения	5 (1,4)**	3 (0,9)**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	4 (1,1)**	3 (0,9)**
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	2 (0,5)**	3 (0,9)**
Нарушения со стороны органов дыхания	2 (0,5)**	6 (1,8)**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2 (0,5)*	9 (2,6)*
Неэффективность лекарственного препарата	31 (8,5)*	5 (1,5)*
Прогрессирование симптомов основного заболевания	29 (7,8)*	2 (0,6)*
Всего	370 (100)	337 (100)

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p \geq 0,05$  при сравнении удельного веса данных о нежелательных реакциях при применении интерферона бета-1а с удельным весом данных о нежелательных реакциях при применении интерферона бета-1б.

Неврологические нарушения включали головную боль (6,2 % от общего количества НР — 23 НР), головокружение (1,4 % — 5 НР), судороги (0,8 % — 3 НР).

К нарушениям психики были отнесены 11 случаев депрессии (2,9 % от общего количества НР) и 5 случаев расстройства сна (1,4 % от общего количества НР).

В 8,5 % от общего количества НР (31 НР) сообщалось о неэффективности препарата, а 7,8 % от общего количества НР (29 НР) в качестве НР было указано прогрессирование симптомов основного заболевания.

**Интерферон бета-1б.** Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата клинически проявлялись гриппоподобным синдромом (8,4 % от общего количества НР — 24 НР), повышением температуры тела (19,9 % — 67 НР) и следующими реакциями в месте введения: уплотнение (10,4 % — 35 НР), боль (2,4 % — 8 НР), покраснение (6,2 % — 21 НР).

Неврологические нарушения включали головную боль (4,8 % от общего количества НР — 16 НР), головокружение (3,6 % — 12 НР), судороги (2,1 % — 7 НР).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани были представлены артралгией (2,7 % от общего количества НР — 9 НР), миалгией (4,5 % — 16 НР) и слабостью в конечностях (2,7 % — 9 НР).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью — 3,3 % (11 НР).

К нарушениям психики отнесены 6 случаев депрессии (1,8 %) и 6 случаев расстройства сна (1,8 %).

Неэффективность препарата была описана в 1,5 % от общего числа НР (5 НР), в 0,6 % (2 НР) указывалось на прогрессирование симптомов основного заболевания.

При оценке информации с целью возможности выявления сигнала о редких НР было установлено, что сведения о ТМА с точной формулировкой

в описании НР («тромботическая микроангиопатия») в сообщениях отсутствовали.

Однако информация о развитии тромбоцитопении, в том числе в сочетании с анемией, при применении интерферона бета-1b содержалась в 4 сообщениях (1,2 % от числа НР, 1,7 % от числа СС), интерферона бета-1a — в одном сообщении (0,3 % от числа НР, 0,4 % от числа СС). Также в одном случае на фоне применения интерферона бета-1b сообщалось о развитии тромбоза (0,3 % от числа НР, 0,4 % от числа СС). Все данные о тромбоцитопении и тромбозе при применении интерферона бета-1b поступили от пациентов. Краткое описание этих случаев представлено ниже.

1. У пациентки (возраст не указан) на фоне терапии рассеянного склероза интерфероном бета-1b наблюдалось (около года) снижение уровня гемоглобина (до 67 г/л), лейкоцитов и тромбоцитов. Препарат интерферон бета-1b был отменен. После отмены препарата отмечено улучшение состояния (по данным клинического анализа крови гемоглобин 102 г/л).

2. У пациентки (возраст не указан) на фоне терапии рассеянного склероза интерфероном бета-1b (длительность терапии — 4,5 года до описанного эпизода) наблюдалось повышение температуры тела до 38,5 °С. По результатам клинического анализа крови выявлены анемия (гемоглобин 81 г/л), тромбоцитопения ( $160 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лейкопения ( $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Лечащим врачом разовая доза ЛП снижена до 4 000 000 МЕ сроком на 1 месяц, назначена дополнительная фармакотерапия, диета. Состояние больной после предпринятых мер без изменений.

3. У пациента 31 года на фоне терапии интерфероном бета-1b отмечалось повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение гемоглобина и тромбоцитов (значения не указаны). Дополнительная информация отсутствует.

4. У пациентки 38 лет на фоне терапии интерфероном бета-1b (длительность терапии 4 года) отмечались тромбоцитопения и лейкопения (значения не указаны). Терапия отменена на 2 месяца. Состояние больной после предпринятых мер без изменений.

5. У пациентки (возраст не указан) на фоне терапии интерфероном бета-1b появилась отечность правой ноги, окраска кожи двух пальцев приобрела синюшный оттенок. Диагностирован тромбоз, пациентка госпитализирована в хирургическое отделение. Состояние больной после предпринятых мер без изменений, дополнительная информация в сообщении отсутствует.

6. У пациентки 12 лет на фоне терапии рассеянного склероза интерфероном бета-1a отмечено развитие тромбоцитопении, болезненности и инфильтрата в месте введения. Дополнительная информация в сообщении отсутствует.

Информация о развитии легочной гипертензии с точной формулировкой в описании НР («легочная гипертензия») в сообщениях отсутствовала.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За исследуемый период в российскую базу данных поступило значительное количество сведений, связанных с безопасностью препаратов интерферона, применяемых в терапии рассеянного склероза, что позволяет при необходимости вырабатывать своевременные административные меры, направленные на повышение эффективности и безопасности препарата.

К сожалению, нам не удалось найти достоверных сведений об уровне потребления препаратов интерферона бета в России. Вместе с тем очевидно, что с учетом эпидемиологии заболевания (в России от 20 до 60 случаев на 100 тысяч человек) и использования препаратов интерферона для первичной терапии («первая линия» ПИТРС) полученные цифры не отражают истинное количество НР, возникающих на фоне интерферонотерапии<sup>5</sup>.

Также необходимо отметить, что направление в регуляторные органы сведений только о серьезных и тяжелых НР (интерферон бета-1a — 52,9 %, интерферон бета-1b — 29,4 %) в рамках срочного репортирования приводит в последующем к значительным трудностям в оценке возможного сигнала, связанного с увеличением частоты несерьезных НР для конкретного препарата.

Проблема недостаточного репортирования о НР, развивающихся на фоне интерферонотерапии, является очень важной, поскольку препараты интерферонов бета-1a и бета-1b, применяемые для терапии рассеянного склероза, входят в перечень лекарственных средств, закупаемых за счет федерального бюджета в рамках государственной программы «7 нозологий». Данный перечень формируется на основании международного непатентованного наименования (МНН) препарата. При этом возможна замена ЛП различных производителей в рамках одного МНН в разные годы, что, в свою очередь, является дополнительным фактором риска развития НР и неэффективности [23].

