

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

Том 7, № 3

Volume 7, No. 3

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, BASE, ResearchBib, WorldCat, lens.org, openAIR, Ulrich's Periodicals Directory. Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,477

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

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

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

«Безопасность и риск фармакотерапии» — 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)

Алютдин Ренад 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 Кенсариневич, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

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

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

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, №3
Июль — сентябрь 2019

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

Обзоры

Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования фармаконадзора

М. В. Журавлева, Б. К. Романов, Г. И. Городецкая, О. В. Муслимова,
В. С. Крысанова, Е. Ю. Демченкова 109

Международный мониторинг безопасности лекарственных средств

А. С. Казаков, Е. В. Шубникова, М. А. Дармостукова, И. И. Снегирева, Г. В. Кутехова, К. Э. Затолочина,
Н. Ю. Вельц, Д. А. Каперко, Ю. В. Олефир 120

Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности

Е. М. Бовина, Б. К. Романов, А. С. Казаков, Н. Ю. Вельц, Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина,
Р. Н. Аляутдин, В. А. Меркулов 127

Оригинальные статьи

Опиоиды и мигрень: частота употребления и информированность о применении опиоидов у турецких пациентов с мигренью

Д. Х. Эртем, Дж. И. Басарир, Г. Баран, Н. Гендертен, Ф. Илик 139

Клинические наблюдения

Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста

С. С. Постников, Н. В. Теплова, В. В. Николаев, Ф. К. Абдуллаев, Ю. Н. Солонцов, А. Е. Ермилин,
М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская 146

Актуальная информация

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов 152

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
Сайт: <https://neicon.ru/>

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

E-mail: birf@expmed.ru

Тел.: +7 (495) 625-43-48, доб. 63-33, 63-45, 63-08

Сайт: www.risksafety.ru

Подписано в печать: 19.08.2019

Формат 60×90/8. Печ. л. 6,75

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. 3
July — September 2019

Reviews

Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance

M. V. Zhuravleva, B. K. Romanov, G. I. Gorodetskaya, O. V. Muslimova, V. S. Krysanova,
E. Yu. Demchenkova 109

International Drug Safety Monitoring

A. S. Kazakov, E. V. Shubnikova, M. A. Darmostukova, I. I. Snegireva, G. V. Kutekhova, K. E. Zatolochina,
N. Yu. Velts, D. A. Kaperko, Yu. V. Olefir 120

Nanoscale Therapeutic System: Safety Assessment Features

E. M. Bovina, B. K. Romanov, A. S. Kazakov, N. Y. Velts, E. O. Zhuravleva, T. M. Bukatina, R. N. Alyautdin,
V. A. Merkulov 127

Original articles

Opioids and Migraine: Opioid Awareness and Frequency of Use among Turkish Migraineurs

D. H. Ertem, C. I. Basarir, G. Baran, N. Gonderten, F. Ilik 139

Clinical observations

A Case of Multiple Antibiotic-Associated Hepatotoxicity in an Infant

S. S. Postnikov, N. V. Teplova, V. V. Nikolaev, F. K. Abdullaev, Y. N. Solontsov, A. E. Ermilin,
M. N. Kostyleva, A. N. Gratsianskaya 146

Relevant information

Analysis of Administrative Decisions of Foreign Regulatory Authorities 152

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

Passed for printing: 19 August 2019
Format 60×90/8. Conventional printed sheets: 6,75
Enamel-paper. Offset printing

© Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2019

Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора

*М. В. Журавлева^{1,2}, Б. К. Романов¹, Г. И. Городецкая^{1,2}, О. В. Муслимова¹,
В. С. Крысанова², Е. Ю. Демченкова^{1,2}

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

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

Резюме. В России с 2010 г. развивается новая правовая база регулирования обращения лекарственных средств, внутреннего контроля качества и безопасности деятельности медицинских организаций, созданы алгоритмы репортирования о нежелательных реакциях с использованием автоматизированной информационной системы. Для гармонизации с международными подходами к выявлению нежелательных реакций с 1 апреля 2019 г. в национальной базе нежелательных реакций используется международный стандарт данных ICH E2B, что может способствовать увеличению объема репортирования в Упсальский центр ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. В работе освещены ключевые аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации, приведен анализ ее структуры, обозначены основные проблемы. Представлены методики выявления причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и лекарственным препаратом и оценки степени ее достоверности (опросники, алгоритмы и шкалы): как уже рекомендованные ВОЗ, так и новые модифицированные варианты. Отмечена целесообразность использования шкалы определения степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция—взаимодействие лекарственных средств» при анализе спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, причиной которых может являться взаимодействие препаратов. Представлен эффективный способ выявления и предупреждения нежелательных реакций — методика глобальной оценки триггеров (Global Trigger Tool). Поставлен вопрос о необходимости мотивации и обучения медицинского персонала корректному оформлению спонтанного сообщения, а также методикам выявления причинно-следственной связи между нежелательными реакциями и лекарственными препаратами. Предложены направления оптимизации работы системы фармаконадзора, в том числе внедрение методов активного надзора, более эффективного в отношении выявления и профилактики нежелательных реакций.

Ключевые слова: фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; триггеры нежелательных реакций

Для цитирования: Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>

***Контактное лицо:** Журавлева Марина Владимировна; Zhuravleva@expmed.ru

Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance

*M. V. Zhuravleva^{1,2}, B. K. Romanov¹, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, O. V. Muslimova¹,
V. S. Krysanova², E. Yu. Demchenkova^{1,2}

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

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

Abstract. Since 2010, Russia has been developing new drug legislation, internal quality control and safety of medical organizations, and has developed algorithms for submitting Individual Case Safety Reports (ICSR) using an automated information system. On April 1, 2019, Russia

launched an updated national database of ICSR, which uses the international ICH E2B data standard, which may increase the amount of reporting to the Uppsala monitoring center. This publication covers the key aspects of pharmacovigilance system development in the Russian Federation. The analysis of pharmacovigilance structure in the Russian Federation is carried out, its main problems are designated. Presents methods to identify causal relationships between adverse reaction and drug, evaluation of its degree of validity (questionnaires, algorithms, and scale), as already recommended by the WHO, and the new modified versions. The expediency of using a scale for determining the degree of reliability of a causal relationship «an undesirable reaction — drug interaction» when analyzing spontaneous reports of undesirable reactions that may be caused by drug interactions is noted. An effective method of detection and prevention of adverse reactions is presented — the Global Trigger Tool (GTT). The question of the need for motivation and training of medical personnel in the correct design of spontaneous messages, as well as methods of identifying the causal relationship between adverse reactions of drugs. The directions of optimization of pharmacovigilance system are proposed, including methods of more effective active surveillance in the identification and prevention of adverse reactions.

Key words: pharmacovigilance; drug safety; adverse reactions; individual case safety report; triggers to identify adverse reactions

For citation: Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>

*Corresponding author: Marina V. Zhuravleva; Zhuravleva@expmed.ru

Обращение лекарственных средств (ЛС) — это жизненный цикл лекарственных препаратов (ЛП) от их разработки до уничтожения¹. На всех этапах обращения ЛС осуществляется непрерывный контроль их безопасности (фармаконадзор) — выявление, прогнозирование и управление всеми потенциальными рисками, связанными с ЛС. Риск — это влияние неопределенности, выраженное в позитивном или негативном отклонении от ожидаемого результата. Неопределенность является состоянием, связанным с недостатком полноты или качества информации, понимания или знания о событии, его последствиях или вероятности. С 2016 г. контрольно-надзорная система России использует риск-ориентированный подход² к оценке безопасности ЛС. Этот подход хорошо проработан, он позволяет ранжировать риски, экономить ресурсы и уменьшать административную нагрузку.

В настоящее время в России зарегистрировано более 55 тысяч ЛС, созданных для улучшения качества оказываемой медицинской помощи. Ежегодно разработчики и производители ЛП регистрируют новые поколения ЛС. Прежде чем попасть в широкую клиническую практику, они проходят этапы доклинических и клинических исследований. В процессе изучения оценивается потенциал лекарственного действия, выявляются риски, в том числе нежелательные реакции (НР) ЛС. После выхода ЛП на фармацевтический

рынок, как правило, проводятся пострегистрационные исследования безопасности (ПРИБ), в ходе которых получают дополнительную информацию для уточнения режима дозирования, выявляют новые благоприятные и ранее незарегистрированные неблагоприятные эффекты. Так, спустя более 60 лет после трагедии с талидомидом и тщательного изучения его фармакодинамического действия, было определено новое показание к назначению его в качестве цитостатика для лечения множественной миеломы. В России зарегистрированы производные талидомида: помалидомид и леналидомид³.

Непредвиденные НР, не указанные в инструкциях по медицинскому применению, могут быть выявлены спустя длительный срок после выхода ЛС на рынок. Примером является запрет на применение препарата Эреспал® (МНН: фенспирид), который в течение многих лет назначался при заболеваниях ЛОР-органов и верхних дыхательных путей. Федеральной службой по надзору в сфере социального развития и здравоохранения (Росздравнадзор) в 2019 г. было принято решение об изъятии из обращения препарата с торговым наименованием Эреспал® «в связи с неблагоприятным соотношением «польза-риск» (Информационное письмо от 14.02.2019 № 02И-409/19) и «в связи с появлением новых данных, которые позволяют предполагать, что ЛС может вызывать нарушения сердечного ритма»⁴.

¹ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Постановление Правительства России от 17.08.2016 № 806 «О применении риск-ориентированного подхода при организации отдельных видов государственного контроля (надзора) и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

³ http://www.galen.ru/uploads/files/file/analiz_belkov/natsionalnye_rekomendatsii_mm.pdf

⁴ <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/2/14/1550157442.84349-1-387.pdf>

Есть также примеры обнаружения дополнительных благоприятных эффектов ЛС, полученных в ПРИБ. Однако далеко не всегда держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) ЛС стремятся к проведению длительных многоцентровых постмаркетинговых исследований с включением большого количества испытуемых. В инструкциях по медицинскому применению часто можно найти упоминание о том, что исследования безопасности применения ЛП у детей не проводились, так как этически и организационно эти исследования обычно сложно осуществимы и затратны [1].

Мониторинг безопасности ЛП необходим из-за возможных нарушений при производстве, хранении, транспортировке, а также неэквивалентности воспроизведенных препаратов, наличия фальсификатов и других рисков. Существуют индивидуальные особенности пациентов, что делает выявление НР труднопредсказуемым. Часто развитие НР связано с проблемой полипрагмазии — необоснованного одновременного применения 5 и более ЛП, когда многократно возрастает риск НР вследствие межлекарственного взаимодействия. ЛП используются пациентами самостоятельно и назначаются врачами, поэтому часть НР связана с субъективным фактором. Некомплаентность (отсутствие приверженности к лечению) пациентов приводит к тому, что значимая часть рекомендаций врачей больными не выполняется [2]. Сюда же можно отнести нарушения в системе принятия решений врачами и в работе среднего медицинского персонала и других сотрудников медицинских организаций. Необходимость постоянного мониторинга эффективности и безопасности ЛП, таким образом, очевидна.

Цель работы — провести анализ системы фармаконадзора в Российской Федерации, выявить основные проблемы, предложить направления оптимизации работы системы фармаконадзора в России.

СТРУКТУРА И ПРАВОВАЯ БАЗА ФАРМАКОНАДЗОРА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Правовые, методологические и организационные основы безопасности обращения ЛП разрабатывались и внедрялись в нашей стране с 70-х годов XX века в процессе взаимодействия СССР и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Указом Президента Российской Федерации от 09.03.2004 № 314 «О системе и структуре федеральных органов исполнительной власти»

была образована Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, в 2007 г. был открыт Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) Российской Федерации, ныне — Управление экспертизы безопасности ЛС Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

В настоящее время в России 500 тысяч медицинских организаций работают с ЛС под контролем Росздравнадзора. Структура Росздравнадзора включает центральный аппарат, 78 территориальных органов Российской Федерации и три подведомственных Федеральных государственных бюджетных учреждения [3, 4].

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проводит экспертизу ЛП российского и зарубежного производства. Экспертное заключение Центра является основанием для принятия Минздравом России решения об одобрении клинических исследований, регистрации и внесении изменений в регистрационные досье ЛП в России⁵.

В последнее десятилетие Россия активно участвует в международных проектах по гармонизации и совершенствованию сферы обращения ЛС. Важным результатом этого взаимодействия для стран — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в 2016 г. стало принятие Правил надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP) ЕАЭС⁶, гармонизированных с Правилами GVP Европейского союза.

Показателем эффективности работы системы, обеспечивающей безопасность ЛП, является количество и качество спонтанных сообщений (СС) о случаях НР при применении ЛС.

Спонтанное сообщение⁷ (извещение) — добровольная передача работником сферы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу государства — члена Евразийского экономического союза, держателю регистрационного удостоверения ЛП или другой уполномоченной организации (в том числе ВОЗ, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам) данных, которые содержат описание одной или нескольких НР у пациента, принимавшего один или несколько ЛП, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных.

⁵ https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP_About_center

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

В качестве примера подобного СС можно привести сообщение о НР в виде повышения уровня глюкозы в крови у пациента, принимавшего симвастатин⁸ (в инструкции по медицинскому применению есть указание на редкие сообщения о повышении уровня HbA1c и гипергликемии, данные появились в пострегистрационный период).

Мерами стимулирования повышения объема и качества спонтанного репортирования являются публикации в прессе, обращения к специалистам системы здравоохранения и опросы, проводимые представителями ДРУ.

Например, беременные женщины, страдающие такими хроническими заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма, обычно продолжают использовать назначенные ранее ингаляторы с β-адреномиметиками, чтобы избежать обострения болезни. Благодаря добровольным СС о НР на фоне лечения во время беременности, родов, а также о состоянии здоровья новорожденных, ДРУ получают материал об особенностях применения ЛП у этой категории больных, о наличии или отсутствии влияния на плод.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Результаты анализа российской федеральной базы данных спонтанных сообщений⁹ показали, что к 2014 г. количество спонтанных сообщений о случаях НР на ЛС в России достигло лишь минимального уровня, рекомендуемого ВОЗ для национальных систем фармаконадзора (151 СС на 1 млн россиян при норме не менее 100 сообщений на 1 млн населения страны). По данным Росздравнадзора, в 2014 г. было получено всего 21 642 СС¹⁰ при том, что население России составляло более 143 млн человек¹¹. Для сравнения: в США (по данным за 2012 г.) ежегодно регистрировалось до 2 млн серьезных НР. Ежегодное количество СС о НР постоянно возрастало с 2009 г. и к 2019 г. увеличилось до 30 000. Наибольшее количество СС было отправлено из Москвы. В 2016 г. количество СС о серьезных НР составляло 23% от общего количества извещений, в 2017 г. — 39%, в 2018 г. — 69% (19 463 из 28 116 НР являлись серьезными)

⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁹ Гармонизация информации о выявленных в России нежелательных побочных реакциях с результатами мониторинга безопасности лекарств, проводимого ВОЗ и другими международными организациями: отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук. Миронов А. Н., исполн.: Романов Б. К. и др. М.; 2013. 189 с. № ГР 01201275291. Инв. № DC 643 980.

¹⁰ <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2016/4/28/1461849076.10347-1-4927.pdf>

¹¹ www.statdata.ru/russia

¹² Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

[5]. Увеличение объема репортирования стало возможным благодаря изменениям правовой базы обращения ЛП (рис. 1) и совершенствованию структуры фармаконадзора (рис. 2).

Необходимо признать, что в нашей стране все еще существует проблема подачи СС о НР. К сожалению, не все представители медицинского сообщества владеют понятийным аппаратом в области фармаконадзора в полном объеме. Представленные ниже схожие на первый взгляд определения¹² имеют разную смысловую нагрузку.

Нежелательное явление (НЯ) — любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначался ЛП, независимо от причинно-следственной связи с его применением.

НЯ может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение, симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением ЛП вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением ЛП.

Клинический пример: пациент с артериальной гипертензией принимает гипотиазид. После эпизодов злоупотребления алкоголем пациент госпитализирован с острым приступом подагры (время развития приступа подагры совпадает как с приемом гипотиазида, так и с приемом алкоголя; причина обострения подагры — не прием гипотиазида, а нарушение диеты).

Нежелательная реакция (НР) — НЯ, предполагающее наличие как минимум возможной взаимосвязи с применением подозреваемого ЛП.

НР могут возникать при применении ЛП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению или с ее нарушением либо в результате воздействия, связанного с родом занятий.

Клинический пример: прием гипотензивного ЛС без контроля уровня артериального давления с последующей гипотонией.