Известно, что замены биопрепаратов, в том числе интерферонов бета, в рамках одного МНН требуют особых подходов, что показано рядом исследований<sup>6</sup> [24–26]. Подтверждение биоана-

<sup>5</sup> Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation; 2013. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>

<sup>6</sup> What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Process on corporate responsibility in the field of pharmaceuticals access to medicines in Europe. A Consensus Information Document. European Commission; 2013. [http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf)

логичности препаратов во многих случаях лишь условно позволяет признать их сопоставимость. Данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности биоаналогового ЛП и референтного ЛП требуют дополнительного подтверждения пострегистрационными данными, а также результатами программы фармаконадзора<sup>7</sup>.

Полученные результаты анализа спектра НР показали, что качественно НР соответствовали указанным в инструкциях по медицинскому применению препаратов и относились к предвиденным. Наиболее высокий удельный вес имели такие НР, как гриппоподобный синдром, повышение температуры тела и нарушения в месте введения ЛП.

Высокий удельный вес случаев неэффективности препаратов, а также прогрессирования симптомов основного заболевания, в особенности на фоне терапии интерфероном бета-1а (8,5 и 7,8 % соответственно), могут быть ассоциированы с проявлениями иммуногенности (с образованием нейтрализующих антител). Данные случаи требуют более детального разбора и дальнейшего наблюдения.

Результаты исследования подтвердили возможность выявления сигналов, связанных с возникновением очень частых (развивающихся у 10 % пациентов и более), частых (возникающих у 1–10 % пациентов), а также нечастых (возникающих у 0,1–1 % пациентов) НР, таких как тромбоцитопения. Редкие НР (возникающие у 0,01–0,1 % пациентов) оказались более сложными для идентификации. Однозначно констатировать выявление случаев ТМА оказалось затруднительным, что связано в первую очередь с неполнотой информации в сообщениях и источником сведений (пациенты). К обязательным компонентам ТМА относят микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острое поражение почек (изолированное или в сочетании с поражением других органов и систем)<sup>8</sup>. Таким образом, как минимум в трех приведенных случаях (случаи 1, 2 и 3), сочетающих тромбоцитопению и ане-

мию в описании НР, возникает настороженность в отношении возможных проявлений ТМА, однако без дополнительных данных однозначно подтвердить или опровергнуть это не представляется возможным. Неспецифичность клинической картины легочной гипертензии не позволила идентифицировать данную НР ни в одном сообщении.

Результаты исследования отражают профиль безопасности препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза и подтверждают известные риски развития НР и неэффективности данной группы препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют констатировать недостаточное репортирование о случаях НР и неэффективности при применении препаратов интерферона бета. Выявлен высокий удельный вес сообщений от фармацевтических компаний. Установлен значительный удельный вес серьезных НР. Среди НР преобладали общие расстройства (гриппоподобный синдром, повышение температуры тела) и нарушения в месте введения препарата (уплотнение, боль, покраснение и зуд), а также неврологические нарушения, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и нарушения психики. На основании полученных результатов подтверждена возможность выявления сигналов, связанных с возникновением очень частых, частых, а также нечастых НР при применении препаратов интерферона бета, таких как тромбоцитопения. Редкие НР оказались более сложными для идентификации.

**Благодарности.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777–88. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005347>
2. Ekstein D, Linetsky E, Abramsky O, Karussis D. Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(3):456–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171858.82527.4c>
3. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology*.

<sup>7</sup> Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. EMA; 2013. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-interferon-beta\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-interferon-beta_en.pdf)

<sup>8</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Научное общество нефрологов России; 2014. Нефрология и диализ. 2015;17(3):242–64. <http://www.nephro.ru/content/files/aGUS.pdf>

- 2004;62(4):628–31.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.62.4.628>
4. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micallef A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon- $\beta$ -1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf.* 2003;26(11):815–27.  
<https://doi.org/10.2165/00002018-200326110-00006>
  5. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology.* 1995;45(7):1277–85.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1277>
  6. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996;39(3):285–94.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410390304>
  7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352(9139):1498–504.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03334-0)
  8. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon- $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon- $\beta$ -1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56(12):1628–36.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1628>
  9. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(7):1242–49.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d>
  10. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:898–904.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431301>
  11. Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(2):175–81.  
<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1144oa>
  12. Alba Palé L, León Caballero J, Samsó Buxareu B, Salgado Serrano P, Pérez Solà V. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon $\beta$  treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:138–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.008>
  13. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs.* 2018;32(2):117–33.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
  14. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther.* 2010;32(11):1871–88.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.10.006>
  15. Bertolotto A, Gilli F, Sala A, Capobianco M, Malucchi S, Milano E, et al. Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon  $\beta$  bioavailability in MS patients. *Neurology.* 2003;60(4):634–9.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046662.03894.C5>
  16. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Danish Multiple Sclerosis Study Group. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology.* 2005;65(1):33–9.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000166049.51502.6A>
  17. Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, Weller B, Bellamy C, Overell J, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1270–1.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1316118>
  18. Olea T, Díaz-Mancebo R, Picazo ML, Martínez-Ara J, Robles A, Selgas R. Thrombotic microangiopathy associated with use of interferon-beta. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5:97–100.  
<https://doi.org/10.2147/IJNRD.S30194>
  19. Kavanagh D, McGlasson S, Jury A, Williams J, Scolding N, Bellamy C, et al. Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature. *Blood.* 2016;128(24):2824–33.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-715987>
  20. Koudriavtseva T, Plantone D, Renna R, Mandoj C, Giannarelli D, Mainero C. Interferon- $\beta$  therapy and risk of thrombocytopenia in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2015;36(12):2263–8.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-015-2348-1>
  21. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2377–83.  
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x>
  22. Papani R, Duarte AG, Lin YL, Kuo YF, Sharma G. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. *Multidiscip Respir Med.* 2017;12:1.  
<https://doi.org/10.1186/s40248-016-0082-z>
  23. Снегирева ИИ, Пастернак ЕЮ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Поливанов ВА. Проблема взаимозаменяемости интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2017;5(4):161–9. [Snegireva II, Pasternak EYu, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Polivanov VA. Problems of interchangeability of systemic interferons for treatment of multiple sclerosis. Safety and risk of pharmacotherapy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2017;5(4):161–9 (In Russ.)]
  24. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биоло-

- гических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биоподобных препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(2):78–89. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. The safety of biological preparations. Part 2. Safety issues of biosimilars. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* = *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(2):78–89 (In Russ.)]
25. Хабиров ФА, Бабичева НН, Хайбуллин ТИ, Авдьянова ЛА, Гранатов ЕВ, Ахмедова ГМ. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(9):113–22. [Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, Averyanova LA, Granatov EV, Akhmedova GM. Biosimilar of interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis and the own experience in the use of ronbetal. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2012;112(9):113–22 (In Russ.)]
26. Tóthfalusi L, Endrényi L, Chow SC. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur J Health Econ*. 2014;15(Suppl 1):5–11. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0589-1>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Затолочина Карина Эдуардовна**, канд. мед. наук. *Karina E. Zatolochina*, Cand. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0925-0623>

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

**Казakov Александр Сергеевич**, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

**Лепакхин Владимир Константинович**, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Vladimir K. Lepakhin*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

*Статья поступила 06.03.2019*  
*После доработки 03.04.2019*  
*Принята к печати 31.05.2019*

*Article was received 6 March 2019*  
*Revised 3 April 2019*  
*Accepted for publication 31 May 2019*

## Метаанализ безопасности использования отечественных биоаналогов интерферона бета-1b при лечении рассеянного склероза

Д. О. Гудз<sup>1</sup>, А. Е. Краснов<sup>1</sup>, Р. Н. Мамлеев<sup>1</sup>, Р. К. Кагиров<sup>1</sup>, \*М. Л. Максимов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бултерова, д. 49, Казань, 420012, Республика Татарстан

<sup>2</sup>Казанская 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, Казань, 420012, Республика Татарстан

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

**Резюме.** Лечение рассеянного склероза зарубежными препаратами интерферона бета-1b является дорогостоящим, поэтому ведется разработка отечественных биоаналогов, которые при меньшей стоимости не должны уступать по эффекту и безопасности оригинальным (в т. ч. референтным) препаратам. **Цель работы:** сравнительный анализ безопасности зарубежных препаратов интерферона бета-1b (Бетаферон и Экставия) и российских биоаналогов (Ронбетал<sup>®</sup>, Инфибета<sup>®</sup>), применяемых в терапии рассеянного склероза, для обеспечения возможности импортозамещения. В метаанализ было включено три исследования, охватывающих в общей сложности 778 человек, средний возраст которых  $35,92 \pm 9,57$  года. Основными критериями включения пациентов в исследование были достоверный диагноз ремиттирующего или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза с обострениями, балл по шкале EDSS не более 5,5. Исследуемые были разделены на 2 группы: первая группа получала терапию отечественным аналогом интерферона бета-1b (Ронбетал<sup>®</sup>, Инфибета<sup>®</sup>), вторая — препаратом зарубежного производства (Бетаферон, Экставия) в терапевтических дозах. Длительность терапии составляла не менее 6 недель. **Результаты:** показано, что различие частоты возникновения нарушений в месте введения препарата в виде гиперемии у пациентов, получавших российские и зарубежные аналоги интерферона бета-1b, незначительное, относительный риск составляет 1,243 ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых различий в частоте гриппоподобного синдрома также не выявлено: относительный риск равен 1,459 ( $p > 0,05$ ). **Выводы.** Настоящее исследование позволило увеличить доказательную базу безопасности применения отечественных биоаналогов интерферонов бета-1b. Проведенный метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы в частоте возникновения таких побочных эффектов, как гиперемия в месте введения препарата и гриппоподобный синдром, при применении отечественных биоаналогов интерферонов бета-1b по сравнению с зарубежными препаратами. **Ключевые слова:** интерферон бета-1b; метаанализ; рассеянный склероз; терапевтическая эквивалентность; биоаналог; нежелательные реакции

**Для цитирования:** Гудз ДО, Краснов АЕ, Мамлеев РН, Кагиров РК, Максимов МЛ. Метаанализ безопасности использования отечественных биоаналогов интерферона бета-1b при лечении рассеянного склероза. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):93–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-93-98>

\***Контактное лицо:** Максимов Максим Леонидович; [maksim\\_maksimov@mail.ru](mailto:maksim_maksimov@mail.ru)

## Safety of Use of Russian Biosimilars of Interferon Beta-1b in the Treatment of Multiple Sclerosis: a Meta-analysis of Original Studies

D. O. Gudz<sup>1</sup>, A. E. Krasnov<sup>1</sup>, R. N. Mamleev<sup>1</sup>, R. K. Kagirov<sup>1</sup>, \*M. L. Maximov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University,  
49 Butlerova St., Kazan 420012, Russian Federation

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
11 Mushtari St., Kazan 420012, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University,  
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

**Abstract.** Presently, an active search for modern drugs for the treatment of multiple sclerosis is ongoing. Since the treatment with original drugs is expensive, therefore, the development of local biosimilars is underway, which at a lower cost should be effective and safe as original ones. **The aim of the study** is to compare the safety of foreign preparations of interferon beta-1b (Betaferon and Ekstavia) with Russian biosimilars (Ronbetal<sup>®</sup>, Infibeta<sup>®</sup>) in the treatment of multiple sclerosis to ensure the possibility of import substitution. In the present study the safety of domestic interferon beta-1b biosimilars in the treatment of multiple sclerosis was studied using a meta-analysis method. There were 3 studies included in the meta-analysis. A total of 778 people participated in the study. The average age of the subjects was  $35.92 \pm 9.57$  years. The main inclusion criteria were a reliable diagnosis of remittent or secondary progressive multiple sclerosis with exacerbations, an EDSS score less than 5.5. The subjects were divided into 2 groups: the first group received therapy with the Russian biosimilars of interferon beta-1b (Ronbetal<sup>®</sup>, Infibeta<sup>®</sup>), the second — the foreign ones (Betaferon, Extavia) in therapeutic doses. The duration of therapy was at least 6 weeks. **Results.** A meta-analysis of three studies showed the following data: the difference in the frequency of local complications such as hyperemia in patients who received Russian and foreign interferon beta-1b analogues statistically insignificant, the relative risk is 1.243 ( $p > 0.05$ ). No statistically significant differences in the frequency of influenza-like syndrome were also detected: the relative risk is 1.459 ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** This study has increased the power of the evidence base in the application of Russian biosimilars. The conducted meta-analysis showed the absence of a statistically significant difference in the incidence of such side effects as the injection site hyperemia and the influenza-like syndrome in domestic biosimilars of interferon beta-1b compared with foreign ones.  
**Key words:** interferon beta-1b; meta-analysis; multiple sclerosis; therapeutic equivalence; biosimilars; adverse drug reactions

**For citation:** Gudz DO, Krasnov AE, Mamleev RN, Kagirov RK, Maximov ML. Safety of use of Russian biosimilars of interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of original studies. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):93–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-93-98>  
**\*Corresponding author:** Maxim L. Maximov; maksim\_maksimov@mail.ru

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся множественными диссеминированными очагами воспаления с формированием демиелинизации и вторичной диффузной дегенерации. Проблема лечения рассеянного склероза является как никогда актуальной в настоящее время. Согласно данным MSIF (Multiple Sclerosis International Federation, Международная федерация рассеянного склероза), в 2008 г. в мире было зарегистрировано 2,1 млн пациентов с РС. В 2013 г. этот показатель составлял уже около 2,3 млн [1], из них 150 тысяч больных — в России<sup>1</sup>.

В лечении данного заболевания активную роль играют препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, к которым относятся интерфероны бета-1а, бета-1b. Ранее была доказана эффективность препаратов интерферона бета-1b у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС [2]. Лечение РС является дорогостоящим и требует больших затрат государственных бюджетных средств. В связи с этим в настоящее время активно ведется поиск эффективных и безопасных отечественных биоаналогов препаратов интерферона бета-1b.