Непредвиденная нежелательная реакция (ННР) — НР, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей инструкции по медицинскому применению ЛП. При этом НР не ожидают, то есть речь идет о неизвестной реакции на препарат. Сведения о ННР в обязательном порядке представляются в регуляторные органы в срок

| | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2006 | • Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» |
| 2008 | • Письмо Росздравнадзора от 02.12.2008 № 01И-752/08 «О предоставлении информации о побочных действиях или неэффективности лекарственных средств» (документ утратил силу в связи с изданием письма Росздравнадзора от 08.04.2019 № 01и-945/19) |
| 2010 | • Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» • Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» |
| 2011 | • Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» |
| 2012 | • Письмо Росздравнадзора от 16.01.2012 № 04И-11/12 «О Методических рекомендациях по осуществлению государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов» • Постановление Правительства России от 16.04.2012 № 291 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»)» • Письмо Росздравнадзора от 02.04.2012 № 04И-232/12 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты» • Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» |
| 2014 | • Письмо Росздравнадзора от 12.11.2014 № 01И-1789/14 «О мониторинге безопасности лекарственных препаратов» • «Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» (заключено в г. Москве 23.12.2014), ратифицировано Федеральным законом от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» |
| 2016 | • Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» |
| 2017 | • Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» • Письмо Росздравнадзора от 22.05.2017 № 01и-1202/17 «О новых законодательных требованиях в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов» • Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 01.12.2017 № 836 «Об организации деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов» |

Рис. 1. Развитие правовой базы фармаконадзора России

Fig. 1. Development of the legal framework of pharmacovigilance of Russian Federation

не позднее 15 календарных дней с момента, когда о ней стало известно.

Серьезная нежелательная реакция (СНР) — любая НР вне зависимости от дозы, связанная с применением ЛП: приведшая к смерти; врожденным аномалиям или порокам развития; представляющая собой угрозу жизни; требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности. Сведения о СНР также в обязательном порядке представляются в регуляторные органы. О СНР, являющихся ННР, как и о случаях СНР с летальным исходом следует репортировать в срочном порядке (для ускорения выработки необходимых административных решений) — не позднее 7 календарных дней с момента, когда о них стало известно.

В медицинской литературе и в нормативных документах используется термин «побочное действие»,

обозначающий любой фармакодинамический эффект (первичная или вторичная фармакодинамика), не относящийся к основному терапевтическому действию (цель назначения ЛП), включая аллергические реакции. Если побочное действие наносит вред здоровью или снижает качество жизни, его обозначают как НР. Возможен и положительный побочный эффект¹³.

Врачи обязаны репортировать о случаях ННР и СНР, но на практике часто возникают сложности при разделении симптомов заболевания и НР. Типичным примером является проаритмогенное действие основных классов антиаритмических препаратов, которые могут вызвать летальный исход у пациентов с нарушением сердечного ритма в анамнезе.

При выявлении доказанной причинно-следственной связи между НЯ и применением ЛС врач

¹³ Там же.

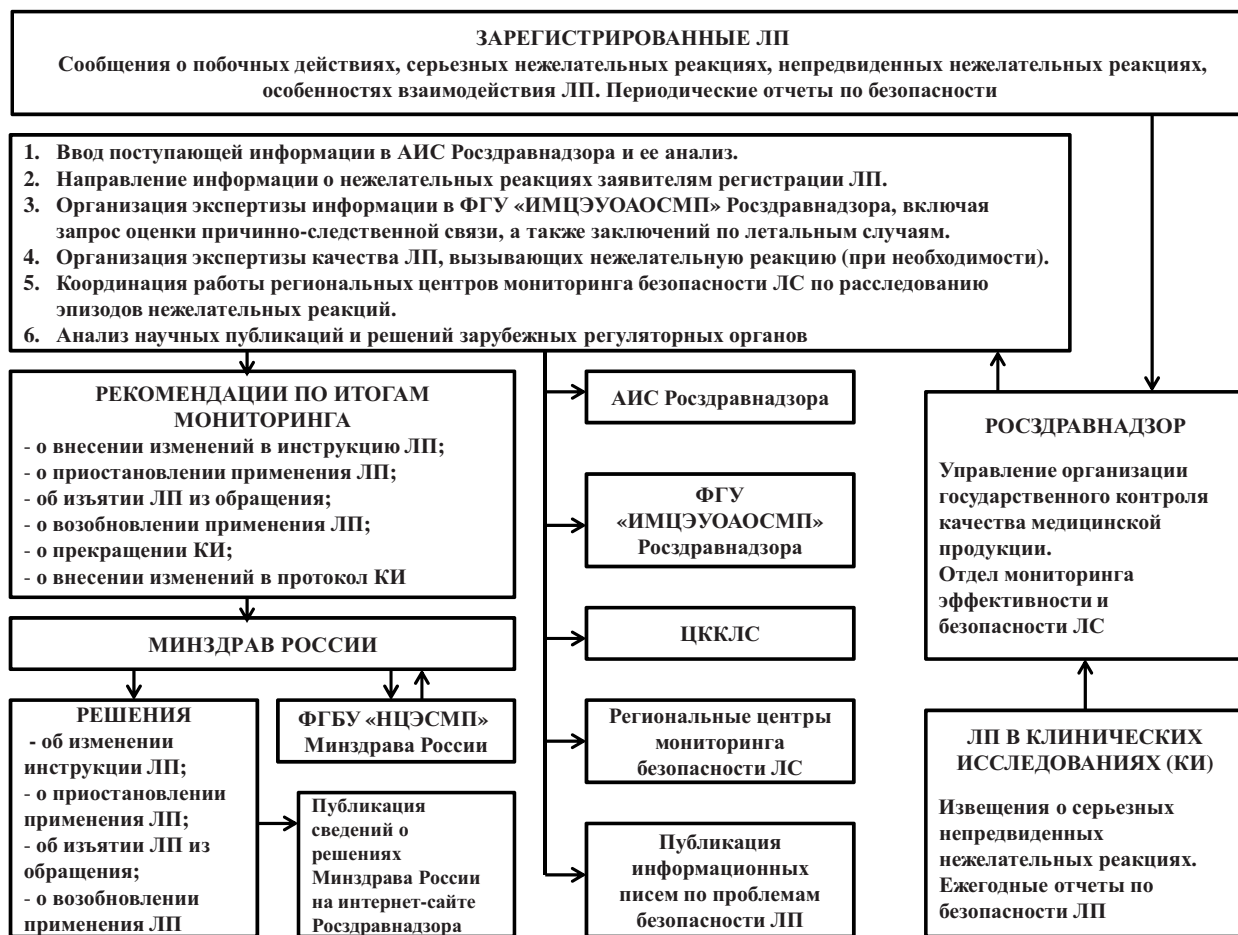


Рис. 2. Структура системы фармаконадзора в России¹⁴ [4]. ЛП — лекарственный препарат; КИ — клиническое исследование; ЛС — лекарственное средство; ФГУ «ИМЦЭУОАОСМП» Росздравнадзора — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационный методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора; ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ЦККЛС — Центр контроля качества лекарственных средств

Fig. 2. Pharmacovigilance structure in Russian Federation¹⁴ [4]. ЛП — finished pharmaceutical product; КИ — clinical trial; ЛС — medicinal product; ФГУ «ИМЦЭУОАОСМП» Росздравнадзора — Federal State Budgetary Institution «Information Methodology Centre for Evaluation, Monitoring and Analysis of Medicinal Products Circulation» of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor); ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России — Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ЦККЛС — Centre for Quality Control of Medicinal Products

должен немедленно поставить в известность руководство своей медицинской организации.

Если в процессе лечения выявляются изменения в результатах исследований с помощью лабораторных (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи и т. д.) и/или инструментальных методов (электрокардиография, ультразвуковое исследование и т. д.), не сопровождающиеся какими-либо явными клиническими проявлениями, врач не всегда может быстро выявить причинно-следственную связь между НР и ЛП.

Для этого разработаны специальные методики, с которыми многие врачи не ознакомлены. Орга-

низация учебного процесса в вузах, программы переподготовки врачей направлены на обучение достижению терапевтических целей и не предполагают изучение путей выявления НР на ЛС; информацию об этом студент может получить только в процессе освоения дисциплины «Клиническая фармакология».

Неумение врача выявлять НР становится опасным, например, при лечении пожилого пациента с полиморбидностью — наличием нескольких заболеваний у одного пациента в данный момент времени. У такой категории больных могут существенно ухудшаться фармакокинетические пара-

¹⁴ Там же.

метры из-за снижения выделительной функции почек, изменения процессов метаболизма в печени. Усугубляет ситуацию и лекарственное взаимодействие, затрудняющее определение причинно-следственной связи между НР и проводимой терапией [6].

МЕТОД СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ О СЛУЧАЯХ НР ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛП КАК ОСНОВНОЙ ИНСТРУМЕНТ ФАРМАКОНАДЗОРА

Врачебная деятельность включает в себя постоянный мониторинг уровня ответа пациента на лечение. Поэтому выявление НЯ, возникших на фоне лечения, становится рутинной процедурой в работе врача.

На практике в ситуациях, при которых нет четкой причинно-следственной связи между НЯ, возникшим у пациента, с каким-либо конкретным ЛП, извещения в Росздравнадзор не подаются. Кроме того, врачи могут делать ошибки при заполнении бланка извещения и при его отправке.

Согласно нормативным требованиям, за несообщение или сокрытие информации, предусмотренной частью 3 статьи 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут уголовную и административную ответственность. В связи с этим в медицинской организации должен быть назначен уполномоченный по фармаконадзору сотрудник, которому врачи обязаны сообщать о любом случае, когда возникает подозрение на НР или недостаточную терапевтическую эффективность препарата.

СС дает возможность проанализировать не только связь между назначением ЛП и развитием НР, но и оценить условия и сроки развития НР, принятые меры по ее купированию и исход случая. Также метод СС позволяет проводить статистический анализ распределения НР по производителям ЛП, формам выпуска, отследить определенную серию препарата в случае его ненадлежащего качества.

Ответственный за работу с НР в медицинской организации обязан действовать в соответствии с информационными письмами и методическими рекомендациями Росздравнадзора совместно со специалистами в области фармаконадзора организации (заместитель главного врача, клинический фармаколог) [5].

С 1 апреля 2019 г. в России начала работать обновленная национальная база НР, основанная на международном стандарте данных ICH E2B (R3), что может привести к увеличению количества СС, передаваемых из России в международные базы данных ВОЗ и ЕАЭС.

В автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора «Фармаконадзор» интегрирован подготовленный в 2018 г. перевод на русский язык международного регуляторного словаря в сфере обращения ЛП MedDra. АИС адаптирована для использования с мобильного телефона, что удобно для специалистов здравоохранения, пациентов и работников аптечных организаций [3].

СС должно направляться не позднее 15 календарных дней с того момента, как о НР стало известно ответственному в медицинской организации. Срочной отчетности подлежат сведения об СНР, представляющей угрозу для жизни и здоровья других пациентов (передача инфекций при применении препаратов крови, неэффективность ЛП при состояниях, создающих угрозу жизни) [5].

Для того чтобы облегчить процесс оценки степени достоверности причинно-следственной связи между НР и ЛП, разработаны специальные опросники, алгоритмы, шкалы.

Для оценки степени достоверности рекомендуется использовать классификацию и критерии, разработанные ВОЗ¹⁵. Согласно этой классификации, выделяют 6 степеней достоверности причинно-следственной связи (табл. 1), из которых только 3 первых степени (определенная, вероятная, возможная) относятся к высокой степени достоверности причинно-следственной связи и дают право на перевод НЯ в статус НР.

Врач вносит полученный результат в нужное поле извещения о НР, определяя степень достоверности причинно-следственной связи «ЛП—НР», как, например, «определенная».

На практике часто используется альтернативный метод оценки степени достоверности причинно-следственной связи между ЛП и НР — шкала Наранжо¹⁶ (табл. 2).

Для использования шкалы Наранжо специалисту нужно ответить на вопросы, а затем подсчитать сумму баллов с учетом знака «+» или «-».

Категории степени достоверности причинно-следственной связи «ЛП—НР» по шкале Наранжо в результате ответа на 10 вопросов:

- «определенная» — 9 и более баллов;
- «вероятная» — 5–8 баллов;

¹⁵ Методические рекомендации по осуществлению Управлениями Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации. Утв. Росздравнадзором 12.01.2012.

¹⁶ Там же.

Таблица 1. Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат—нежелательная реакция»¹⁷

Table 1. Classification of the degrees of validity of «drug—event causality»¹⁷

| Степень достоверности причинно-следственной связи | Характеристика причинно-следственной связи |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Определенная | Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема лекарственного препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления нежелательной реакции регрессируют после отмены препарата и возникают вновь при его повторном назначении |
| Вероятная | Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарственного препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам; клинические проявления регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата |
| Возможная | Клинические проявления нежелательной реакции, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарственного препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других препаратов и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену препарата неясная |
| Сомнительная | Клинические проявления нежелательной реакции, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарственного препарата; присутствуют другие факторы (прием других лекарственных средств, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения |
| Условная | Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к нежелательной реакции, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются |
| Неклассифицируемая | Сообщения о подозреваемой нежелательной реакции нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива |

Таблица 2. Шкала Наранжо для оценки причинно-следственной связи «лекарственный препарат—нежелательная реакция»¹⁸

Table 2. The Naranjo causality scale¹⁸

| № | Вопросы | Да | Нет | Неизвестно |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|------------|
| 1. | Были ли ранее достоверные сообщения об этой нежелательной реакции? | +1 | 0 | 0 |
| 2. | Нежелательная реакция возникла после приема подозреваемого лекарственного препарата? | +2 | -1 | 0 |
| 3. | Улучшилось ли состояние больного (проявления нежелательной реакции) после прекращения приема лекарственного препарата или после введения специфического антидота? | +1 | 0 | 0 |
| 4. | Возобновилась ли нежелательная реакция после повторного введения лекарственного препарата? | +2 | -1 | 0 |
| 5. | Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарственного препарата), которые могли вызвать нежелательную реакцию? | -1 | +2 | 0 |
| 6. | Было ли лекарственное средство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? | +1 | 0 | 0 |
| 7. | Была ли нежелательная реакция более тяжелой после увеличения дозы лекарственного препарата и менее тяжелой после ее уменьшения? | +1 | 0 | 0 |
| 8. | Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарственное средство при прежних его приемах? | +1 | 0 | 0 |
| 9. | Была ли нежелательная реакция подтверждена объективно? | +1 | 0 | 0 |
| 10. | Отмечалось ли повторение нежелательной реакции после назначения плацебо? | -1 | +1 | 0 |

¹⁷ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

¹⁸ Методические рекомендации по осуществлению Управлениями Росздравнадзора мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации. Утв. Росздравнадзором 16.01.2012.

- «возможная» — 1–4 балла;
- «сомнительная» — 0 и менее баллов.

Вследствие разнообразия симптомов НР могут возникнуть трудности с применением шкалы Наранжо. В связи с этим допускается применение других методов определения степени достоверности¹⁹.

Алгоритмы определения степени достоверности причинно-следственной связи «ЛП—НР» совершенствуются. В 2018 г., например, была создана шкала MONARCSi (M^Odi^fi^ed NARanjo Causality Scale for ICSRs, модифицированная оценочная шкала Наранжо для валидации индивидуального сообщения о НР). Создатели исключили некоторые вопросы из шкалы Наранжо и добавили новые, также изменилась система оценки в баллах (от 0 до 4), что привело к повышению чувствительности и специфичности данного теста [7].

В 2013 г. были опубликованы результаты научной работы по созданию «Шкалы определения степени достоверности причинно-следственной связи «НР—взаимодействие ЛС», улучшенной версии шкалы John R. Hogn и Philip D. Hansten (2007) [6, 8].

Использование шкалы определения степени достоверности причинно-следственной связи «НР—взаимодействие ЛС» можно считать целесообразным при анализе СС о НР, причиной которых может являться взаимодействие ЛП [6].

АКТИВНЫЙ НАДЗОР

Помимо анализа СС, выявление и профилактику НР осуществляют методом активного надзора путем изучения медицинской документации (карта стационарного больного, амбулаторная карта и др.), регулярного опроса пациента для выявления НР на фоне проводимого лечения.

Это трудоемкий процесс, требующий времени и кадровых ресурсов, но и наиболее результативный.

С целью оптимизации работы по выявлению НР создаются специальные автоматизированные методики.

Наиболее эффективной системой по выявлению и предупреждению НР признана методика глобальной оценки триггеров (Global Trigger Tool, GTT). Она разрабатывается с 2003 г. в Институте совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement, IHI) на основании работ D. Classen (1992 г.) и 37 других специфичных триггерных методик (изучались НР в отделении интенсивной терапии, перинатальном отделении и др.)²⁰.

Метод GTT представляет собой относительно простой и недорогой подход к выявлению тригге-

ров НР с последующей формальной оценкой характера и тяжести вреда, принесенного здоровью пациента. Метод позволяет выявлять осложнения при лечении, ретроспективно анализируя информацию случайной выборки карт стационарного больного законченных случаев лечения в стационаре. Чувствительность метода GTT для выявления пациентов, у которых возникли одно или несколько нежелательных событий, составляет 94,9%, а специфичность для выявления пациентов, у которых не были зафиксированы НР, составляет 100%. По некоторым данным, метод GTT повышает выявляемость НР более чем в 80 раз по сравнению с добровольным направлением СС о НР²¹.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

В России с 2010 г. развивается современная правовая база для регулирования обращения ЛП, внутреннего контроля качества и безопасности деятельности медицинской организации, созданы алгоритмы репортирования о НР с использованием АИС Росздравнадзора, что должно привести к повышению эффективности контроля безопасности ЛС.

В Москве функционирует более 300 медицинских учреждений Департамента здравоохранения (без учета ведомственных и частных медицинских центров). Таким образом, в столичном регионе происходит интенсивный оборот ЛП, проходят клинические исследования и внедряются новые ЛП. Это требует интенсификации и совершенствования работы по контролю за безопасностью фармакотерапии.