**Цель работы** — сравнительный анализ безопасности зарубежных препаратов интерферона бета-1b (Бетаферон и Экставиа) и российских биоаналогов (Ронбетал<sup>®</sup>, Инфибета<sup>®</sup>), применяемых

в терапии рассеянного склероза, для обеспечения возможности импортозамещения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для включения исследований в метаанализ проведен поиск научных статей, опубликованных не ранее 2010 г., в базах данных eLibrary, PubMed, MEDLINE<sup>®</sup> по следующим ключевым словам: «терапевтическая эквивалентность», «воспроизведенное лекарственное средство», «биоаналог», «рассеянный склероз», «интерферон бета-1b». Также были проанализированы ссылки на источники литературы в найденных статьях, изучены клинические рекомендации по диагностике и лечению рассеянного склероза. Для проведения метаанализа были использованы классические методы [3].

В метаанализ были включены три исследования [4–6]: два контролируемых рандомизированных многоцентровых исследования, проводимых в параллельных группах [4, 6] и одно исследование [5] — обсервационное, охватывающих в общей сложности 778 человек. Средний возраст исследуемых составил  $35,92 \pm 9,57$  года. Основные критерии включения пациентов в исследования: достоверный диагноз ремиттирующего или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза с обострениями, согласно критериям Макдональда от 2005 г.; балл по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации) не более 5,5 (не более 6,0

<sup>1</sup> Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с рассеянным склерозом. Союз педиатров России; 2015.

в [5] исследовании). Средняя продолжительность заболевания на момент осмотра составляла  $105,02 \pm 63,15$  месяцев. Исследуемые были разделены на 2 группы: первая группа получала терапию отечественным аналогом интерферона бета-1b (в [4] и [5] исследованиях — Ронбетал<sup>®</sup>; в [6] исследовании — Инфибета<sup>®</sup>), вторая — зарубежный препарат (в [4] и [5] исследованиях — Бетаферон; в [6] исследовании — Экставиа) в терапевтических дозах. Длительность терапии составляла не менее 6 недель.

Метаанализ проводили по следующим параметрам: частота возникновения нарушений в месте введения препарата (гиперемия) и гриппоподобного синдрома. В статьях данные были представлены в виде дихотомических исходов (наличие или отсутствие осложнений), выраженных в процентном виде. Рассчитывали показатель относительного риска (ОР) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Показатели относительного риска рассчитывали по формуле:

$$OP = (a/(a+b)) / (c/(c+d)), \quad (1)$$

где: *a* — число пациентов с возникшим осложнением в группе, где применялся российский препарат интерферона бета-1b, *b* — число пациентов без возникших осложнений в группе, где применялся российский препарат интерферона бета-1b, *c* — число пациентов с возникшим осложнением в группе, где применялся зарубежный препарат интерферона бета-1b, *d* — число пациентов без возникших осложнений в группе, где применялся зарубежный препарат интерферона бета-1b.

95 % доверительный интервал рассчитывали следующим образом:

$$\text{верхняя граница 95 \% ДИ} = \exp(\ln(OP) + 1,96 \times SE\{\ln(OP)\}), \quad (2)$$

$$\text{нижняя граница 95 \% ДИ} = \exp(\ln(OP) - 1,96 \times SE\{\ln(OP)\}), \quad (3)$$

где *SE* — стандартная ошибка среднего.

Стандартную ошибку среднего в данном случае находили по формуле:

$$SE\{\ln(OP)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}}. \quad (4)$$

Для упрощения расчетов использовали онлайн-калькуляторы<sup>2</sup>. Статистический анализ проводили с помощью программы Excel из пакета MS Office 2003. Достоверность различий оценивали на основании точного критерия Фишера<sup>3</sup>. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе исследования [4] при использовании препарата Ронбетал<sup>®</sup> у 62,7 и 31,4 % пациентов возникали такие нежелательные реакции, как гиперемия и гриппоподобный синдром соответственно. В результате применения препарата Бетаферон у 81,8 % пациентов отмечалась гиперемия, у 9,1 % — гриппоподобный синдром. ОР гиперемии составил 0,781 (95 % ДИ 0,539–1,132), однако различия оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ), поэтому сравнить частоту развития данного осложнения в подгруппе пациентов, получавших Ронбетал<sup>®</sup>, по сравнению с подгруппой препарата Бетаферон было невозможно. ОР гриппоподобного синдрома составил 0,336 (95 % ДИ 0,198–0,569) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о достоверно более низкой частоте развития осложнения в виде гриппоподобного синдрома у пациентов, использовавших Ронбетал<sup>®</sup>, чем при применении препарата Бетаферон.

В группе исследования [5] отмечалось несколько иное соотношение побочных эффектов. Среди пациентов, получавших Ронбетал<sup>®</sup>, у 66,8 и 89,6 % пациентов возникли гиперемия и гриппоподобный синдром соответственно. При лечении препаратом Бетаферон наблюдалось меньшее число побочных эффектов: у 59,7 % пациентов была отмечена гиперемия, у 50,9 % — гриппоподобный синдром. ОР гиперемии составил 1,399 (95 % ДИ 1,194–1,640), но различия были недостоверными ( $p > 0,05$ ). ОР гриппоподобного синдрома составил 1,760 (95 % ДИ 1,561–1,985) — достоверно более высокая частота развития гриппоподобного синдрома у пациентов, получавших Ронбетал<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ), чем у получавших Бетаферон.

При анализе исследования [6] установлено, что при терапии препаратом Инфибета<sup>®</sup> у 52 % пациентов наблюдалась гиперемия, а у 64 % пациентов был отмечен гриппоподобный синдром. При использовании препарата Экставиа данные показатели составили 40 и 60 % соответственно. ОР гиперемии составил 1,300 (95 % ДИ 0,958–1,764), однако различия были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Таим образом, оценить частоту развития данного осложнения в подгруппе пациентов, получавших Инфибета<sup>®</sup>, по сравнению с подгруппой получавших Экставиа невозможно. ОР гриппоподобного синдрома составил 1,067 (95 % ДИ 0,858–1,326), ( $p > 0,05$ ), следовательно, в подгруппе Инфибета<sup>®</sup> по сравнению с подгруппой Экставиа невозможно оценить частоту развития данного осложнения.

Результаты, полученные в ходе исследований, отражены в таблице 1.

<sup>2</sup> MedCalc — easy-to-use statistical software; 2019. Available from: <https://www.medcalc.org/>

<sup>3</sup> Царик ГН, Ивойлов ВМ, Полянская ИА, Цитко ЕА, Алешина АА, Ткачева ЕС и др. Информатика и медицинская статистика. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

**Таблица 1.** Общая характеристика исследований, включенных в метаанализ

**Table 1.** General characteristics of studies included in meta-analysis

Данные исследования	Ронбетал® [4]	Бетаферон [4]	Ронбетал® [5]	Бетаферон [5]	Инфибета® [6]	Экставиа [6]
Количество пациентов, чел.	36	11	316	285	100	30
Баллы по шкале EDSS на 1 месяц терапии	2,0	3	–	–	2,5	2,47
Баллы по шкале EDSS на 9 месяц терапии	2,0	2,5	4	3,5	2,48	2,17
Нарушения в месте введения, %	62,7	81,8	66,8	59,7	52	40
Гриппоподобный синдром, %	31,4	90,9	89,6	50,9	64	60
Количество очагов на МРТ на 1 месяц терапии, ед.	60,0	65	–	–	119,64	136,30
Количество очагов МРТ на 9 месяц терапии, ед.	40,0	75	–	–	122,27	140,01
Объем очагов на МРТ на 1 месяц терапии, см <sup>3</sup>	13,99	29,37	–	–	40,93	39,22
Объем очагов на МРТ на 9 месяц терапии, см <sup>3</sup>	13,7	20,93	–	–	41,53	39,10

*Примечание.* «–» означает отсутствие данных.

Шкала EDSS — Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации больных рассеянным склерозом; МРТ — магнитно-резонансная томография.

**Таблица 2.** Частота развития гиперемии при использовании отечественного препарата интерферона бета-1b

**Table 2.** The incidence of hyperemia during of use of the domestic analogue of interferon beta-1b

Исследование	Относительный риск	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
Исследование [4]	0,781	0,539	1,132	>0,05
Исследование [5]	1,399	1,194	1,64	>0,05
Исследование [6]	1,3	0,958	1,764	>0,05
Сумма	1,243	1,094	1,412	>0,05

**Таблица 3.** Частота развития гриппоподобного синдрома при использовании отечественного препарата интерферона бета-1b

**Table 3.** The incidence of influenza-like syndrome during of use of the domestic analogue of interferon beta-1b

Исследование	Относительный риск	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
Исследование [4]	0,336	0,198	0,569	<0,05
Исследование [5]	1,76	1,561	1,985	<0,05
Исследование [6]	1,067	0,858	1,326	>0,05
Сумма	1,459	1,317	1,615	>0,05

При метаанализе трех исследований были получены следующие данные: различия частоты возникновения нарушений в месте введения в виде гиперемии у пациентов, получавших российские и зарубежные препараты интерферона бета-1b, были незначительны, ОР составил 1,243 (95 % ДИ 1,094–1,412), ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Статистически значимых различий в частоте развития гриппоподобного синдрома также не выявлено: ОР составил 1,459 ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

При сравнении эффективности зарубежных препаратов интерферона бета-1b и отечественных биоаналогов в исследовании [4] у пациентов, получавших Бетаферон, отмечалось улучшение показателя по шкале EDSS с 3,0 до 2,5 через 9 месяцев от начала терапии. Среди пациентов, получавших Ронбетал®, показатель по шкале EDSS не изменился. Группа исследователей [6] отмечала уменьшение показателя по шкале EDSS при применении препарата Экставиа (с 2,47 до 2,17).

Среди пациентов, получавших Инфибета<sup>®</sup>, показатель по шкале EDSS практически не менялся.

Одним из признаков эффективности препаратов является динамика количества и объема очагов РС на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с 1 по 9 месяцы проводимой терапии. Дельта количества очагов РС по данным МРТ (разность между количеством очагов до начала терапии и количеством очагов через 9 месяцев от начала терапии) при применении препарата Ронбетал<sup>®</sup> оказалась выше по сравнению с препаратом Бетаферон: по результатам исследования [4] она составила 20,0 и –10,0 соответственно; по результатам исследования [6] она составила –2,63 и –4,29 соответственно.

Дельта объема очагов РС по данным МРТ (разность между объемом очагов до начала терапии и объемом очагов через 9 месяцев от начала терапии) при использовании отечественных биоаналогов интерферона бета-1b оказалась ниже, чем у зарубежных препаратов. Результаты исследования [4] свидетельствовали о явном преимуществе применения препарата Бетаферон по сравнению с препаратом Ронбетал<sup>®</sup> (дельта объема очагов РС составила 8,44 и 0,29 соответственно); результаты исследования [6] показали, что зарубежный препарат Экставия более эффективен, чем отечественный препарат Инфибета<sup>®</sup> (дельта объема очагов РС составила 0,12 и 0,6 соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении метаанализа наибольшую сложность вызывает поиск информации о научных исследованиях, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины. Вместе с тем, уже на этапе отбора таких публикаций постоянно возникает проблема унификации и возможности сравнения результатов. Исследование [4] формально было выполнено на высоком уровне, однако из-за маленькой выборки резко возрастает вероятность ошибки, что было отмечено при сравнении исследований. Исследование [5] отличалось самой большой выборкой, однако не являлось рандомизированным; кроме того, в работе не была выполнена адекватная оценка результатов проведенного лечения (баллы по шкале EDSS, динамика очагов РС по данным МРТ). В исследованиях [4] и [5] было проведено сравнение результатов применения зарубежного препарата Бетаферон и российского биоаналога Инфибета<sup>®</sup>. В исследовании [6] проводилось сравнение других препаратов интерферона бета-1b, поэтому при проведении метаанализа результаты, полученные для препарата

Ронбетал<sup>®</sup>, были приравнены к результатам, полученным для препарата Инфибета<sup>®</sup>, а для препарата Бетаферон — к Экставия.

До оценки клинической эффективности препаратов интерферона бета-1b необходимо убедиться в безопасности отечественного биоаналога по сравнению с референтным препаратом. Проведенный метаанализ подтвердил отсутствие достоверных различий между отечественными и зарубежными препаратами интерферона бета-1b по частоте развития побочных эффектов, а именно гиперемии и гриппоподобного синдрома, что может быть обусловлено небольшой выборкой ( $p > 0,05$ ).

В связи с отсутствием единого подхода к оценке количества и объема очагов РС по данным МРТ и значительного разброса показателей по шкале EDSS при сравнении результатов исследований оптимально использовать дельту EDSS (разница между оценкой по шкале EDSS на момент начала терапии и через 9 месяцев от начала терапии).

Статистически сравнить объективные критерии клинической эффективности лечения (оценка по шкале EDSS, динамика количества и объема очагов РС по данным МРТ) не представляется возможным, так как во включенных в метаанализ исследованиях данные были представлены в виде медианы без упоминания абсолютных цифр и процентных соотношений среди пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного метаанализа было установлено, что при применении отечественных биоаналогов интерферона бета-1b частота развития таких нежелательных реакций, как гиперемия в месте введения препарата и гриппоподобный синдром, достоверно не отличается от частоты их возникновения при применении зарубежных препаратов (с учетом ограничений исследования). Требуется дальнейшее изучение безопасности, а также эффективности отечественных биоаналогов интерферона бета-1b путем проведения дополнительных стандартизированных исследований.