Процесс выявления и предотвращения НР должен стать неотъемлемой частью работы медицинского сообщества и осуществляться на регулярной основе. Для этого необходимо непрерывно проводить занятия (циклы лекций и практических занятий) в медицинских организациях. Это позволит осуществлять:

- информирование медицинского персонала о важности выявления НР и репортирования в контролирующие структуры;

- предупреждение сотрудников медицинских организаций о персональной ответственности (вплоть до уголовной) за сокрытие информации об обнаружении НР и несвоевременное репортирование о НР;

- информирование медицинского персонала о видах НР, сведения о которых необходимо передавать в контролирующие органы, и о сроках репортирования;

¹⁹ Методические рекомендации «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы)». Утв. Росздравнадзором 02.10.2008.

²⁰ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

²¹ Там же.

- ознакомление с методиками выявления причинно-следственной связи между НР и ЛП;
- обучение правилам оформления бланка СС о НР.

Уполномоченный государственный орган по фармаконадзору осуществляет постоянную помощь медицинским организациям по ознакомлению медицинского персонала с алгоритмом передачи СС в соответствующие структуры согласно стандартным операционным процедурам (СОПам) медицинских организаций.

Научно-исследовательские учреждения г. Москвы и других регионов должны активно участвовать в исследованиях, направленных на улучшение работы по выявлению НР, профилактику НР, внедрение мониторинга НР, основанных на современных методиках, в том числе методике ГТТ в связи с ее доказанной высокой эффективностью.

Для оптимизации работы фармаконадзора необходимо уделять особое внимание различным формам обучения врачей, в том числе врачей — клинических фармакологов.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного анализа показано, что оценка безопасности ЛП является актуальной проблемой медицины на современном этапе,

что требует улучшения работы системы фармаконадзора в Российской Федерации.

2. С целью оптимизации системы фармаконадзора необходимо регулярно проводить обучающие занятия (циклы лекций и практических занятий) в медицинских организациях с привлечением специалистов из профильных научно-исследовательских институтов.

3. Необходимо внедрять новые методы активного надзора и мониторинга по выявлению и предупреждению НР (в том числе методику, основанную на глобальной оценке триггеров, с учетом ее доказанной высокой эффективности).

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. Завидова СС, Намазова-Баранова ЛС, Тополянская СВ. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(1):6–14. [Zavidova S, Namazova-Baranova L, Topolyanskaya S. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14 (In Russ.)]
2. Конради АО, Полуничева ЕВ. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(3):137–43. [Konradi AO, Polunicheva YV. Inadequate compliance in the treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2004;10(3):137–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2004-10-3-137-143>
3. Мурашко МА. Росздравнадзор сегодня. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):9–19. [Murashko MA. Rosdravnadzor today. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):9–19 (In Russ.)]
4. Крупнова ИВ, Старостина ИС. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращения лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):40–9. [Krupnova IV, Starostina IS. Topical issues of the preventative control in the area of circulation of medicines. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):40–9 (In Russ.)]
5. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):72–7. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):72–7 (In Russ.)]
6. Казаков АС. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция — взаимодействие лекарственных средств». *Российский медицинский журнал*. 2013;(5):38–43. [Kazakov AS. The determination of confidence of cause-and-effect relation «untoward reaction — medicinal agents» interaction. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2013;(5):38–43 (In Russ.)]
7. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified NARAnjo causality scale for ICSRs (MONARCSi): A decision support tool for safety scientists. *Drug Saf*. 2018;41(11):1073–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>
8. Horn JR, Hansten PD. How to assess drug interaction case reports. *Pharmacy Times*. 2006;72(8):26.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

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

Городецкая Галина Ивановна. *Galina I. Gorodetskaya*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>

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

Крысанова Вера Сергеевна. *Vera S. Krysanova*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук. *Elena Yu. Demchenkova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Статья поступила 01.07.2019

После доработки 12.08.2019

Принята к печати 19.08.2019

Article was received 01 July 2019

Revised 12 August 2019

Accepted for publication 19 August 2019

Международный мониторинг безопасности лекарственных средств

*А. С. Казаков^{1,2}, Е. В. Шубникова², М. А. Дармостукова², И. И. Снегирева²,
Г. В. Кутехова², К. Э. Затолочина¹, Н. Ю. Вельц², Д. А. Каперко², Ю. В. Олефир²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Макляя, д. 6, Москва, 117198, Россия

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

Резюме. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1960-х годах после «талидомидовой трагедии» инициировала разработку международной программы мониторинга безопасности лекарственных средств. Задачами этой программы ВОЗ являются улучшение качества и повышение безопасности фармакотерапии пациентов, поддержка программ общественного здравоохранения путем предоставления информации для эффективной оценки соотношения пользы и риска применения лекарственных средств. В работе освещены основные направления программы, а также система взаимодействия участвующих в ней стран. Показаны функции сотрудничающего с ВОЗ центра мониторинга безопасности лекарственных средств в Уппсале — сбор и оценка информации об эффективности, неэффективности и рисках применения лекарственных средств, поступающей от стран — участников программы, и предоставление специалистам надежных, сбалансированных данных. Представлен обзор онлайн-ресурсов и методов, используемых международной базой данных о нежелательных реакциях VigiBase, которые позволяют специалистам осуществлять статистический поиск и анализ информации в базе. Описаны функции национальных центров мониторинга, расположенных в разных регионах мира, и особенности их взаимодействия с ВОЗ. Распространение независимой и достоверной медицинской информации по всему миру, продвижение фармаконадзора как науки, создание международных партнерств и объединение опыта специалистов из разных стран позволяют достичь значительного повышения безопасности применения лекарственных средств.

Ключевые слова: мониторинг безопасности лекарственных средств; нежелательные реакции; фармаконадзор; Всемирная организация здравоохранения; VigiBase

Для цитирования: Казаков АС, Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Кутехова ГВ, Затолочина КЭ, Вельц НЮ, Каперко ДА, Олефир ЮВ. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):120–126. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>

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

International Drug Safety Monitoring

*A. S. Kazakov^{1,2}, E. V. Shubnikova², M. A. Darmostukova², I. I. Snegireva²,
G. V. Kutekhova², K. E. Zatolochina¹, N. Yu. Velts², D. A. Kaperko², Yu. V. Olefir²

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

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

Abstract. In the 1960s, following the Thalidomide Disaster, the World Health Organization (WHO) initiated the development of an international drug safety monitoring programme. The objectives of this WHO programme are to improve the quality and safety of pharmaceuticals, and to support public health programmes by providing information for effective assessment of the risk-benefit ratio of medicinal products. The paper outlines the main focus areas of the programme and the mechanism of interaction between the countries involved. It summarises the functions of the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring located in Uppsala, namely, accumulation and assessment of data on efficacy, inefficacy and risks of medicinal products, which are communicated by the participating countries, and provision of reliable and coherent data to specialists. The paper provides a review of online resources and methods used by VigiBase — global database of adverse drug reactions — that make it

possible to search and analyse the data statistically. It describes the functions of the national monitoring centres located in different regions, and their interaction with the WHO. The dissemination of objective and reliable medical information throughout the world, promotion of pharmacovigilance as a science, creation of international partnerships and pooling of expertise from different countries allow for a significant improvement in the safety of pharmacotherapy.

Key words: drug safety monitoring; adverse drug reactions; pharmacovigilance; World Health Organization; VigiBase

For citation: Kazakov AS, Shubnikova EV, Darmostukova MA, Snegireva II, Kutekhova GV, Zanolochina KE, Velts NYu, Kaperko DA, Olefir YuV. International drug safety monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):120–126. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>

*Corresponding author: Aleksander S. Kazakov; KazakovAS@expmed.ru

В 60-е годы XX века вследствие недостатка информации о безопасности нового препарата талидомид произошли одна из крупнейших медицинских катастроф и последующее переосмысление отношения общества и специалистов здравоохранения к значимости нежелательных реакций при применении лекарственных средств. В 1962 г. на 15-й Всемирной ассамблее здравоохранения на основе докладов национальных учреждений было внесено предложение о создании международной системы мониторинга неблагоприятных последствий применения лекарственных средств в целях предотвращения повторения подобных трагедий. В 1968 г. в ходе 21-й Всемирной ассамблеи здравоохранения в резолюции 16.36 содержался призыв к систематическому сбору информации о серьезных нежелательных реакциях на лекарственные средства в ходе их разработки и особенно после того, как лекарственные средства становились доступны для применения в широкой клинической практике¹. Этот призыв привел к тому, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала формирование и утверждение программы международного мониторинга лекарственных средств [1].

Цель работы — обзор системы функционирования международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных средств.

Основные задачи программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств заключаются в улучшении качества лечения пациентов и повышении безопасности фармакотерапии, поддержке программ общественного здравоохранения путем предоставления надежной, сбалансированной информации для эффективной оценки соотношения пользы и риска применения лекарственных средств. После реализации экспериментального проекта в США в 1971 г. в штаб-квартире ВОЗ в Женеве была создана международная база данных о нежелательных ре-

акциях [1]. В 1978 г. эта база данных, ныне известная как VigiBase, была переведена в Уппсалу² (Швеция). Участники программы регулярно отправляют в VigiBase сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях (Individual Case Safety Reports, ICSRs), связанных с применением лекарственных препаратов. Изначально в данной программе участвовало всего 10 стран (Австралия, Канада, Чехословакия, ФРГ, Ирландия, Нидерланды, Новая Зеландия, Швеция, Великобритания, США). В настоящее время полноценными участниками программы международного мониторинга безопасности лекарственных средств являются 136 стран и 29 ассоциированных стран-участниц (рис. 1).

В рамках программы мониторинга безопасности лекарственных средств ВОЗ стремится содействовать их безопасному использованию на национальном уровне:

- оказывает помощь при разработке правил, норм, стандартов и руководящих принципов фармаконадзора, уделяя особое внимание национальным особенностям каждой страны;

- предоставляет государствам-членам международной программы платформы для организации сотрудничества по вопросам фармаконадзора;

- участвует в собраниях Глобального консультативного комитета по безопасности лекарственных средств для унификации стратегических и методологических разработок в области фармаконадзора;

- передает нормативные решения и сигналы о безопасности лекарственных средств на глобальном уровне;

- содействует интеграции фармаконадзора в программы общественного здравоохранения (например, программы лечения туберкулеза, ВИЧ-инфекции и малярии);

- поддерживает проведение учебных курсов и мероприятий по фармаконадзору, повышая рас-

¹ World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/ru/about/governance/world-health-assembly>

² Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org>

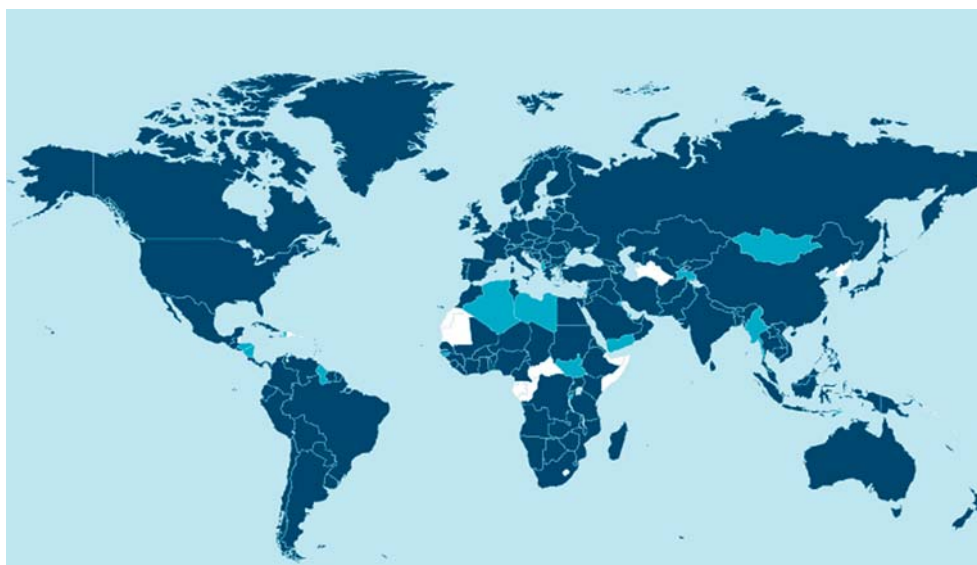


Рис. 1. Участники программы международного мониторинга безопасности лекарственных средств³
Fig. 1. Members of the WHO Programme for International Drug Safety Monitoring³

Примечание. Черный цвет — полноценные участники программы; серый цвет — ассоциированные страны-участницы; белый цвет — страны, не участвующие в программе.
Note. Black — official member countries; gray — associate member countries; white — countries that are not members of the WHO Programme.

пространение и интеграцию информации о безопасности лекарственных средств среди населения различных стран мира⁴ [1].

Одной из целей программы ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств является раннее выявление проблем, не идентифицированных в ходе клинических исследований и известных как сигналы. В 2011 г. Консультативный комитет ВОЗ по безопасности лекарственных средств (WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products, ACSoMP) рекомендовал сделать информацию о сигналах публичной. С 2012 г. сообщения о сигналах публикуются в бюллетене ВОЗ *Pharmaceuticals Newsletter*. Бюллетень выпускается раз в два месяца и содержит разделы, касающиеся вопросов регулирования обращения лекарственных средств, безопасности лекарственных средств и их компонентов, и отдельный раздел — «Сигналы».

Сотрудничающим с ВОЗ центром по международному мониторингу безопасности лекарственных средств является Уппсальский центр мониторинга⁵ (Uppsala Monitoring Centre, UMC), который отвечает за управление техническими и научными аспектами программы. Эта деятельность осуществляется в соответствии с политикой

ВОЗ, в тесном взаимодействии со штаб-квартирой в Женеве, и включает в себя сбор, оценку, кодирование, структурирование и передачу в *VigiBase* информации от стран — участников программы об эффективности, неэффективности и рисках применения лекарственных средств. Одна из основных функций центра — проведение скрининга и анализа международных данных о нежелательных реакциях при использовании лекарственных средств с целью наиболее раннего выявления сигналов об их безопасности. UMC также предоставляет пользователям *VigiBase* специализированные инструменты для ввода и управления данными (*VigiFlow*⁶), поиска и анализа информации (*VigiLyze*⁷) и др.

UMC получает сводные отчеты о подозреваемых нежелательных реакциях на зарегистрированные лекарственные препараты (включая вакцины) из более чем 130 национальных центров фармаконадзора стран, участвующих в Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Ежеквартальный анализ данных *VigiBase* осуществляется с целью поиска сигналов о безопасности лекарственных средств.

Информацию о возможной причинно-следственной связи «лекарственное средство — нежела-

³ Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>

⁴ World Health Organization (WHO). <https://www.who.int>

⁵ WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. <https://www.who-umc.org/>

⁶ *VigiFlow*. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/>

⁷ *VigiLyze*TM — UMC Data mining. <https://www.vigilyze.who-umc.org>

тельная лекарственная реакция», определенную как сигнал, следует рассматривать как гипотезу о возможной проблеме по безопасности лекарственных средств, так как ранние сигналы могут быть слишком неопределенными и предварительными по существу, а их оценка может существенно измениться с течением времени, когда будет собрано больше данных. Сигнал может быть усилен путем объединения сообщений и опыта разных стран, поэтому международное сотрудничество имеет большое значение [2–4].

В дополнение к УМС (Швеция) в мире существует еще четыре сотрудничающих центра ВОЗ⁸ — в Марокко, Нидерландах, Норвегии и Индии, работающих в области фармаконадзора, каждый из которых специализируется на определенных проблемах международного мониторинга безопасности лекарственных средств.

Рабатский сотрудничающий центр ВОЗ по совершенствованию практики фармаконадзора (Марокко) с 2011 г. действует по повышению безопасности фармакотерапии в регионе Восточного Средиземноморья, франкоязычных и арабских странах, участвует в проектах по интеграции систем отчетности о безопасности пациентов в различных медицинских учреждениях и фармаконадзора в программах общественного здравоохранения (например, программа по лечению туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью). Центр оказывает ВОЗ поддержку в разработке руководящих принципов, инструментов и методов фармаконадзора для выявления и сведения к минимуму ошибок в применении лекарственных средств. Центр также проводит анализ состояния и оценку эффективности и развития системы фармаконадзора в Африке⁹.

Нидерландский сотрудничающий центр ВОЗ по фармаконадзору с 2013 г. специализируется на обработке и научной оценке спонтанных сообщений, полученных от пациентов. Роль данного центра заключается в оказании помощи ВОЗ в обучении стран-участниц методам стимулирования спонтанного репортирования и управления спонтанными сообщениями, отправленными пациентами. В сотрудничестве с Университетом Гронингена Нидерландский сотрудничающий центр проводит исследования для глобального фарма-

конадзора, направленные на изучение значимости и ценности информации, получаемой из спонтанных сообщений от пациентов. Кроме того, центр содействует развитию фармаконадзора как дисциплины в колледжах и университетах, разрабатывая и поддерживая учебную программу по фармаконадзору для студентов медицинских, фармацевтических и парамедицинских факультетов¹⁰.

Норвежский сотрудничающий центр ВОЗ по статистической методологии лекарственных средств был создан в 1982 г. в Осло при кафедре фармакоэпидемиологии Норвежского института общественного здравоохранения при финансовой поддержке правительства Норвегии. Основными направлениями деятельности центра являются разработка и ведение классификации анатомо-терапевтических химических веществ (АТХ) и системы установленной суточной дозы (Defined Daily Dose, DDD)¹¹.

Индийский сотрудничающий центр ВОЗ в 2017 г. был назначен в качестве специализированного центра по программам общественного здравоохранения и регуляторных служб¹².

С 1960-х годов в VigiBase поступают спонтанные сообщения и другие виды отчетов о безопасности лекарственных средств от стран — участников международной программы мониторинга безопасности лекарственных средств. По состоянию на август 2019 г. VigiBase содержала 20,7 млн сообщений (рис. 2), включая большую часть информации из других крупных баз данных Европейского союза, Китая и США (рис. 3).

УМС предоставляет специалистам различные онлайн-ресурсы, обеспечивающие быстрый и подробный обзор данных VigiBase с возможностями осуществления поиска статистической информации о нежелательных реакциях и ее анализа.

Одним из инструментов, который удобно использовать для получения глобального, регионального или национального обзора нежелательных реакций, является VigiLyze. Этот инструмент позволяет отслеживать международные данные о безопасности лекарственных средств и осуществлять поиск информации, подтверждающей данные спонтанных сообщений в своей стране. С помощью VigiLyze можно сравнить международные данные спонтанных сообщений с националь-

⁸ <https://www.who.int/ru/about/who-we-are/structure/collaborating-centres>

⁹ WHO Collaborating Centre for Strengthening Pharmacovigilance Practice. <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-maroc/en/>

¹⁰ WHO Collaborating Centre for Pharmacovigilance in Education and Patient Reporting. <https://www.lareb.nl>
<https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-netherlands/en/>

¹¹ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <https://www.who.no>
<https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-norwegian/en/>

¹² WHO-Collaborating Centre for Pharmacovigilance in public health programmes and regulatory services. https://ipc.gov.in/PvPI/pv_home.html
<http://www.whogis.com/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-india/en/>

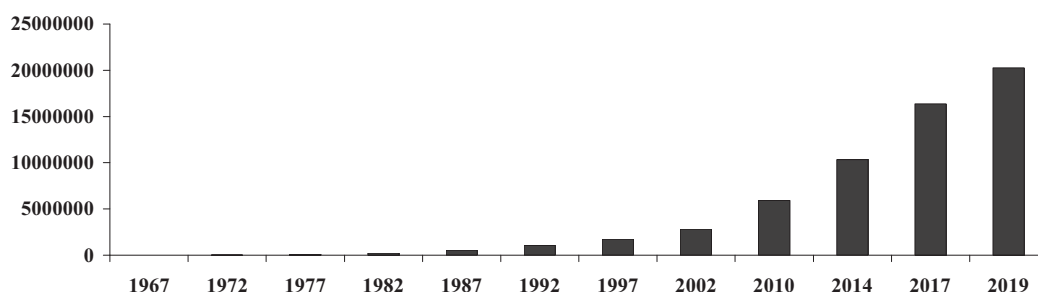


Рис. 2. Динамика поступления спонтанных сообщений в VigiBase (по годам)

Fig. 2. Changes in the numbers of individual case safety reports (ICSRs) submitted to VigiBase (by years)

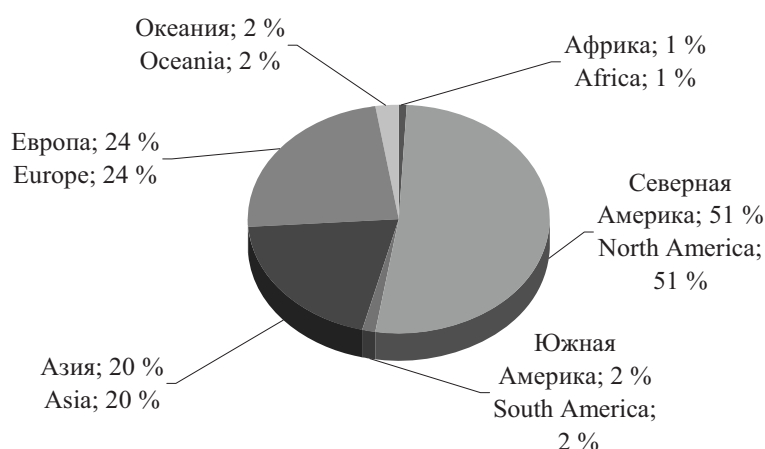


Рис. 3. Доля спонтанных сообщений в VigiBase (по регионам)

Fig. 3. Share of individual case safety reports (ICSRs) in VigiBase (by regions)

ными и получить доступ к информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства, которых еще нет на национальном рынке¹³.

Для анализа большого количества информации, содержащегося в VigiBase, используются различные алгоритмы и методы, такие как vigiGrade, vigiRank, vigiMatch и некоторые другие¹⁴.

Метод vigiGrade представляет собой многомерный способ оценки объема, качества и полноты информации, содержащейся в полученных спонтанных сообщениях. Каждый параметр оценивается по определенной шкале, затем баллы складываются в итоговую оценку для всего сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях. Максимальный балл составляет 1,0. Информация, представляемая в VigiBase Российской Федерацией, всегда высоко оценивается УМС — от 0,9 до 1,0.

Использование метода оценки полученных спонтанных сообщений — не только часть взаимодействия сотрудничающего центра ВОЗ со странами-участниками, но и показатель «истинного» сигнала, поэтому vigiGrade явля-

ется одним из параметров, включенных в метод vigiRank, используемый УМС при обнаружении сигналов.

Метод vigiMatch используется в УМС с 2014 г. для выявления дубликатов при обнаружении сигналов. Метод vigiRank представляет собой прогностическую модель, которая ранжирует сигналы в соответствии с несколькими аспектами в зависимости от силы доказательности (диспропорциональность, давность информации, оценка полноты vigiGrade, географическое распространение нежелательной реакции и число нарративов в полученных сообщениях). С 2014 г. vigiRank успешно применяется УМС для обнаружения сигналов в VigiBase¹⁵.

Для того чтобы получить достоверную и всеобъемлющую картину рисков, связанных с применением лекарственных средств, недостаточно только спонтанных сообщений; необходимы и другие методы контроля безопасности. Прямое репортирование от пациентов было создано во многих странах и признано ценным дополнительным источником информации о безопасности лекарственных пре-

¹³ VigiLyze™ — UMC Data mining. <https://www.vigilyze.who-umc.org>

¹⁴ <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/vigimethods/>

¹⁵ Там же.

паратов. Во многих странах органами здравоохранения, учеными, практикующими врачами и производителями лекарственных средств изучаются и разрабатываются алгоритмы оценки сообщений и нежелательных реакций [5, 6].

Международные центры фармаконадзора, включая УМС, пропагандируют идею информирования пациентов об их активной роли в фармаконадзоре, а приоритетной задачей последних лет является мотивация пациентов сообщать о нежелательных реакциях при фармакотерапии своим лечащим врачам или непосредственно в местные или национальные центры фармаконадзора¹⁶. Новые современные электронные методы репортирования, например онлайн-приложения или мобильные приложения, обогащают, упрощают и расширяют возможности обмена и получения важной доступной информации по безопасности лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная задача международной системы мониторинга неблагоприятных последствий применения лекарственных средств заключается в повышении безопасности фармакотерапии для

пациентов посредством эффективной глобальной практики фармаконадзора.

Распространение независимой и достоверной медицинской информации по всему миру, изучение пользы и риска применения лекарственных средств, продвижение фармаконадзора как науки, внедрение данных о безопасности лекарственных средств в повседневную клиническую практику, создание международных партнерств и объединение опыта специалистов из разных стран, развитие коммуникационного потенциала, а также международное взаимодействие между регуляторными органами различных стран, обеспечиваемое УМС, будут способствовать значительному улучшению качества лечения пациентов и повышению безопасности фармакотерапии.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Drugs. Adverse drug reactions and safety control*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
2. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(3):45–8. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Yefremova TA. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(3):45–8 (In Russ.)]
3. 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, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of develop-
- ment. *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.)]
4. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рычичкина ЕМ, Лепяхин ВК, Романов БК и др. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(1):20–6. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Rychikhina EM, Lepakhin VK, Romanov BK, et al. Improving the system of evaluating drug safety information in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(1):20–6 (In Russ.)]
5. Härmark L, Raine J, Leufkens H, Edwards IR, Moretti U, Sarinic VM, Kant A. Patient-reported safety information: a renaissance of pharmacovigilance? *Drug Saf*. 2016;39(10):883–90. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0441-x>
6. Rolfes L, Hunsel F, Linden L, Taxis K, Puijenbroek E. The quality of clinical information in adverse drug reaction reports by patients and health-care professionals: a retrospective comparative analysis. *Drug Saf*. 2017;40(7):607–14. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0530-5>

¹⁶ Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/specialist-centres/>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук. *Elena V. Shubnikova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

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

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

Кутехова Галина Викторовна. *Galina V. Kutekhova*. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

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

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

Каперко Дмитрий Алексеевич. *Dmitry A. Kapenko*. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. *Yuri V. Olefir*, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Статья поступила 20.06.2019

После доработки 13.08.2019

Принята к печати 19.08.2019

Article was received 20 June 2019

Revised 13 August 2019

Accepted for publication 19 August 2019

Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности

*Е. М. Бовина¹, Б. К. Романов¹, А. С. Казаков^{1,2}, Н. Ю. Вельц¹, Е. О. Журавлева¹,
Т. М. Букатина¹, Р. Н. Аляутдин¹, В. А. Меркулов¹

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

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

Резюме. Наноразмерные лекарственные средства отличаются особыми физико-химическими, биологическими, фармакокинетическими параметрами. Эти свойства могут использоваться для обеспечения адресной доставки препаратов, пролонгирования их эффекта и уменьшения побочного действия. Важной задачей, требующей внимания, остается изучение потенциальных рисков, возникающих при терапии такими препаратами. **Цель работы:** анализ требований отечественных и зарубежных регуляторных органов, предъявляемых к безопасности наноразмерных лекарственных средств. В работе представлена классификация наиболее перспективных наносистем, содержащих лекарственные средства, и проведен анализ существующих подходов к оценке безопасности наноразмерных лекарственных средств в России и за рубежом. Показано, что при оценке безопасности наряду со свойствами активной субстанции необходимо учитывать особенности наносистемы (полимерного покрытия, носителя и т. д.), связанные с ее размерами, характером распределения в организме, зарядом наночастиц, способностью к индукции окислительного стресса. Проанализированы отечественные и зарубежные нормативные документы, регламентирующие процедуру оценки безопасности наноразмерных лекарственных средств. **Выводы:** несмотря на наличие рекомендаций регуляторных органов, необходимо дальнейшее совершенствование требований к регистрации и оценке безопасности наноразмерных лекарственных средств. Необходимо расширение нормативной базы, регламентирующей разработку, контроль качества, эффективности и безопасности применения в медицине наноматериалов с учетом структурных особенностей активной субстанции и наноносителей.

Ключевые слова: безопасность лекарственных средств; нанопрепараты; наночастицы; наноноситель; липосомы; направленный транспорт лекарств

Для цитирования: Бовина ЕМ, Романов БК, Казаков АС, Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ, Аляутдин РН, Меркулов ВА. Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):127–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138>

***Контактное лицо:** Бовина Евгения Михайловна; bovinaem@expmed.ru

Nanoscale Therapeutic System: Safety Assessment Features

*Е. М. Bovina¹, В. К. Romanov^{1,2}, А. С. Kazakov¹, Н. Ю. Velts¹, Е. О. Zhuravleva¹,
Т. М. Bukatina¹, Р. Н. Alyautdin¹, В. А. Merkulov¹

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

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

Abstract. Nanoscale drugs differ in special physicochemical, biological, pharmacokinetic parameters. These properties can be used to provide targeted delivery, prolong the action of drugs, as well as reduce their side effects. An important problem that needs attention is the study of the potential risks arising from the treatment of such drugs. The **aim** of the study: analysis of the requirements of domestic and foreign regulators for the safety of nanoscale drugs. The paper presents the classification of the most promising nanosystems containing drugs, and an analysis of the existing principles for assessing their safety in Russia and abroad has been carried out. It was shown that when assessing the safety of nano-sized drugs,

along with the properties of the active substance, it is necessary to take into account the properties of the nanosystem (polymer coating, carrier, etc.), related to its size, distribution pattern, charge of nanoparticles, and ability to induce oxidative stress. Domestic and foreign regulatory documents governing the procedure for assessing the safety of pharmacological substances derived from nanotechnology was analyzed. **Conclusions:** Despite the availability of recommendations from regulatory authorities, further improvement of the requirements for registration and safety assessment of nanoscale drugs is necessary. Further development of the regulatory framework governing the development, quality, efficiency and safety of nanomaterials in medicine is necessary, taking into account the structural issues of the active substance and nano-carriers.

Key words: drug safety; nanomedicines; nanoparticles; nanocarrier; liposomes; drug targeting

For citation: Bovina EM, Romanov BK, Kazakov AS, Velts NY, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Alyautdin RN, Merkulov VA. Nanoscale therapeutic system: safety assessment features. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):127–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138>

*Corresponding author: Evgenia M. Bovina; bovinaem@expmed.ru

Изучение и использование нанотехнологий для создания лекарственных средств в настоящее время является перспективным и быстро развивающимся направлением медицинской химии и фармакологии [1, 2]. Применение нанотехнологий в медицине позволяет осуществлять раннюю диагностику заболеваний, обеспечивать адресную доставку препаратов к мишени и повышает эффективность терапии по сравнению с уже существующими методами лечения. Тем не менее оценка безопасности является неотъемлемой частью разработки, изучения и применения новых наноразмерных лекарственных средств [1].

Первый в мире нанопрепарат — Doxil® (липосомальная пегилированная форма доксорубина со сниженной токсичностью) был зарегистрирован в 1995 г. в США [3]. К 2019 г. объем инвестиций в разработку нанопрепаратов прогнозировался на уровне 178 млрд долларов [4]. На фармацевтический рынок выведено более ста нанопрепаратов с различными показаниями: химиотерапевтические препараты доксорубина [5], паклитаксела (AbraXane®) [6], противогрибковые препараты амфотерицина В [7] и др. Продажи одного только препарата AbraXane® по нескольким онкологическим показаниям за 2015 г. были оценены в 967 млн долларов [8].

Особые физико-химические (растворимость, реакционная способность и др.) и фармакокинетические свойства (биодоступность, абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) нанопрепаратов, обусловленные их размерными характеристиками, требуют тщательного изучения эффективности таких лекарственных средств и соотношения польза-риск при их применении [1].

Негативные последствия применения некоторых нанопрепаратов, например недостаточная эффективность или тяжесть побочных эффектов, могут стать поводом к прекращению обращения и клинических испытаний таких лекарственных средств [9].

Таким образом, несмотря на потенциальную пользу наноразмерных лекарственных средств,

оценка их эффективности и безопасности требует особых подходов, учитывающих специфику их структуры и свойств.

Цель работы: анализ требований отечественных и зарубежных регуляторных органов, предъявляемых к безопасности наноразмерных лекарственных средств.

ВИДЫ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ НОСИТЕЛЕЙ

Можно выделить основные типы наиболее часто используемых наноразмерных лекарственных средств и их носителей [10–12] (табл. 1): неорганические наночастицы (Fe_3O_4 , TiO_2 , ZnO , SiO_2 и др.); липосомы; конъюгаты полимер—лекарственное средство, белок—лекарственное средство и полимер—белок; мицеллы (блок-сополимерные мицеллы); нанокристаллы; вирусные носители лекарственных препаратов.

Неорганические наночастицы, в частности наночастицы оксидов металлов, — одни из самых распространенных наноматериалов [13–17]. Оксид железа (Fe_3O_4) [13] и диоксид кремния (SiO_2) [14] широко применяются для терапевтических целей, включая таргетную (адресную) доставку лекарств; оксид железа (Fe_3O_4) [13] и комплексы редкоземельных элементов, в частности гадолиния (Gd) [15], — для диагностических целей в качестве контрастных средств для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наночастицы оксида цинка (ZnO) используются при производстве солнцезащитных кремов, пищевых добавок, пигментов и биосенсоров [16]. Наноразмерная форма диоксида титана (TiO_2) находит применение в качестве пигмента, загустителя и поглотителя ультрафиолетовых лучей в составе косметических средств и средств по уходу за кожей, а также как вспомогательное средство для облегчения интеграции искусственных медицинских имплантатов в костную ткань [17].