**Благодарности.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed with no external funding.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
2. Paty DW, Hartung HP, Ebers GC, Soelberg-Sorensen P, Abramsky O, Kesselring J, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol*. 1999;6(suppl 1):1–35.
3. Гринхальх Т. *Основы доказательной медицины*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Greenhalgh T. *How to read a paper: The basics of evidence-based medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
4. Байдина ЕВ, Бойко АН, Брюхов ВВ, Гусев ЕИ, Дубчак ЛВ, Завалишин ИА и др. Результаты клинического исследования российского биоаналога интерферона-бета-1b. *Неврологический вестник*. 2010;42(1):41–8. [Baidina EV, Boyko AN, Brukhov VV, Gusev EI, Dubchak LV, Zavalishin IA, et al. Results of clinical study of russian bioanalogue for interferon-beta-1b. *Neurologicheskii Vestnik = Neurological Bulletin*. 2010;42(1):41–8 (In Russ.)]
5. Хабиров ФА, Бабичева НН, Хайбуллин ТИ, Аверьянова ЛА, Гранатов ЕВ, Ахмедова ГМ. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):113–22. [Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, Averyanova LA, Granatov EV, Akhmedova GM. Biosimilar of interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis and the own experience in the use of ronbetal. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9):113–22 (In Russ.)]
6. Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, Давыдовская МВ, Завалишин ИА, Котов СВ и др. Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги. *Consilium medicum*. 2012;14(2):120–5. [Popova EV, Boyko AN, Vasilyev AV, Davydovskaya MV, Zavalishin IA, Kotov SV, et al. The results of a phase II–III clinical trial of Infibeta. Recommendations for transfer of multiple sclerosis patients to biosimilars. *Consilium medicum*. 2012;14(2):120–5 (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Гудз Денис Олегович**. Denis O. Gudz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1209-8653>

**Краснов Алексей Евгеньевич**. Alexey E. Krasnov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7718-1650>

**Мамлеев Раушан Нурович**, канд. мед. наук. Raushan N. Mamleev, Cand. Sci (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>

**Кагиров Руслан Камирович**. Ruslan K. Kagirov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7109-6175>

**Максимов Максим Леонидович**, д-р мед. наук, доцент. Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Статья поступила 26.03.2019

После доработки 13.05.2019

Принята к печати 31.05.2019

Article was received 26 March 2019

Revised 13 May 2019

Accepted for publication 31 May 2019



## Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов

Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенный экспертами УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 25 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: апиксабан, гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы, гидроксипроксиэтилкрахмал, дабигатран, элтромбопаг, эпоэтин альфа, атипичные антипсихотические лекарственные средства, бензокаин, варениклин, карбамазепин, ламотриджин, суворексант, топирамат, азтреонам, азитромицин, изониазид, каспофунгин, миконазол, меропенем, атазанавир, долутегравир, ламивудин, эфавиренз.

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

**Для цитирования:** Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):99–104. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-99-104>

\***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; [shubnikovaev@expmed.ru](mailto:shubnikovaev@expmed.ru)

## Analysis of the decisions of foreign regulatory authorities

Analysis of recommendations of foreign regulatory authorities on the restriction of circulation of medicines and/or the need for changes in the instructions for their medical use due to changes in the safety profile, conducted by experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products revealed 25 administrative decisions of foreign regulatory authorities. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: apixaban, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, hydroxyethyl starch, dabigatran, eltrombopag, epoetin alfa, atypical antipsychotic drugs, benzocaine, varenicline, carbamazepine, lamotrigine, suvorexant, topiramate, aztreonam, azithromycin, isoniazid, caspofungin, miconazole, meropenem, atazanavir, dolutegravir, lamivudine, efavirenz.

**Key words:** adverse reactions; postmarketing studies; safety profile; drugs; instructions for medical use; pharmacovigilance

**For citation:** Analysis of the decisions of foreign regulatory authorities. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):99–104. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-99-104>

\***Corresponding author:** Elena V. Shubnikova; [shubnikovaev@expmed.ru](mailto:shubnikovaev@expmed.ru)

### Данная информация носит справочный характер

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И КРОВЕТВОРЕНИЕ

**Апиксабан** — антикоагулянт прямого действия, селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха. Применяется для профилактики инсультов, системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий и после операций по эндопротезированию тазобедренных или коленных суставов.

В мае 2018 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому приме-

нению лекарственных средств (ЛС), содержащих апиксабан, информацией о повышенном риске развития кровотечений при совместном применении апиксабана и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина<sup>1</sup>.

**Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)** — высокомолекулярные полипептиды. Способны связываться с рецепторами на поверхности гемопоэтических клеток и стимулировать их пролиферацию, дифференциацию и функциональную активность, что приводит к повышению содержания нейтрофилов и моноцитов. Применяются для лечения

<sup>1</sup> PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14–17 May 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/287231/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting_en.pdf)

нейтропении, возникающей в результате цитотоксической химиотерапии, для увеличения числа нейтрофилов и снижения риска инфекций после пересадок костного мозга, при гипопластической анемии, СПИДе и врожденной наследственной или идиопатической нейтропении.

В феврале 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих Г-КСФ (филграстим, ленограстим, липегфилграстим, пэгфилграстим), информацией о риске развития аортита<sup>2</sup>.

В мае 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих Г-КСФ (ленограстим, липегфилграстим, пэгфилграстим), информацией о риске развития легочного кровотечения<sup>3</sup>.

**Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК)** — высокомолекулярное соединение, состоящее из полимеризованных остатков декстрозы, связывает и удерживает воду, за счет чего обладает способностью увеличивать объем циркулирующей крови на 130–140 % от введенного объема. Применяется для лечения гиповолемии, вызванной острой кровопотерей.

В связи с риском повреждения почек и летального исхода препараты ГЭК противопоказаны пациентам, находящимся в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом, пациентам с заболеваниями почек в анамнезе. Их не следует применять при открытых операциях на сердце и необходимо отменить при первых признаках поражения почек.

В январе 2018 г. PRAC/EMA рекомендовал приостановить использование растворов для инфузий, содержащих ГЭК, в странах ЕС. Данное решение было обусловлено тем, что, несмотря на введенные ограничения относительно применения таких препаратов в 2013 г., ЛС на основе ГЭК продолжали использоваться у пациентов в критическом состоянии и больных с сепсисом.

Необходимо информировать специалистов здравоохранения об условиях использования препаратов и о том, какие группы пациентов не долж-

ны получать лечение этими препаратами в связи с повышенным риском серьезного нарушения функции почек и летального исхода<sup>4</sup>.

**Дабигатран** — антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина. Применяется для профилактики венозных тромбозов, эмболий, инсульта.

В мае 2018 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дабигатран, информацией о риске развития повреждения печени.

В Канаде был проведен обзор возможных рисков развития повреждения печени, в том числе с летальным исходом, после приема дабигатрана. Было получено 27 сообщений из Канады и 105 международных сообщений о тяжелом повреждении печени у пациентов, получавших дабигатран, в том числе о трех случаях с летальным исходом. В 16 сообщениях (включая два с летальным исходом) установлена возможная связь между приемом препарата и развитием повреждения печени<sup>5</sup>.