Липосомы — липидные везикулы, состоящие из одного или нескольких фосфолипидных бисло-

Таблица 1. Примеры наноразмерных лекарственных средств, разрешенных к применению в некоторых странах

Table 1. Incomplete list of regulatory approved nanomedicines for use in some countries

| Препарат [Производитель] | Тип наноразмерного лекарственного средства или носителя | Показания к применению | Год регистрации (регуляторный орган) |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Feraheme® (ферумокситол) [AMAG Pharmaceuticals, Inc] | Неорганические наночастицы | Железодефицитная анемия | 2007 (FDA) |
| Doxil®/Caelyx™ (доксорубин) [Johnson & Johnson] | Липосомы | СПИД-ассоциированная саркома Капоши, рак молочной железы, рак яичников, множественная миелома | 1995 (FDA) |
| Pegasys® (пегилированный интерферон альфа-2а) [Hoffmann-La Roche] | Конъюгат полимер—белок | Хронический гепатит В, С | 2002 (FDA) |
| Abraxane® (паклитаксел) [Abraxis BioScience, LLC/Celgene Corporation] | Конъюгат белок—лекарственное средство (альбумин-связанные наночастицы) | Метастазирующий рак молочной железы, рак печени, немелкоклеточный рак легкого, метастазирующий рак поджелудочной железы | 2005 (FDA) |
| Estrasorb (эстрадиол) [Novavax] | Мицеллы | Вазомоторный синдром при менопаузе | 2003 (FDA) |
| Xerlion (палиперидон) [Johnson & Johnson] | Нанокристаллы | Шизофрения | 2011 (EMA) |
| Oncorine™ (H101) [Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd] | Онколитический рекомбинантный аденовирус | Опухоли головы и шеи | 2005 (CFDA) |

Примечание. FDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration); EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency); CFDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств в Китае (China Food and Drug Administration).

ев, разделенных водной фазой, используемые для адресной доставки лекарственных средств. Эта структура была открыта в середине 60-х годов прошлого века при изучении роли фосфолипидов в свертывании крови [18]. Липосомы являются одним из наиболее распространенных типов наночастиц, используемых в системах для адресной доставки лекарственных средств [19–21]. Кроме того, разрабатываются так называемые «флипосомы» — липосомы со встроенными в липидный бислой веществами — молекулярными переключателями, реагирующими, к примеру, на изменение pH среды или температурных условий в заданной области. В результате изменения внешних условий (pH или температуры) происходит конформационный переход молекулярного переключателя, что приводит к разрыву липидного бислоя и высвобождению инкапсулированного вещества [21]. В настоящее время проводятся клинические испытания термочувствительных липосом с доксорубином (ThermoDox®), высвобождающих активную субстанцию при локальном нагреве тканей сверхвысокочастотным излучением [20].

Конъюгаты полимер—лекарственное средство, белок—лекарственное средство и полимер—белок представляют собой молекулы действующего вещества лекарственного средства, связанные с полимерными или белковыми структурами. Конъюгирование с макромолекулярными носителями изменяет скорость выведения препарата из организма и обеспечивает возможность его высвобождения в течение длительного времени. Кроме того, это ограничивает поглощение лекарственного средства клетками в процессе эндоцитоза, тем самым способствуя адресной доставке. Поскольку в качестве носителя используются в основном хорошо растворимые белки и полимеры, применение таких конъюгатов также позволяет решить проблему растворимости низкостворимых лекарственных средств [22].

Мицеллярные наноразмерные лекарственные средства представляют собой коллоидные блок-полимерные амфифильные таргетные наноразмерные носители с инкапсулированным действующим веществом. Полимерные мицеллы часто служат в качестве переносчиков гидрофобных сое-

динений, улучшая растворимость лекарственного средства. Использование наночастиц с относительно высокой молекулярной массой обеспечивает более продолжительную циркуляцию препарата в крови. При доставке лекарственного средства в целевую ткань мицеллы способны распадаться на более низкомолекулярные структуры, что позволяет удалять составляющие мицеллу поверхностно-активные вещества из организма [23].

Нанокристаллы — кристаллы, размеры которых по одному или нескольким измерениям лежат в наноразмерном диапазоне. Нанокристаллические лекарственные средства имеют преимущества по сравнению с макроаналогами, связанные с переходом вещества в наноразмерный диапазон: улучшение растворимости, повышение биодоступности без использования вспомогательных веществ [24].

Наиболее распространенными наноразмерными носителями на основе вирионов являются ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы. Основным преимуществом вирусных векторов является их высокая эффективность как инструментов для доставки генетического материала в клетки тканей. Так, в препаратах Glybera (алипоген типарвовек) компании UniQure [25] и Luxturna (воретиген непарвовек) компании Novartis [26], предназначенных для лечения заболеваний, вызванных наследуемым дефектом (мутацией) гена в организме пациента, доставка рабочей копии генов осуществляется с помощью аденоассоциированного вирусного вектора.

ПОЛЬЗА И РИСК ПРИМЕНЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Преимущества использования наноразмерных лекарственных средств

Снижение токсичности. Применение нанопрепаратов открывает широкие возможности для решения проблем, связанных с токсичностью лекарственных средств.

Доксорубин эффективен в отношении значительного числа видов злокачественных новообразований, включая лейкомию, лимфому, рак молочной железы, матки, яичников и легких [27]. Однако, как и большинство химиотерапевтических препаратов, доксорубин обладает высокой токсичностью. Побочные эффекты включают тяжелую миелосупрессию, тошноту и рвоту, поражение слизистых оболочек и кожи (стоматит, алопеция, тяжелое местное повреждение тканей и гиперпигментация вен) [28]. Наиболее опасным побочным действием доксорубина является кумулятивная дозозависимая кардиотоксичность, следствием которой может стать необратимая стойкая сердечная недостаточность [29]. Одним

из возможных путей снижения токсичности доксорубина является использование для его переноса наноразмерных транспортных систем, например липосом. Это позволяет уменьшить не только эффективную дозу лекарственного средства, но и нежелательные реакции при его применении [28, 29].

Адресная доставка. Наноразмерные системы применяются для доставки лекарственных средств к определенным тканям и обеспечения контролируемого высвобождения действующих веществ [11]. В качестве носителей могут применяться липосомы, мицеллы, вирусы [12, 19, 23].

Первые попытки использовать липосомы для адресной доставки лекарственных средств (пенициллин, актиномицин D) были предприняты группой Грегори Грегориадиса [19]. Механизм адресной доставки липосом связан с повышенной проницаемостью тканей органов, которые имеют прерывистый эндотелий (например, печень, селезенка и костный мозг) и тканей в местах инфекции или воспаления [30]. В опухолевых тканях вследствие ускоренного роста увеличивается проницаемость кровеносных сосудов, что позволяет липосомам выходить в интерстиций и накапливаться в области поражения [30]. Конъюгирование липидного слоя липосомы и полиэтиленгликоля (пегилирование) позволяет также увеличить время циркуляции препарата в крови за счет предотвращения опсонизации — взаимодействия наночастицы с усиливающими фагоцитоз белками ретикуло-эндотелиальной системы [31]. Кроме того, разработаны методы активной адресной доставки лекарственного средства с помощью присоединения к носителям лигандов, которые связываются со специфическими молекулярными и макромолекулярными сигналами на поверхности клеток-мишеней [32].

Минимизация использования вспомогательных веществ (солюбилизаторов). Для повышения растворимости паклитаксела (действующее вещество препарата Taxol®) ранее применялось полиэтиоксилированное касторовое масло (Stemorphor®EL). Однако этот растворитель цитотоксичен и вызывает тяжелые реакции гиперчувствительности [6]. Таким образом, высокая системная токсичность лекарственных средств, содержащих подобные растворители, требует снижения дозы действующего вещества, что приводит к уменьшению эффективности препаратов.

Разработка наносистем, содержащих химиотерапевтические агенты, позволила отказаться от использования токсичных солюбилизаторов. Примером такой системы является препарат Abraxan® (наб-паклитаксел компании Celgene), содержащий нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что альбумин

регулировал процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, и присутствие этого компонента в препарате *Абрахан*[®] стимулировало транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия. Исследователями была высказана гипотеза о том, что улучшение трансэндотелиального транспорта, опосредованного транспортером альбумина *gp-60*, способствует накоплению паклитаксела в опухоли. Лучшая переносимость препарата *Абрахан*[®] по сравнению с паклитакселом, солюбилизированным *Стеморфог*[®]EL, позволяет вводить *Абрахан*[®] пациентам в значительно более высокой дозе, достигая большей эффективности [6].

Факторы потенциальной токсичности наноразмерных лекарственных препаратов

Морфологические особенности наноструктур. Очень высокая удельная поверхность наноматериалов увеличивает их адсорбционную емкость, реакционную способность и каталитические свойства [33]. Это может приводить, в том числе, к увеличению продукции свободных радикалов и активных форм кислорода и далее к повреждению биологических структур (липиды, белки, нуклеиновые кислоты, в частности, ДНК) [34]. Известно, что в зависимости от размера наночастицы по-разному адсорбируют белки плазмы и взаимодействуют с иммунными клетками [35]. Таким образом, некоторые типы наночастиц способны проявлять цитотоксические свойства, вызывать воспалительные или аллергические реакции.

Различия в размерах наночастиц даже в несколько нанометров приводят к значительным изменениям реакций воспалительного и окислительного стресса [36]. Свободнорадикальная/окислительная активность нанопрепаратов может стать причиной генотоксичности, воспаления и фиброза, активации ассоциированных клеточных сигнальных путей [34]. В нескольких исследованиях было показано, что окислительный стресс, индуцированный наночастицами металлов и их оксидов, приводил к возникновению интерстициального воспаления легких, повреждению головного мозга [37, 38]. Наночастицы меди, серебра и алюминия в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показали способность преодолевать гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения и оказывать нейротоксическое действие [39]. В эксперименте введение наночастиц металлов усугубляло когнитивный дефицит, вызванный тепловым стрессом, вызвало нарушение гематоэнцефалического барьера и образование отеков головного мозга.

В работе М. Di Gioacchino с соавт. [40] показано, что наночастицы металлов и углеродные наночастицы (фуллерены и нанотрубки) обладают выраженной иммуномодулирующей активностью,

индуцируя как иммуностимуляцию, так и иммуносупрессию. Накапливаясь в лимфатических узлах, наночастицы могут вызывать измененный иммунный ответ или даже аутоиммунную реакцию, провоцировать аллергическую сенсibilизацию, модулировать продукцию цитокинов и воспалительные процессы. По данным некоторых исследователей, чем меньше размер наночастицы, тем больше вероятность поляризации М1-макрофагов и, как следствие, активации синтеза цитокинов, индукции воспаления и усиления цитотоксичности [41].

Особые наноразмерные структуры — нанотрубки — являются привлекательной транспортной системой, в том числе для онкологических лекарственных препаратов, в связи с легкостью функционализации поверхности нанотрубок [42]. Эта особенность позволяет модифицировать стенки нанотрубок сразу несколькими функциональными группами, например для одновременного таргетирования и улучшения биосовместимости.

Однако было обнаружено, что интратрахеальное введение противоопухолевого препарата, носителем активного вещества в котором были нанотрубки, привело к развитию тяжелой пневмонии [43]. Авторами работы было высказано предположение, что токсическое воздействие углеродных нанотрубок могло быть следствием формы наноносителя, а не материала, из которого он изготовлен, и токсичность нанопрепаратов может, таким образом, зависеть от их морфологических особенностей. Похожий механизм токсичности наблюдался у наночастиц асбеста. Было обнаружено, что чем выше аспектное отношение сторон, тем более токсична частица. Рак легких связывается с наличием в легких асбестовых волокон длиной более 10 мкм, мезотелиома — волокон длиной более 5 мкм, асбестоз — волокон длиной более 2 мкм [44]. Показано также, что потенциально используемые для визуализации и диагностики наночастицы золота диаметром 1,4 нм проявляли токсичность, тогда как частицы диаметром 15 нм токсических свойств не проявляли [45].

Токсичность вспомогательных веществ: носителя, поверхностно-активного вещества, солюбилизатора. При попадании в организм нанопрепараты могут подвергаться деградации в организме с высвобождением непосредственно действующего вещества, материала носителя, поверхностно-активного вещества (ПАВ), солюбилизатора и других вспомогательных веществ. В некоторых случаях при разрушении наноразмерной системы вспомогательные вещества могут вызывать биологические реакции, которые не характерны для нанопрепарата, не подвергнувшегося деградации.

В работе С. Маурас с соавт. [46] испытания на клетках линии *HaCaT* показали выраженные

различия в токсичности ПАВ в порядке TPGS1500 > Solutol®HS15 > Полисорбат 20 > Полисорбат 80 > Cremophor®EL > Simulsol®4000. Кроме того, использование полисорбатов приводило к наиболее быстрому высвобождению действующего вещества: >75% ибупрофена высвобождалось в течение 4 часов, в то время как при использовании Simulsol®4000 за тот же период высвобождалось только 40–50%. Таким образом, показано, что ПАВ имеют собственную токсичность, а для липидных наночастиц, покрытых ПАВ, выбор сурфактанта значительно влиял на высвобождение лекарственного средства (ибупрофена).

В работе R. Kedmi с соавт. [47] были исследованы липидные наночастицы с положительным, отрицательным или нейтральным зарядом. Показано, что после внутривенного введения все исследованные положительно заряженные наночастицы оказывали гепатотоксическое действие, а наночастицы 1,2-диолеил-3-триметиламмонийпропана с положительным зарядом индуцировали системную токсичность, экспрессию цитокинов Th1 и активировали ответ интерферонов I типа. Выработка цитокинов вызывает системную реакцию, что является нежелательным эффектом и может существенно изменить соотношение польза-риск в отношении разрабатываемого наноразмерного лекарственного средства. Липидные наночастицы с отрицательным и нейтральным зарядом не оказывали токсического действия.

Полиалкилцианоакрилатные наночастицы являются перспективными носителями для доставки лекарств к опухолям [48]. Однако известно, что полиалкилцианоакрилаты могут разрушаться с высвобождением токсичных соединений, в частности формальдегида. Способность к деградации снижается с увеличением длины алкильной цепи в результате стерических затруднений и увеличения молекулярной массы [49]. В исследованиях [50, 51] показано, что наночастицы полибутилцианоакрилата, покрытые полисорбатом 80, позволяют осуществить транспорт лоперамида и тубокурарина через гематоэнцефалический барьер. Важно отметить, что свободный тубокурарин не проникает через гематоэнцефалический барьер, но введение полибутилцианоакрилатных наночастиц с тубокурарином, покрытых полисорбатом 80, вызывало такие нежелательные реакции, как эпилептические припадки и судороги.

Таким образом, при оценке риска применения нанопрепарата следует рассматривать токсичность как наноразмерной терапевтической системы в целом, так и отдельных ее составляющих.

Недостаточная эффективность нанопрепаратов. В связи с недостаточной эффективностью

или тяжестью побочных эффектов было прекращено обращение и клинические испытания нескольких нанопрепаратов [9]. Из пяти нанопрепаратов суперпарамагнитного оксида железа: ферумоксид (Feridex®, Berlex Laboratories), ферукарботран (Resovist®, Bayer Healthcare), ферумокстран-10 (AMI-227 или Code-7227, Combidex®, AMAG Pharma; Sinerem®, Guerbet), NC100150 (Clariscan®, Nycomed; VSOP C184, Ferropharm), разработанных и клинически испытанных как контрастные вещества для МРТ, только Resovist® в настоящее время доступен в нескольких странах. Четыре остальных препарата были выведены с рынка, в том числе вследствие недостаточной диагностической ценности [9]. В частности, в многоцентровом клиническом исследовании ферумокстрана-10, включавшем 296 пациентов с раком простаты, частота ложноположительных результатов составила 24,1%, что привело к ненужному хирургическому вмешательству [52].

В связи с недоказанной эффективностью нанопрепарата Rova-T (ровалпитузумаб теизрин компании AbbVie), конъюгата антитело—лекарственное средство, нацеленного на опухолевый антиген DLL3, была остановлена III фаза его клинических испытаний. В группе пациентов, получавших Rova-T, показатели выживаемости оказались ниже, чем у пациентов в контрольной группе¹.

Липосомальные наночастицы цисплатина (Li-PlatCs, липоплатин, L-NDDP и SPI-77) продемонстрировали меньшую токсичность, чем свободный цисплатин, но не продемонстрировали повышенную эффективность [53]. Поскольку существуют другие, менее нефротоксичные альтернативы цисплатину (например, карбоплатин), дальнейшая разработка липосомального цисплатина считается неперспективной. Исследования нескольких липосомальных форм паклитаксела (например, EndoTAG-1 и LEP-ETU) были прекращены после успешного выведения на рынок альбумин-связанных наноразмерных форм этого действующего вещества [4].

Таким образом, при оценке соотношения польза-риск, возможных преимуществ и токсических эффектов, возникающих при применении наноразмерных систем, содержащих лекарственные средства, необходимо учитывать изменения структуры, физико-химических свойств и биологического действия, связанные с наноразмерами частиц.

РЕКОМЕНДАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

Большинство зарегистрированных нанопрепаратов представляют собой наноразмерные системы, содержащие лекарственные субстанции, уже разрешенные к медицинскому применению. Од-

¹ Phase 3 Trial of Rova-T as Second-line Therapy for Advanced Small-Cell Lung Cancer (TAHOE Study) Halted. <https://news.abbvie.com/news/phase-3-trial-rova-t-as-second-line-therapy-for-advanced-small-cell-lung-cancer-tahoe-study-halted.htm>

нако в связи с изменением физико-химических свойств и биологических эффектов веществ при переходе в наноразмерный диапазон эффективность и токсичность таких нанопрепаратов также отличаются. Поэтому установление биоэквивалентности, например, липосомальной формы препарата с уже зарегистрированной ненаноразмерной формой не может заменить данные, полученные в ходе доклинических и/или клинических исследований, но может оправдать уменьшение количества таких исследований².

В Российской Федерации нет законодательно закрепленного определения наночастиц, однако существует определение нанотехнологий. «Нанотехнологии являются технологиями целенаправленного получения и использования частиц материалов нанометрового размера — до 100 нм в одном измерении с заданными структурой и свойствами»³.

В «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств», имеющем рекомендательный характер, наночастицами называются «высокодисперсные, гомогенные по структуре частицы размером менее 100 нм хотя бы в одном измерении, характеризующиеся физико-химическими свойствами, отсутствующими у исходных материалов (измененные термодинамические характеристики: температура, фазовые переходы, форма кривых плавления; каталитическая активность; химическая реакционная способность; квантовые эффекты — оптический, электрический, магнитный, кристаллографический и т. д.)»⁴. Нанопрепаратами называются «лекарственные формы или средства медицинского назначения, содержащие наночастицы»⁵.

Экспериментальная оценка общетоксического действия фармакологических веществ и средств медицинского назначения, содержащих наночастицы, базируется на общих принципах доклинической лабораторной практики в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Основными документами, регламентирующими объем, схему и процедуру изучения безопасности фармакологических веществ, полученных на основе нанотехнологии, являются:

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

- Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 19 июля 2007 г. № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок»;

- Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23 июля 2007 г. № 54 «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы»;

- Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. № 79 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов»;

- Методические рекомендации МР 1.2.2566-09 «Оценка безопасности наноматериалов *in vitro* и в модельных системах *in vivo*». Введены в действие 10 декабря 2009 г.;

- Методические рекомендации МР 1.2.2522-09 «Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека». Введены в действие 2 июля 2009 г.;

- Методические рекомендации МР 1.2.2639-10 «Использование методов количественного определения наноматериалов на предприятиях нанопромышленности». Введены в действие 24 мая 2010 г.

Согласно концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. № 79) оценка безопасности наноматериалов предполагает обязательное изучение:

- взаимодействия наноматериалов с липидами, белками, нуклеиновыми кислотами (ДНК, РНК), клеточными мембранами, рибосомами, ферментами, цитохромами P-450 в системах *in vitro*;

- механизмов проникновения наноматериалов через биомембраны, связывания с мембранными рецепторами в системе *in vitro*;

- изменения характеристик наночастиц (гидрофильности/гидрофобности, адсорбционных

² Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02). EMA; 2013.

³ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23 июля 2007 г. № 54 «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы».

⁴ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁵ Там же.

характеристик, способности к образованию ассоциатов) в составе модельных систем, воспроизводящих различные среды организма (желудочное и кишечное содержимое, кровь, лимфа, желчь, моча и т.д.);

- в моделях *in vitro* выживаемости пробиотических микроорганизмов нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта в присутствии наноматериалов;

- отдаленных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, канцерогенность);

- влияния наноматериалов на экспрессию генов и генотоксичность, протеомный профиль, метаболический профиль и потенциальную аллергенность, развитие апоптоза;

- процессы всасывания наноматериалов в желудочно-кишечном тракте на моделях *in situ* и *in vivo*.

Также необходимым является определение следующих параметров:

- острой, подострой, субхронической и хронической токсичности и изучение распределения наноматериалов по органам и тканям;

- органотоксичности (нейротоксичность, гепатотоксичность, кардиотоксичность, иммунотоксичность, нефротоксичность и др.);

- I и II фазы метаболизма ксенобиотиков и системы антиоксидантной защиты;

- влияния наноматериалов на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта.

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) также не установило нормативные определения «наноматериалов», «наноразмеров» или других связанных терминов, но в 2014 г. опубликовало документ, содержащий руководящие принципы, касающиеся важности характеристики наноматериалов⁶. Также с 2017 г. разрабатывается проект руководства для промышленности, касающийся непосредственно лекарственных препаратов (в том числе биопрепаратов), содержащих наноматериалы.

При отнесении препарата к наноразмерным FDA рассматривает два вопроса⁷:

1) имеет ли разработанный продукт по меньшей мере один внешний размер или внутреннюю или поверхностную структуру в наноразмерном диапазоне (приблизительно от 1 до 100 нм);

2) проявляет ли разработанный продукт свойства или эффекты, включая физические или химические свойства или биологические эффекты,

связанные с его размерами, даже если эти размеры выходят за пределы наноразмерного диапазона, до 1 мкм.

При регистрации нанопрепарата FDA запрашивает обоснование выбора конкретного наноматериала с учетом безопасности, эффективности, производительности, качества или влияния использованных нанотехнологий на здоровье населения. Кроме того, решающее значение для оценки безопасности и эффективности могут иметь пути введения, дозировка лекарственного средства и поведение в различных биологических системах, включая конкретные ткани и органы. Такая оценка включает анализ конкретных тестов (традиционных, модифицированных или новых), которые могут быть необходимы для определения физико-химических свойств и биологических эффектов нанотехнологического продукта. К примеру, уже существует стандартный метод испытаний для оценки цитотоксичности наноматериалов с использованием анализа при помощи колориметрического МТТ-теста (Американское общество по испытаниям и материалам — American Society for Testing and Materials, ASTM E2526–08 (2013)) [33].

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) подготовило научные рекомендации⁸ по регистрации и оценке безопасности нанопрепаратов. Они объединяют руководства по четырем типам препаратов:

- липосомальные (2013 г.);

- нанопрепараты с поверхностным покрытием (2013 г.);

- нанокolloидные препараты на основе железа (2015 г.);

- блок-сополимерные мицеллярные нанопрепараты (2014 г.).

В этих документах рассмотрены особенности каждого типа нанопрепаратов и приведены рекомендации по оценке их безопасности. Например, при регистрации нанопрепарата с полимерным покрытием рекомендуется наличие следующих сведений о проведенных этапах оценки безопасности:

- полная характеристика материала покрытия: состав, контроль этапа нанесения покрытия, механизм нанесения покрытия, включая определение процессов, происходящих при адгезии/конъюгации нековалентно и ковалентно связанных покрытий;

- определение физико-химической природы поверхности вещества, на которое наносится покрытие;

⁶ Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. Biotechnology Law Report. 2011;30(5). <https://doi.org/10.1089/blr.2011.9814>

⁷ Там же.

⁸ The European Medicines Agency's scientific guidelines on nanomedicines help medicine developers prepare marketing authorisation applications for human medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-nanomedicines>

- определение потенциального влияния неоднородности покрытия на безопасность и эффективность продукта;

- определение ориентации и конформационного состояния любого лиганда в наноразмерных лекарственных средствах с активным таргетированием остатком на поверхности;

- учет стабильности покрытия при хранении и использовании;

- определение *in vitro* физико-химической стабильности покрытия в условиях предполагаемого использования препарата;

- определение воздействия различных материалов покрытия/поверхности на фармакокинетику и биораспределение нанопрепарата *in vivo*;

- характеристика биораспределения высвобождаемого материала покрытия и его возможный метаболизм.

Анализ рекомендаций отечественных и зарубежных регуляторных органов показывает, что в настоящее время не существует гармонизированных требований к оценке безопасности применения наноразмерных лекарственных средств. В Российской Федерации отсутствуют законодательно закрепленные определения понятий «наноразмерные лекарственные средства», «наноразмерные препараты»; рекомендации по выбору методов исследования специфических свойств систем, содержащих наночастицы. Кроме того, несмотря на наличие обширных требований к изучению безопасности наноразмерных лекарственных средств, отсутствуют рекомендации по оценке введения/высвобождения действующего вещества из систем, содержащих наноразмерные носители, а также оценке распределения наноразмерного лекарственного средства в организме.

В зарубежных нормативных актах также законодательно не закреплены единые определения понятий, связанных с наноразмерными лекарственными препаратами. Однако при оценке безопасности применения наноразмерных препаратов в законодательстве европейских государств учитываются специфические типы наночастиц (например, с покрытием, липосомальные формы), что значительно влияет на выбор необходимых исследований. При этом уже разработаны и применяются некоторые специфические для нанопрепаратов стандартизированные методы и процедуры анализа.

Необходимо отметить, что не все стандартные методы анализа применимы к наноразмерным материалам [34]. В частности, наноразмерные объекты могут агрегировать, осаждаться, демонстрировать различную динамику диффузии и др. Например, тест Эймса для оценки мутагенности

соединений не может быть использован для анализа наночастиц [54]. Различные нанообъекты способны напрямую взаимодействовать с используемыми в анализе бактериями путем прикрепления или проникновения через бактериальную мембрану. Кроме того, было обнаружено, что колориметрический анализ МТТ имеет большую погрешность в случае исследования систем, содержащих углеродные нанотрубки [55]. Авторы предполагают, что углеродные нанотрубки агрегируют с образующимися в результате анализа кристаллами формазана, что препятствует их солубилизации и точным колориметрическим показаниям. Таким образом, для оценки безопасности применения наноразмерных препаратов необходима не только разработка специальных методик анализа наноспецифических свойств, но и тщательная валидация существующих стандартных процедур исследования различных типов наночастиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время разрабатывается значительное число новых наноразмерных лекарственных средств и систем доставки нанопрепаратов. В России и за рубежом представлены отдельные регуляторные рекомендации для наноразмерных лекарственных средств, однако на данный момент не существует гармонизированных определений и законодательных актов, регулирующих процесс оценки их безопасности. Недостаточно разработаны методы обнаружения и распределения наноматериалов в биологических тканях. Необходима разработка эталонных наноматериалов, представляющих основные типы нанопрепаратов, используемых в медицинской практике, методов анализа наноспецифических свойств и критериев качества. Кроме того, необходима обязательная оценка безопасности вспомогательных веществ, содержащихся в составе наноразмерных лекарственных систем.

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. Zhao M, Liu M. New avenues for nanoparticle-related therapies. *Nanoscale Res Lett.* 2018;13:136. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2548-8>
2. Vallabani NVS, Singh S. Recent advances and future prospects of iron oxide nanoparticles in biomedicine and diagnostics. *3 Biotech.* 2018;8(6):279. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1286-z>
3. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):10. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-10>
4. Ventola CL. Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. *PT.* 2017;42(12):742–55.
5. Storm G, van Bloois L, Steerenberg PA, van Etten E, de Groot G, Crommelin DJA. Liposome encapsulation of doxorubicin: pharmaceutical and therapeutic aspects. *J Control Release.* 1989;9(3):215–29. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(89\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(89)90090-4)
6. Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie L, Ci S, Yang A, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1317–24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1634>
7. Manandhar KD, Yadav TP, Prajapati VK, Kumar S, Rai M, Dube A, et al. Antileishmanial activity of nano-amphotericin B deoxycholate. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(2):376–80. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn189>
8. Havel HA. Where are the nanodrugs? An industry perspective on development of drug products containing nanomaterials. *AAPS J.* 2016;18(6):1351–3. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9970-6>
9. Wang YX. Current status of superparamagnetic iron oxide contrast agents for liver magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol.* 2015;21(47):13400–2. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i47.13400>
10. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharm.* 2011;8(6):2101–41. <https://doi.org/10.1021/mp200394t>
11. Gupta R, Xie H. Nanoparticles in daily life: applications, toxicity and regulations. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2018;37(3):209–30. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026009>
12. Steinmetz NF. Viral nanoparticles as platforms for next-generation therapeutics and imaging devices. *Nanomedicine.* 2010;6(5):634–41. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.04.005>
13. Tran S, DeGiovanni PJ, Piel B, Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clin Transl Med.* 2017;6:44. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0175-0>
14. Chen F, Hableel G, Zhao ER, Jokerst JV. Multifunctional nanomedicine with silica: role of silica in nanoparticles for theranostic, imaging, and drug monitoring. *J Colloid Interface Sci.* 2018;521:261–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.02.053>
15. Li T, Duan E-Y, Liu C-J, Ma J-G, Cheng P. Application of Gd(III) complexes for magnetic resonance imaging and the improvement of relaxivities via nanocrystallization. *Inorg Chem Commun.* 2018;98:111–4. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.10.012>
16. Siddiqi KS, Ur Rahman A, Tajuddin, Husen A. Properties of zinc oxide nanoparticles and their activity against microbes. *Nanoscale Res Lett.* 2018;13:141. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2532-3>
17. Ribeiro AR, Gemini-Piperni S, Travassos R, Lemgruber L, Silva RC, Rossi AL, et al. Trojan-like internalization of anatase titanium dioxide nanoparticles by human osteoblast cells. *Sci Rep.* 2016;6:23615. <https://doi.org/10.1038/srep23615>
18. Bangham AD, Haydon DA. Ultrastructure of membranes: biomolecular organization. *Br Med Bull.* 1968;24(2):124–6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070612>
19. Gregoriadis G. Drug entrapment in liposomes. *FEBS Lett.* 1973;36(3):292–6. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(73\)80394-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(73)80394-1)
20. Kneidl B, Peller M, Winter G, Lindner LH, Hosann M. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review. *Int J Nanomedicine.* 2014;9(1):4387–98. <https://doi.org/10.2147/IJN.S49297>
21. Veremeeva PN, Bovina EM, Grishina IV, Lapteva VL, Palyulin VA, Zefirov NS. Synthesis of amphiphilic diacyl derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one. *Mendeleev Commun.* 2018;28(1):25–6. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.01.006>
22. Duncan R, Kopeček J. Soluble synthetic polymers as potential drug carriers. In: *Polymers in Medicine. Advances in Polymer Science, vol 57.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1984. P. 51–101. https://doi.org/10.1007/3-540-12796-8_10
23. Mandal A, Bisht R, Rupenthal ID, Mitra AK. Polymeric micelles for ocular drug delivery: from structural frameworks to recent preclinical studies. *J Control Release.* 2017;248:96–116. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.012>
24. Junghanns JU, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(3):295–309. <https://doi.org/10.2147/IJN.S595>
25. Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, Franssen R, Twisk J, Henny CP, et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2303–4. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.175620>

26. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
27. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Bousard T, McLeod H, Klein TE, Altman RB. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(7):440–6. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833ffb56>
28. Barenholz Y. Doxil® — the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release*. 2012;160(2):117–34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>
29. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(2):157–70. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x>
30. Banerjee K, Banerjee S, Mandai M. Liposomes as a drug delivery system. In: Prokopovich P, ed. *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials*. CRC Press; 2015. P. 53–100.
31. Kreuter J, Alyautdin RN. Using nanoparticles to target drugs to the central nervous system. In: Begley DJ, Bradbury MW, Kreuter J, eds. *The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS*. New York: Marcel Dekker; 2000. P. 205–23.
32. Zylberberg C, Matosevic S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Deliv*. 2016;23(9):3319–29. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1177136>
33. Soares S, Sousa J, Pais A, Vitorino C. Nanomedicine: principles, properties, and regulatory issues. *Front Chem*. 2018;6:360. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
34. Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *Biomed Res Int*. 2013;2013:942916. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/942916>
35. Aggarwal P, Hall JB, McLeland CB, Dobrovolskaia MA, McNeil SE. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(6):428–37. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.03.009>
36. Hussain S, Boland S, Baeza-Squiban A, Hamel R, Thomassen LCJ, Martens JA, et al. Oxidative stress and proinflammatory effects of carbon black and titanium dioxide nanoparticles: role of particle surface area and internalized amount. *Toxicology*. 2009;260(1–3):142–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.04.001>
37. Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol*. 2003;15(1):39–52. <https://doi.org/10.1080/08958370304454>
38. Shrivastava R, Raza S, Yadav A, Kushwaha P, Flora SJS. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug Chem Toxicol*. 2014;37(3):336–47. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.866134>
39. Sharma HS, Sharma A. Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation, and brain pathology. *Prog Brain Res*. 2007;162:245–73. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62013-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62013-X)
40. Di Gioacchino M, Petrarca C, Lazzarin F, Di Giampaolo L, Sabbioni E, Boscolo P, et al. Immunotoxicity of nanoparticles. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1 suppl):65S–71S.
41. Miao X, Leng X, Zhang Q. The current state of nanoparticle-induced macrophage polarization and reprogramming research. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):336. <https://doi.org/10.3390/ijms18020336>
42. Zhang W, Zhang Z, Zhang Y. The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale Res Lett*. 2011;6:555. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-6-555>
43. Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M, et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207(3):221–31. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.008>
44. Lippmann M. Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environ Health Perspec*. 1990;88:311–7. <https://doi.org/10.1289/ehp.9088311>
45. Wolfram J, Zhu M, Yang Y, Shen J, Gentile E, Paulino D, et al. Safety of nanoparticles in medicine. *Curr Drug Targets*. 2015;16(14):1671–81. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140804124808>
46. Maupas C, Moulari B, Béduneau A, Lamprecht A, Pellequer Y. Surfactant dependent toxicity of lipid nanocapsules in HaCaT cells. *Int J Pharm*. 2011;411(1–2):136–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.056>
47. Kedmi R, Ben-Arie N, Peer D. The systemic toxicity of positively charged lipid nanoparticles and the role of Toll-like receptor 4 in immune activation. *Biomaterials*. 2010;31(26):6867–75. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.027>
48. Kattan J, Droz JP, Couvreur P, Marino JP, Boutan-Laroze A, Rougier P, et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of doxorubicin carried by polyisohexylcyanoacrylate nanoparticles. *Invest New Drugs*. 1992;10(3):191–9. <https://doi.org/10.1007/BF00877245>
49. Vezin WR, Florence AT. *In vitro* heterogeneous degradation of poly(*n*-alkyl α -cyanoacrylates). *J Biomed Mater Res*. 1980;14(2):93–106. <https://doi.org/10.1002/jbm.820140202>
50. Alyautdin RN, Petrov VE, Langer K, Berthold A, Kharkevich DA, Kreuter J. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanopar-