**Элтромбопаг** — стимулятор гемопоэза, агонист тромбopoэтиновых рецепторов. Вызывает пролиферацию и дифференциацию мегакарицитов из клеток-предшественников костномозгового кроветворения и приводит к увеличению образования тромбоцитов. Применяется для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой при неэффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии.

В мае 2018 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих элтромбопаг, информацией о повышенном риске летального исхода и прогрессировании миелодиспластического синдрома, вплоть до развития острого миелоидного лейкоза<sup>6</sup>.

<sup>2</sup> PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5–8 February 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/59224/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2018-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2018-prac-meeting_en.pdf)

<sup>3</sup> PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14–17 May 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/287231/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting_en.pdf)

<sup>4</sup> Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended — CMDh endorses PRAC recommendation (EMA/35795/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-be-suspended-cmdh-endorses-prac-recommendation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-be-suspended-cmdh-endorses-prac-recommendation_en.pdf)

<sup>5</sup> Summary Safety Review — PRADAXA (dabigatran etexilate) — Assessing the potential risk of liver injury. Health Canada; 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/pradaxa-assessing-potential-risk-liver-injury.html>

<sup>6</sup> PROMACTA (NDA-022291) (ELTROMBOPAG OLAMINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 07/24/2018 (SUPPL-20). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=476>

**Эпоэтин альфа** — гликопротеид, стимулятор эритропоэза, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Применяется для профилактики и лечения анемий.

В июле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований

приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эпоэтин альфа, информацией о риске развития тяжелых кожных реакций (синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная экссудативная эритема)<sup>7</sup>.

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

**Атипичные антипсихотические лекарственные средства.** В апреле 2018 г. Health Canada провело оценку возможного риска развития DRESS-синдрома при применении атипичных антипсихотических ЛС (арипипразол, азенапин, брекспипразол, клозапин, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон и зипрасидон). Препараты применяются для лечения шизофрении, биполярного расстройства, депрессии.

Специалисты Health Canada пришли к выводу, что существует причинно-следственная связь между приемом атипичных антипсихотиков (клозапина, кветиапина, рисперидона, арипипразола, палиперидона и луразидона) и развитием DRESS-синдрома. Было проанализировано 48 отчетов, в 11 из которых подтвердилась возможная связь между применением антипсихотических препаратов и развитием DRESS-синдрома.

Анализ научной литературы выявил сообщения о развитии DRESS-синдрома при применении оланзапина, зипрасидона, кветиапина, арипипразола и клозапина<sup>8</sup>.

FDA включило информацию о DRESS-синдроме в инструкции по медицинскому применению препаратов с МНН оланзапин, зипрасидон, клозапин и кветиапин. EMA добавили DRESS-синдром в информацию по безопасности оланзапина.

**Бензокаин** — местный анестетик. Препарат используется в виде геля, спрея, мази, леденцов для лечения боли в горле и других раздражений полости рта.

В мае 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бензокаин,

информацией о риске развития метгемоглобинемии.

FDA проинформировало о немедленном прекращении использования препаратов, содержащих бензокаин, включая растворы для полоскания полости рта и зубные гели, для лечения детей младше двух лет.

Эксперты сообщили о 400 случаях повышения в крови уровня метгемоглобина. Некоторые из пациентов умерли.

Анализ показал, что вред от использования бензокаина превышает его пользу, так как препарат оказывает в полости рта очень слабое обезболивающее действие. Для минимизации рисков специалистам здравоохранения следует мониторить пациентов на предмет развития симптомов метгемоглобинемии<sup>9</sup>.

**Варениклин** — частичный агонист н-АХР. Средство для лечения никотиновой зависимости.

В июле 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами» инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих варениклин, информацией о риске развития потери сознания<sup>10</sup>.

**Карбамазепин** — противоэпилептическое средство. Применяется для лечения эпилепсии, маниакальных состояний, купирования болевого синдрома нейрогенного генеза (невралгия тройничного и языкоглоточного нервов, диабетическая нейропатия).

В августе 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому

<sup>7</sup> EPOGEN/PROCRT (BLA-103234) (EPOETIN ALFA). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/29/2017 (SUPPL-5363). FDA; 2017.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1024>

<sup>8</sup> Summary Safety Review — Atypical antipsychotics — Assessing the potential risk of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). Health Canada; 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/atypical-antipsychotics-assessing-potential-risk-drug-reaction-eosinophilia-systemic-symptoms.html>

<sup>9</sup> FDA takes action against the use of OTC benzocaine teething products due to serious safety risk, lack of benefit. FDA News Release. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm608325>

<sup>10</sup> New product information wording — Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 June 2018 PRAC (EMA/PRAC/397088/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2018-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2018-prac_en.pdf)

му применению ЛС, содержащих карбамазепин, информацией о риске развития гипогаммаглобулинемии<sup>11</sup>.

**Ламотриджин** — противоэпилептическое ЛС. Применяется при лечении эпилепсии и биполярных расстройств.

В апреле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ламотриджин, информацией о риске развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза<sup>12</sup>.

**Суворексант** — высокоселективный обратимый высокоаффинный антагонист орексиновых рецепторов OX1R и OX2R, снотворный препарат. Применяется для лечения бессонницы, характеризующейся затруднениями при засыпании и/или поддержании сна.

В июле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих суворексант, информацией о риске развития

тахикардии, психомоторной гиперактивности и тревоги<sup>13</sup>.

**Топирамат** — противоэпилептический препарат. Применяется при монотерапии эпилепсии; в составе комплексной терапии при парциальных или генерализованных тонико-клонических припадках, припадках, связанных с синдромом Леннокса—Гастро; при профилактике приступов мигрени у взрослых.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований сообщило о риске снижения лабораторных показателей функционирования системы гемостаза (международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени) при совместном применении топирамата с непрямыми антикоагулянтами, в частности с варфарином.

FDA рекомендует дополнить раздел «Лекарственные взаимодействия» инструкции по медицинскому применению препаратов, содержащих топирамат, информацией о повышенном риске снижения лабораторных показателей функционирования системы гемостаза (МНО и протромбинового времени) при совместном применении топирамата с непрямыми антикоагулянтами, в частности с варфарином<sup>14</sup>.

## ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

### АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

**Азтреонам** — моноциклический бета-лактамный антибиотик. Применяется при лечении инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами: инфекции мочевыводящих путей, инфекции нижних дыхательных путей, септицемия, инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции (перитонит), гинекологические инфекции (эндометрит и параметрит).

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих азтреонам, информацией о риске развития энцефалопатии<sup>15</sup>.

**Азитромицин** — бактериостатический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы макролидов (азалидов). Препарат эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, микобактерий, микоплазм, уреоплазм, спирохет, боррелий. Применяется для лечения инфекционных процессов верхних и нижних отделов дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей.