- ticles. *Pharm Res.* 1997;14(3):325–8. <https://doi.org/10.1023/A:1012098005098>
51. Alyautdin RN, Tezikov EB, Ramge P, Kharkevich DA, Begley DJ, Kreuter J. Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by adsorption to polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles: an *in situ* brain perfusion study. *J Microencapsul.* 1998;15(1):67–74. <https://doi.org/10.3109/02652049809006836>
52. Wang YX. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg.* 2011;1(1):35–40. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2011.08.03>
53. Stathopoulos G. Liposomal cisplatin: a new cisplatin formulation. *Anticancer Drugs.* 2010;21(8):732–6. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833d9adf>
54. Clift MJ, Raemy DO, Endes C, Ali Z, Lehmann AD, Brandenberger C, et al. Can the Ames test provide an insight into nano-object mutagenicity? Investigating the interaction between nano-objects and bacteria. *Nanotoxicology.* 2013;7(8):1373–85. <https://doi.org/10.3109/17435390.2012.741725>
55. Wörle-Knirsch M, Pulskamp K, Krug HF. Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays. *Nano Letters.* 2006;6(6):1261–8. <https://doi.org/10.1021/nl060177c>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Бовина Евгения Михайловна. *Evgenia M. Bovina.* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1803-7691>

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

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

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

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

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук. *Tatyana M. Bukatina,* Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

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

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор. *Vadim A. Merkulov,* Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Статья поступила 28.03.2019

После доработки 24.07.2019

Принята к печати 19.08.2019

Article was received 28 March 2019

Revised 24 July 2019

Accepted for publication 19 August 2019

Opioids and Migraine: Opioid Awareness and Frequency of Use among Turkish Migraineurs

*D. H. Ertem¹, C. I. Basarir¹, G. Baran², N. Gonderten¹, F. Ilik³

¹University of Health Sciences, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Neurology, Halaskargazi Cad., Etfal Sk., Sisli, Istanbul 34371, Turkey

²Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Cad.), Fatih, Istanbul 34093, Turkey

³KTO Karatay University, Medicana Faculty of Medicine affiliated Konya Medicana Hospital, Musalla Baglari, Gurz St. N. 1, Selcuklu, Konya 42060, Turkey

Abstract. Despite the inadequate evidence of efficacy and safety of opioid use for the treatment of migraine, it has been reported that patients with moderate to severe migraine headaches are prescribed opioids. Migraineurs may experience serious health impacts from opioids such as headache-related disability, psychiatric and cardiovascular comorbidities. The reduction of the risk of opioid abuse and prevention of an opioid epidemic are important public health challenges. **The aim** of this study was to assess the awareness of opioid therapy for migraine and the frequency of use among Turkish patients with episodic and chronic migraine. **Materials and methods:** consecutive migraine patients were enrolled in this cross-sectional study. A semi-structured questionnaire was developed and used by the researchers to assess the patients' awareness of an opioid treatment option and the frequency of use of opioids for migraine treatment. **Results.** One hundred two patients were enrolled, of which 72 had episodic migraine and 30 had chronic migraine. All subjects reported that they had not been offered or prescribed any kind of opioids by general practitioners and neurologists for their headache. Besides, only 7 % of patients declared that they had heard of opioid treatment for migraine but they had never consulted their doctors about its effects. **Conclusions.** Our findings demonstrated that opioids were not preferred as an option for acute or preventive migraine treatment by Turkish migraineurs and their physicians. The reduction of opioid prescription will help to prevent the development of medication overuse and opiate-induced headaches and drug addiction.

Key words: opioid; migraine; headache; episodic migraine; chronic migraine; prescription; drug abuse; drug addiction; frequency of use

For citation: Ertem DH, Basarir CI, Baran G, Gonderten N, Ilik F. Opioids and migraine: frequency of use and opioid knowledge among turkish migraineurs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):139–145. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-139-145>

*Corresponding author: Devrimsel Harika Ertem; hkaozhan@gmail.com

Опиоиды и мигрень: частота употребления и информированность о применении опиоидов у турецких пациентов с мигренью

*Д. Х. Эртем¹, Дж. И. Басарир¹, Г. Баран², Н. Гендerten¹, Ф. Илик³

¹Медико-санитарный университет, Научно-исследовательский и подготовительный медицинский центр Шишли Хамидие Этфал, отделение неврологии, пр-т Халаскаргази, ул. Этфал, р-н Шишли, Стамбул, 34371, Турция

²Университет Безмиалем Вакиф, медицинский факультет, отделение неврологии, б-р Аднан Мендерес (пр-т Ватан), р-н Фатих, Стамбул, 34093, Турция

³Университет КТО Каратай, медицинский факультет Медикана, филиал сети клиник Медикана, округ Мусалла Баглари, ул. Гюрз, д. 1, р-н Сельчуклу, Конья, 42060, Турция

Резюме. Несмотря на неочевидные доказательства эффективности и безопасности применения препаратов опиоидов для лечения мигрени, пациентам с головной болью от умеренной до тяжелой степени в качестве обезболивающей терапии могут быть назначены опиоиды. Однако при применении опиоидов возможно развитие таких серьезных нежелательных реакций, как инвалидизирующая головная боль, сопутствующие психиатрические и сердечно-сосудистые заболевания. Снижение риска злоупотребления опиоидами и предотвращение опиоидной эпидемии является актуальной задачей здравоохранения. **Цель работы:** оценка информированности пациентов на территории Турции о возможности назначения опиоидной терапии при мигрени и изучение частоты ее использования у пациентов с эпизодической

и хронической мигренью. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с рецидивирующей мигренью. Для оценки информированности пациентов о возможности использования опиоидов при мигрени была разработана и использована полуструктурированная анкета. **Результаты.** Исследование охватило 102 пациента, из них 72 — с эпизодической мигренью и 30 — с хронической. Все пациенты сообщили, что врачи общей практики и неврологи не предлагали и не назначали им опиоидные препараты при мигрени. Кроме того, только 7 % пациентов заявили, что слышали о возможности терапии мигрени опиоидными препаратами, но они никогда не консультировались с лечащими врачами о нежелательных реакциях при назначении опиоидов. **Выводы:** результаты исследования свидетельствуют, что на территории Турции препараты опиоидов не были предпочтительным вариантом выбора для лечения приступов мигрени и их профилактики как для врачей, так и для пациентов. Ограничение назначения опиоидов способствует предотвращению развития чрезмерного употребления лекарств, наркомании, а также тяжелого побочного действия — головных болей, вызванных опиоидами.

Ключевые слова: опиоиды; мигрень; головная боль; эпизодическая мигрень; хроническая мигрень; назначение; злоупотребление лекарственными средствами; лекарственная зависимость; частота использования

Для цитирования: Эртем ДХ, Басарир ДжИ, Баран Г, Гендертен Н, Илик Ф. Опиоиды и мигрень: частота употребления и информированность о применении опиоидов у турецких пациентов с мигренью. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2019;7(3):139–145. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-139-145>

***Контактное лицо:** Девримсель Харика Эртем; hkaozhan@gmail.com

Migraine is one of the most frequent disabling neurological disorders with a high socioeconomic burden. Even though its pathophysiology has not been fully understood, it is known that the trigeminovascular system plays a significant role in the pathophysiology involving altered regulation and control of brainstem aminergic sensory modulatory systems, hypothalamic and thalamic structures [1, 2]. Pathophysiology and thus clinical characteristics may vary from person to person and between attacks in the same person [3]. Many analgesics have been used in the treatment of acute and chronic migraine. Abortive migraine therapy involves the use of such drugs as ergot derivatives, triptans, simple analgesics, and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), while migraine prophylaxis relies on such drugs as beta-blockers, calcium channel antagonists, anticonvulsants, anti-depressants, and onabotulinum toxin A [4]. Evidence of efficacy in acute migraine treatment in at least one placebo-controlled study has been reported for acetylsalicylic acid, paracetamol, and NSAIDs such as ibuprofen, naproxen, and metamizole [5]. However, the efficacy of opioids in acute migraine treatment has not been extensively investigated in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. Furthermore, optimal doses of opioids for migraine treatment have not been determined [4, 5].

Despite the inadequate evidence of efficacy and safety of opioid use for the treatment of migraine, it has been reported that patients with severe migraine headaches are prescribed opioids for pain relief. Although the benefits are not supported by any evidence-based study, the use of opioids in migraine patients in emergency departments is quite common in countries such as the United States and Canada [6, 7]. There have been studies evaluating opiophobia, prejudice against the use of opioid analgesics by patients and physicians, and the use of opioids for the management of cancer pain in Turkey [8, 9]. However, the frequency of opi-

oid use in Turkish migraineurs has not been well documented. **The aim** of this study was to assess the awareness of an opioid treatment option and the frequency of opioid use among Turkish patients with episodic and chronic migraine.

MATERIALS AND METHODS

Study population and design

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee at the University of Health Sciences, Sisli Hamidiye Etfal Research and Training Hospital and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consents were obtained from all the participants. In this cross-sectional, clinic-based study, patients older than 18 years with episodic migraine ($n = 72$) and chronic migraine ($n = 30$) who had been followed in a neurology outpatient clinic from August 2018 to December 2018 were recruited prospectively. The diagnosis of headache was made based on neurological examination, neuroimaging studies, and all the diagnoses were made according to The International Classification of Headache Disorders, 2018 (ICHD-3) [10].

Data on demographic and clinical characteristics such as age, gender, income, level of education, headache duration, headache severity (according to the numeric rating scale, 1 to 10), frequency and type of headaches in days, presence of medication overuse headache, and type of treatment were recorded. The results of all the subjects' physical and neurological examinations were normal. Patients who had been previously diagnosed by a professional with any other chronic health condition (i.e., neurological disorders other than migraine, endocrine disorders, mental illness, rheumatological disorders, cancer, etc.), patients with other types of headache disorders, as well as patients with comorbid headache disorders like migraine plus tension-type headache or other types of headache, were excluded.

The researchers relied on their professional experience to develop a semi-structured questionnaire consisting of 4 questions related to the aim of this study. The survey was conducted to assess the patients' awareness of opioid treatment and the frequency of opioid use for migraine.

The questions are listed below:

1. Do you know any prescription opioids used for pain relief?
2. Do you know any prescription opioids used for migraine type headaches?
3. Would you consider using opioid therapy for your migraine headache if it was prescribed by your doctor?
4. Have you been prescribed opioids for your migraine headache?

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Descriptive statistics (mean, standard deviation, and frequency) were used to assess the demographic and clinical characteristics. Student's *t*-test was used to compare the mean values obtained for the two patient groups. The Chi-square test was used for categorical variables. A *p* value of <0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

One hundred two patients were enrolled, of which 72 had episodic migraine and 30 had chronic migraine. The mean age of the patients was 38.22 ± 9.06 , 79 % of the patients were female. Twenty-three patients with chronic migraine had medication overuse headache (MOH). There were no statistically significant differ-

ences in age, gender, education level, marital status, income, duration of migraine between the episodic and chronic migraine groups (all *p* values >0.05). Details of demographic and clinical characteristics of the subjects are given in Table 1.

The most commonly used analgesic for acute migraine attack treatment was paracetamol followed in order of frequency by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol and caffeine combination tablets, and triptans. In the chronic migraine group, beta blockers (propranolol and metoprolol) were the most commonly used drugs for preventative treatment of migraine followed in order of frequency by antiepileptic drugs (topiramate, sodium valproate and lamotrigine), antidepressants (amitriptyline and venlafaxine), botulinum toxin injections, anaesthetic blockade of the greater occipital nerve, and calcium channel blockers (flunarizine). Acute and preventive migraine treatments used by all the patients including the patients with chronic migraine are listed in Table 2.

According to the guidelines of the Turkish Ministry of Health on the prescription of opioids, both specialists and general practitioners are allowed to prescribe opioids. All the subjects who took part in the study reported that they had not been offered or prescribed any kind of opioids by general practitioners, emergency physicians and neurologists for their headache. Besides, only 8 (7 %) patients declared that they had heard about the use of opioids for the treatment of migraine but they had never consulted their doctors about this. Table 3 summarises the responses of episodic and chronic migraine patients to the questionnaire aimed at assessing the patients' awareness of an opioid treatment option and the frequency of opioid use for migraine treatment.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients with episodic and chronic migraine

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с эпизодической и хронической мигренью

| Characteristics of the patients | Episodic migraine | Chronic migraine | <i>P</i> value |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|----------------|
| Number | 72 | 30 | - |
| Age (years) | 36.7 ± 12.1 | 42.8 ± 11.4 | 0.178* |
| Gender (female/male) | 57/15 | 23/7 | 0.065** |
| Education | | | |
| Primary school | 22 | 11 | 0.719** |
| High school | 24 | 9 | |
| University | 26 | 10 | |
| Income | | | |
| None and minimum wage | 38 | 18 | 0.316** |
| More than minimum wage | 34 | 12 | |
| Marital status | | | |
| Single | 29 | 8 | 0.172** |
| Married | 43 | 22 | |
| Duration of headache (years) | 13.68 ± 5.78 | 14.5 ± 6.22 | 0.231* |
| Number of headache days per month | 4.1 ± 2.9 | 21.2 ± 4.8 | 0.012* |

Note. * Student's *t*-test was used for comparison of the mean values.

** The Chi-square test was used for categorical variables.

Примечание. * Для сравнения средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента.

** Для категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат.

Table 2. Acute and preventive migraine treatments used by the patients

Таблица 2. Препараты для купирования и профилактики приступов мигрени, используемые пациентами

| Drugs for acute migraine attack treatment | All patients* (n = 102) | Drugs for preventive treatment of migraine | Patients with chronic migraine* (n = 30) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Paracetamol | 54 (53 %) | Beta-Adrenergic Blockers - propranolol - metoprolol | 10 (33 %) 8 (26 %) 2 (7 %) |
| Non-steroidal anti-inflammatory drugs - ibuprofen - etodolac - flurbiprofen - diclofenac-Na - dexketoprofen - others | 42 (41 %) 10 (10 %) 8 (7 %) 8 (7 %) 5 (5 %) 5 (5 %) 6 (5 %) | Anti-Epileptic Drugs - topiramate - valproate - lamotrigine - others | 8 (26 %) 4 (13 %) 2 (6 %) 1 (3 %) 1 (3 %) |
| Combined analgesics (paracetamol and caffeine) | 12 (11 %) | Tricyclic antidepressants - amitriptyline | 6 (20 %) 6 (20 %) |
| Triptans - eletriptan - frovatriptan | 10 (9 %) 6 (5 %) 4 (4 %) | Botulium toxin injection Pericranial nerve blocks Calcium channel blockers - flunarizine | 4 (13 %) 4 (13 %) 2 (6 %) |

Note. n — number of patients.

* Some patients had more than one acute and/or preventive treatment.

Примечание. n — число пациентов.

* Некоторые пациенты использовали несколько препаратов для купирования и/или профилактики приступов мигрени.

Table 3. The responses of the patients with episodic and chronic migraine to the questionnaire on patients' awareness and use of opioids for their headache

Таблица 3. Ответы пациентов с эпизодической или хронической мигренью на вопросы анкеты об информированности об опиоидных препаратах и их использовании для лечения головной боли

| Questions | Patients with episodic migraine (n = 72) | Patients with chronic migraine (n = 30) |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Names of prescription opioids for pain relief known by patients | Morphine Fentanyl transdermal Tramadol | Morphine Fentanyl transdermal |
| The number of patients who knew/heard of migraine treatment using opioids | 5 (6 %) | 2 (6 %) |
| The number of patients who might consider using opioids if prescribed by doctors | 70 (97 %) | 30 (100 %) |
| The number of patients who used opioids for migraine | None | None |

Note. n — number of patients.

Примечание. n — число пациентов.

DISCUSSION

The results of our study demonstrated that opioid therapy was not used as an option for acute or preventive migraine treatment by Turkish migraineurs. Furthermore, it was discovered that opioids were not prescribed and used by general practitioners, neurologists and emergency physicians. None of the patients had been prescribed opioids for their headache. This suggests that migraine chronicity had no connection with opioid use. Some studies report that both patients and

physicians tend to avoid such drugs in the treatment of pain due to opiophobia in patients with chronic pain [8, 9, 11]. Opiophobia, defined as the irrational fear and prejudice against using opioids, is found among doctors because of the serious side effect profile of these drugs and the need for close follow-up, and among patients due to their fear of stigmatization and being addicted to the drug [9]. The research on opiophobia in Turkish patients is based on identification of opioid use for managing chronic cancer pain [9, 11, 12]. Although these stud-

ies include a number of different research methods and approaches, it can be concluded that over half of the patients with chronic pain have doubts about taking opioids and they are afraid of using morphine for their pain. According to the responses to the questionnaire we developed, a remarkable number of patients with migraine reported that they might use opioids if their doctors advised them to do so. It can be said that opiophobia in migraineurs is less common than opiophobia in patients with cancer pain. This can be explained by different pain mechanisms of migraine and cancer pain, patients' clinical characteristics, comorbid disorders, cancer patients' fear, and severity of pain. In addition, this is the first study exploring the frequency of Turkish migraineurs' use of opioid analgesic drugs for migraine and headache relief. Our patients stated that they had not been informed about such a treatment alternative. The findings of the current study showed that chronicity of migraine, education level, gender, duration of headache, and medication overuse headache did not have any influence on the use of opioids for the acute and preventive (prophylactic) treatment of migraine.