В августе 2018 г. FDA предупредило о повышенном риске развития рецидивов рака на фоне длительной терапии азитромицином у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

<sup>11</sup> CARBATROL (NDA-020712) (CARBAMAZEPINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 08/26/2018 (SUPPL-36). FDA; 2018.

<sup>12</sup> LAMICTAL ODT (NDA-022251) (LAMOTRIGINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research. 06/27/2018 (SUPPL-21). FDA; 2018.

<sup>13</sup> BELSOMRA (NDA-204569) (SUVOREXANT). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 07/12/2018 (SUPPL-5). FDA; 2018.

<sup>14</sup> TOPAMAX SPRINKLE (NDA-020844) (TOPIRAMATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/19/2018 (SUPPL-49). FDA; 2018.

<sup>15</sup> AZACTAM (NDA-050580) (AZTREONAM). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/18/2018 (SUPPL-44). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1606>

Специалистам здравоохранения рекомендовано не назначать длительную терапию азитромицином для профилактики синдрома облитерирующего бронхиолита пациентам, перенесшим трансплантацию стволовых клеток, из-за повышенной вероятности летального исхода и рецидива рака<sup>16</sup>.

**Изониазид** — противотуберкулезное ЛС.

В мае 2018 г. Health Canada на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих изониазид, информацией о риске развития панкреатита<sup>17</sup>.

**Каспофунгин** — противогрибковое ЛС. Применяется для терапии кандидоза и аспергиллеза.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих каспофунгин, информацией о риске развития токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса—Джонсона<sup>18</sup>.

**Миконазол** — антибактериальное, противогрибковое ЛС.

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 2, 2018) опубликованы сведения о том, что в 2018 г. регуляторный орган Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA) информирует о высоком риске развития кровотечений при одновременном применении миконазола и варфарина. Сообщается, что миконазол ингибирует одну из изоформ цитохрома P-450, участвующую в метаболизме варфарина, что приводит к снижению клиренса варфарина и усилению антикоагулянтного эффекта.

TGA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих миконазол, информацией о риске развития кровотечений при совместном применении с варфарином<sup>19</sup>.

<sup>16</sup> FDA warns about increased risk of cancer relapse with long-term use of azithromycin (Zithromax, Zmax) antibiotic after donor stem cell transplant. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm614085.htm>

<sup>17</sup> Summary Safety Review — Isoniazid — Assessing the potential risk of inflammation of the pancreas (pancreatitis). Health Canada; 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/isoniazid-assessing-potential-risk-inflammation-pancreas.html>

<sup>18</sup> CASPOFUNGIN ACETATE (NDA-206110). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/28/2018 (SUPPL-1). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1628>

<sup>19</sup> Miconazole and warfarin interaction: Reminder of reduced warfarin clearance. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;(2):8. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272398/WPN-2018-02-eng.pdf?ua=1>

<sup>20</sup> MERREM (NDA-050706) (MEROPENEM). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/05/2018 (SUPPL-40). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=321>

<sup>21</sup> EVOTAZ (NDA-206353) (ATAZANAVIR SULFATE; COBICISTAT). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/18/2018 (SUPPL-5). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=302>

**Меропенем** — антибактериальное ЛС из группы карбапенемов. Активен в отношении большинства аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих меропенем, информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза<sup>20</sup>.

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

**Атазанавир** — азапептидный ингибитор протеазы ВИЧ-1. Применяется для лечения ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, ранее получавших или не получавших антиретровирусную терапию.

В апреле 2018 г. FDA на основании пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих атазанавир, информацией о риске развития хронической болезни почек<sup>21</sup>.

**Долутеграви́р** — противовирусное средство, ингибитор интегразы ВИЧ. Препарат связывается с активным участком интегразы и блокирует этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной ДНК, который необходим для цикла репликации ВИЧ-1.

В мае 2018 г. специалисты FDA и PRAC/EMA предупредили о повышенном риске рождения ребенка с дефектом нервной трубки, включая расщепление позвоночника (*spina bifida*), у ВИЧ-положительных женщин при приеме долутеграви́ра во время беременности.

Рекомендации основаны на предварительных выводах, сделанных при наблюдении за 11 588 ВИЧ-инфицированными женщинами в Ботсване. Обнаружено, что дети, рожденные от матерей, принимавших долутеграви́р во время беременности, имели более высокий риск дефекта нервной трубки (0,9 %, или 4 случая из 426) по сравнению

с детьми, рожденными от матерей, принимавших другие препараты для лечения ВИЧ (0,1 %, или 14 случаев из 11 173).

Рекомендации регуляторных органов сформулированы следующим образом.

1. При приеме долутегравира во время зачатия или на протяжении первого триместра беременности существует риск развития дефекта нервной трубки, который проявляется на ранних сроках беременности. Поэтому женщины детородного возраста должны проконсультироваться с врачом о возможности перехода на схемы лечения, не содержащие долутегравира.

2. Женщины детородного возраста, которые примут решение о терапии препаратами, содержащими долутегравира, на протяжении всего времени лечения должны использовать эффективные методы контрацепции.

3. Прежде чем начать лечение долутегравиром, необходимо провести тест на беременность.

При этом регуляторы предупреждают, что ВИЧ-положительные женщины не должны прекращать прием долутегравира без консультации с врачом, так как без назначения альтернативного лечения это может ухудшить состояние их здоровья<sup>22</sup>.

**Ламивудин** — противовирусное средство, ингибирующее обратную транскриптазу ВИЧ. Обладает вирусостатическим эффектом в отношении ВИЧ-1.

В апреле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ламивудин, информацией о риске развития липодистрофии (липоатрофии)<sup>23</sup>.

**Эфавиренз** — противовирусное средство, является селективным нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1. Применяется для комбинированной терапии ВИЧ-1.

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 2, 2018) опубликованы сведения о том, что в 2018 г. регуляторный орган Японии (the Ministry of Health, Labour and Welfare and the Pharmaceutical and Medical Devices Agency, MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эфавиренз, информацией о риске удлинения интервала QT<sup>24</sup>.

*Информацию подготовили эксперты  
Управления экспертизы безопасности лекарственных средств  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букатина Т.М.,  
Каперко Д.А., Вельц Н.Ю., Казаков А.С., Снегирева И.И.,  
Журавлева Е.О., Кутехова Г.В., Бовина Е.М.*

<sup>22</sup> New study suggests risk of birth defects in babies born to women on HIV medicine dolutegravir (EMA/295960/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-study-suggests-risk-birth-defects-babies-born-women-hiv-medicine-dolutegravir\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-study-suggests-risk-birth-defects-babies-born-women-hiv-medicine-dolutegravir_en.pdf)

FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq). Safety Announcement. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM608127.pdf>

<sup>23</sup> COMBIVIR (NDA-020857) (LAMIVUDINE; ZIDOVUDINE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/27/2018 (SUPPL-33). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=871>

<sup>24</sup> Efavirenz: Risk of prolonged QT. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;(2):6.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272398/WPN-2018-02-eng.pdf?ua=1>



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

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