Even though there is not enough evidence, opioids are recommended only as second or third-line therapy for migraine — following simple analgesics, NSAIDs and migraine-specific medications such as triptans for moderate to severe migraine pain, and they should be reserved for emergency department use or rescue medication with limited use [13]. It is reported that opioids are one of the most common medications for acute migraine treatment in the USA and Canada emergency rooms [6, 7]. However, opioid analgesics for migraine treatment are associated with more severe headache-related disability, psychiatric and cardiovascular comorbidities, costs, and greater health-care resource utilization [14]. In a study by S.V. Tornabene et al., the researchers evaluated the use and timing of opioids for the treatment of migraine headaches in the emergency department. They reported that patients who received opioids for headache stayed in emergency rooms longer than patients who did not [15]. T.W. Ho et al investigated the effects of prior opioid use on rizatriptan efficacy. They demonstrated that prior opioid use was associated with lower triptan response in migraine attacks [16]. S.J. Tepper stated that acute opioid use results in failure of migraine prevention [17]. Moreover, opioids are responsible for migraine progression [14]. EFNS and NICE guidelines do not recommend opioids for acute treatment of migraine¹ [5]. In this study, participants who visited the emergency department at least once for migraine attack treatment reported that they did not receive opioids.

Repeated morphine administration increases levels of calcitonin gene related peptide (CGRP) in the dorsal root ganglia in animal studies [18]. Upregulation

of peripheral expression of CGRP in primary afferent neurons of trigeminal ganglion might be the most important reason for increasing levels of pro-nociceptive peptide involved in migraine pathogenesis triggering the frequency of attacks [19]. This mechanism might explain how opioids play a role in the chronification of migraine. It is well established that migraineurs are prone to developing chronic daily headaches namely chronic migraine or chronic tension-type headaches from opioid overuse [20, 21]. In addition, the overuse of opioids for the treatment of migraine is related to medication overuse headache. The use of opioids eight days a month is a risk factor of medication overuse headache [8]. Taking into account that the patients were not offered or prescribed opioid analgesics in the current study, we did not observe any association with chronification of migraine and medication overuse headache.

Awareness and motivation campaigns against excessive opioid use are carried out in written and visual media around the world. Several studies in developed countries have recently highlighted that opioid use is an important public health problem, and stated the necessity of limiting the use of opioids [22–24]. D.C. Buse et al. assessed opioid use and dependence and found that 16.6 % of patients with chronic opioid use for migraine treatment met the dependence criteria and that these patients had more hospital admissions with more frequent recurrent complaints [25]. It is advisable that both patients and healthcare professionals should have realistic expectations of the intended benefits of treatment of chronic pain with opioids [26].

CONCLUSION

Opioid use is not a viable treatment option for Turkish patients with migraine. In order to raise awareness in our country, efforts are being made in many areas, including social media, to protect young people from such substances and addictions. At the same time, there are substance addiction treatment centres which provide support to individuals who are opioid addicts as a result of medical and non-medical use. As the present study is a single-centre study, its results are limited in scope and offer only a general reflection of the situation. However, our study was the first to evaluate both episodic and chronic migraine patients' awareness of opioid use in the treatment of migraine and reflected the perspectives of Turkish physicians and patients. Further studies of awareness of the general public and healthcare professionals about opioid use for the management of other headache types is warranted. It would be useful to understand the prevalence of opioid use for migraine treatment in other countries as well as views and opinions of professionals regarding the prescription practice.

¹ NICE clinical guideline of management of migraine (with or without aura). 2019. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura>

Acknowledgements. The study was performed without external funding. The authors wish to thank Mr. Mustafa Cem Ertem for statistical assistance.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки. Авторы выражают благодарность господину Мустафе Джем Эртему за помощь в статистической обработке данных.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article. All the authors have read and approved the paper.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(Suppl 1):S15–22. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.99993>
2. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience.* 2009;161(2):327–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.019>
3. Öztürk V. Acute treatment of migraine. *Noro Psikiyatr Ars.* 2013;50(Suppl 1):26–9. <https://doi.org/10.4274/Npa.y7299>
4. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springerplus.* 2016;5:637. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2211-8>
5. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16(9):968–81. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x>
6. Friedman BW, Grosberg BM. Diagnosis and management of the primary headache disorders in the emergency department setting. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27(1):71–87. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2008.09.005>
7. Colman I, Rothney A, Wright SC, Zilkalns B, Rowe BH. Use of narcotic analgesics in the emergency department treatment of migraine headache. *Neurology.* 2004;62(10):1695–700. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000127304.91605.ba>
8. Colak D, Oguz A, Yazilitas D, Imamoglu IG, Altinbas M. Morphine: patient knowledge and attitudes in the central anatolia part of Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(12):4983–8. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.12.4983>
9. Şenel G, Oğuz G, Koçak N, Karaca Ş, Kaya M, Kadioğulları N. Opioid use and the management of cancer patient pain in palliative care clinic. *Agri.* 2016;28(4):171–6. <https://doi.org/10.5505/agri.2016.07830>
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
11. Schiller M, Pyszora A, Graczyk M, Gajewska A, Krajnik M. Are the patients afraid of opioids? Pilot study of the patients with chronic cancer and non-malignant pain. *Advances in Palliative Medicine.* 2007;6(4):121–4.
12. Oğuz GT, Şenel GÖ, Silbermann M. Palliative care unit in an oncology hospital in Turkey. *Clin Oncol.* 2016;1:1157.
13. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;55(6):754–62. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.6.754>
14. Casucci G, Cevoli S. Controversies in migraine treatment: opioids should be avoided. *Neurol Sci.* 2013;34(Suppl 1):S125–8. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1395-8>
15. Tornabene SV, Deutsch R, Davis DP, Chan TC, Vilke GM. Evaluating the use and timing of opioids for the treatment of migraine headaches in the emergency department. *J Emerg Med.* 2009;36(4):333–7. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.07.068>
16. Ho TW, Rodgers A, Bigal ME. Impact of recent prior opioid use on rizatriptan efficacy. A post hoc pooled analysis. *Headache.* 2009;49(3):395–403. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01346.x>
17. Tepper SJ. Opioids should not be used in migraine. *Headache.* 2012;52(s1):30–4. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02140.x>
18. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers.* 2005;80(2–3):319–24. <https://doi.org/10.1002/bip.20254>
19. De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(3):193–6. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346af25>
20. Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache.* 2001;41(3):303–9. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006303.x>
21. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache.* 2008;48(8):1157–68. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x>
22. Clark DJ, Schumacher MA. America's opioid epidemic: supply and demand considerations. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1667–74. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002388>

23. Huskamp NA, Busch AB, Souza J, Uscher-Pines L, Rose S, Wilcock A, et al. How is telemedicine being used in opioid and other substance use disorder treatment? *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(12):1940–7.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05134>
24. Stannard C. Opioid prescribing in the UK: can we avert a public health disaster? *Br J Pain*. 2012;6(1):7–8.
<https://doi.org/10.1177/2049463712439131>
25. Buse DC, Pearlman SH, Reed ML, Serrano D, Ng-Mak DS, Lipton RB. Opioid use and dependence among persons with migraine: results of the AMPP study. *Headache*. 2012;52(1):18–36.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02050.x>
26. Knaggs RD, Stannard C. Opioid prescribing: balancing overconsumption and undersupply. *Br J Pain*. 2017;11(1):5.
<https://doi.org/10.1177/2049463716684055>

AUTHORS / ОБ АВТОРАХ

Devrimsel Harika Ertem, MD. *Девримсель Харика Эртем*, MD. **ORCID:** orcid.org/0000-0001-5309-1258

Celal Iker Basarir, MD. *Джелал Илькер Басарир*, MD. **ORCID:** orcid.org/0000-0002-5044-9573

Gozde Baran, MD. *Гезде Баран*, MD. **ORCID:** orcid.org/0000-0002-6369-7218

Nihal Gonderten, MD. *Нихал Гендертен*, MD. **ORCID:** orcid.org/0000-0002-0739-1687

Faik Ilik, MD. *Фаик Илик*, MD. **ORCID:** orcid.org/0000-0001-5045-7082

Article was received 25 April 2019

Revised 12 July 2019

Accepted for publication 19 August 2019

Статья поступила 25.04.2019

После доработки 12.07.2019

Принята к печати 19.08.2019

Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста

С. С. Постников^{1,2}, Н. В. Теплова¹, В. В. Николаев^{1,2}, Ф. К. Абдуллаев², Ю. Н. Солонцов²,
А. Е. Ермилин^{1,2}, *М. Н. Костылева^{1,2}, А. Н. Грацианская¹

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

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

Резюме. Лекарственная патология печени является одним из самых частых поводов к прекращению лечения и главной причиной развития острой печеночной недостаточности, требующей пересадки печени. У детей лекарственную гепатотоксичность чаще всего связывают с применением антибактериальных препаратов. В педиатрической практике наиболее часто встречается гепатоцеллюлярный тип поражения печени. Нередко наблюдается перекрестная чувствительность в пределах одной группы антибиотиков, например бета-лактамов. Цель работы: анализ случая возникновения лекарственной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста при приеме антибактериальных средств. В статье представлен клинический случай повторяющейся гепатотоксичности при назначении ребенку грудного возраста антибактериальных средств групп бета-лактамов, фторхинолонов, сульфаниламидов, что предполагает ее генетическую обусловленность. Показано, что при проведении антибиотикотерапии важно учитывать факторы риска гепатотоксичности (возраст, сопутствующую патологию, потенциальные взаимодействия лекарственных средств при одновременном применении) и регулярно оценивать состояние пациента с учетом возможных повреждений печени (в том числе по результатам лабораторных исследований).

Ключевые слова: лекарственная патология печени; антибиотики; бета-лактамы; фторхинолоны; ципрофлоксацин; цефтриаксон; ко-тримоксазол; гепатотоксичность; частота поражения; дети

Для цитирования: Постников СС, Теплова НВ, Николаев ВВ, Абдуллаев ФК, Солонцов ЮН, Ермилин АЕ, Костылева МН, Грацианская АН. Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):146–151. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151>

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

A Case of Multiple Antibiotic-Associated Hepatotoxicity in an Infant

S. S. Postnikov^{1,2}, N. V. Teplova¹, V. V. Nikolaev^{1,2}, F. K. Abdullaev², Y. N. Solontsov²,
A. E. Ermilin^{1,2}, *M. N. Kostyleva^{1,2}, A. N. Gratsianskaya¹

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

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

Abstract. Drug induced liver injury is one of the most frequent reasons for stopping treatment and the main cause of the onset and progression of acute liver failure, requiring liver transplantation. In children antibacterial drugs are on the first place in terms of hepatotoxicity, and the hepatocellular type is the most common type of liver damage. Often there is cross-sensitivity within the same group of antibiotics, for example, beta-lactams. The aim: to analyze the causes of drug hepatotoxicity in the infant child while taking antibacterial agents. The article presents a clinical case of multiple hepatotoxicity caused by antibacterial agents such as beta-lactams, fluoroquinolones, sulfanilamides in one infant child, which suggests its genetic basis. It was shown that during therapy it is important to take into account the risk factors for

hepatotoxicity (age, concomitant pathology, potential drug interactions with simultaneous use) and regularly evaluate the patient's condition taking into account possible liver damage (including laboratory tests).

Key words: drug induced liver injury; anti-bacterial agents; beta-lactams; fluoroquinolones; ciprofloxacin; ceftriaxone; co-trimoxazol; hepatotoxicity; lesion frequency; children

For citation: Postnikov SS, Teplova NV, Nikolaev VV, Abdullaev FK, Solontsov YN, Ermilin AE, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN. A case of multiple antibiotic-associated hepatotoxicity in an infant. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):146–151. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151>

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

Лекарственная патология печени (ЛПП) — разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной которых является применение лекарственных средств (ЛС). Лекарственные поражения печени составляют до 25% всех побочных реакций, связанных с фармакотерапией, и занимают третье место после вирусных и алкогольных заболеваний печени [1]. Ежегодная частота лекарственной гепатотоксичности колеблется от 1,27 до 40,6 случаев на 100 000 пациентов. Причем за последние 10–15 лет количество ЛПП выросло в 30 раз, и основными причинами этого являются, по-видимому, введение в клиническую практику новых ЛС (в том числе антибиотиков) и рост агрессивности лечения. Среди госпитальных больных частота ЛПП составляет 0,7–1,4%. Гепатотоксичность нередко является главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС. В настоящее время ЛПП — лидирующая причина острой печеночной недостаточности, при которой требуется пересадка печени [1, 2].

В настоящее время известно более 1200 ЛС практически всех фармакологических групп, способных вызвать ЛПП, при этом частота поражения печени для каждого из препаратов варьирует от 1:1000 до 1:100 000. Антибактериальные препараты относятся к числу часто назначаемых (нередко избыточно) детям и, может быть, в силу этого наиболее часто упоминаются как ЛС, вызывающие ЛПП [1, 3]. На долю антибиотиков приходится около 45% всех случаев лекарственной гепатотоксичности. Поражение печени наиболее часто связывают с применением ампициллина, тетрациклина, азитромицина и кларитромицина, ко-тримоксазола, цефтриаксона [1, 2].

При сравнении гепатотоксичности антибиотиков различных групп риск возникновения ЛПП оказался наиболее низким для препаратов группы пенициллина, а наиболее высоким — для фторхинолонов. Отмечен феномен перекрестной чувствительности ЛС в пределах одного фармакологического класса: если какой-либо препарат уже вызвал ЛПП, то с высокой степенью вероятности можно утверждать, что и другой препарат этого же класса может вызвать повреждения печени, вплоть до развития острой печеночной недостаточности [3].

Основные типы ЛПП, вызываемые антибиотиками, — гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный (гепатохолестатический, иногда называемый холестатическим гепатитом), а ведущим клиническим проявлением ЛПП у детей является острый гепатит (гепатоцеллюлярный тип — в 78% случаев). По данным литературы, смертность в результате развития этой патологии составляет около 10%, при этом уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови в три раза (иногда в 10 раз) превышает норму [3].

По механизму развития ЛПП могут быть токсического, иммуноаллергического и идиосинкратического происхождения [1]. По данным R. J. Andrade с соавт. [4], у значительной части пациентов с идиосинкратическим механизмом поражения печени была отмечена связь между II классом HLA (human leukocyte antigens) и смешанным или гепатоцеллюлярным типом ЛПП.

Существенную роль в развитии ЛПП у детей играет возраст-зависимое вызревание системы цитохрома P450 (активность которой вначале составляет 50% от уровня активности у взрослых), особенно ее изофермента 3A4, с участием которого метаболизируется более 50% ЛС [5], в том числе и тех, которые известны в качестве гепатотоксичных препаратов (эритромицин, ко-тримоксазол). К тому же активность изофермента 3A4, и без того недостаточная у детей, снижается в условиях нарушения кислотно-щелочного состояния и гипоксии, а также при приеме ингибиторов этого фермента — кларитромицина, флуконазола или омепразола. ЛПП у детей раннего возраста развиваются быстрее, чем у взрослых, поскольку дети (особенно недоношенные) более склонны к нарушению функций митохондрий, в том числе из-за ограниченных возможностей синтеза карнитина, а также его потери при болезнях почек [5–8].

Латентный период — временной промежуток от начала применения ЛС до появления клинико-лабораторных проявлений гепатотоксичности (увеличение печени/селезенки, соотношение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) более двукратного превышения нормы, общий билирубин превышает норму более, чем в 1,5 раза) — может быть различным, от нескольких часов до года, что

затрудняет диагностику ЛПП. Например, гепатотоксичность таких антибиотиков, как амоксициллин+клавулановая кислота и эритромицин, может проявиться в пределах 7 суток уже при первом применении. В отдельных случаях при использовании этих антибиотиков может иметь место отсроченная реакция: гепатотоксичность развивается уже после отмены препарата — через 20 и более суток. Этот феномен может быть связан с медленным развитием иммунологической реакции или с длительной задержкой препарата в организме (медленные метаболиты) [1]. Необходимо отметить, что амоксициллин обладает очень низким потенциалом гепатотоксичности, и что именно добавление клавулановой кислоты (в дозе 750 мг/сут) обуславливает гепатотоксичность этого препарата [1, 3].

ЛПП считаются легкими, если они сопровождаются только бессимптомными изменениями лабораторных показателей, и серьезными, если состояние пациента потребовало госпитализации или ее продления с назначением корректирующей терапии [1].

Пациентам из группы риска (дети раннего возраста с болезнями печени и почек), при лечении которых были вынужденно использованы гепатотоксичные препараты, в том числе при уже развившемся ЛПП, следует назначать гепатопротекторы (например, адеметионин) в качестве сопроводительного лечения, чтобы избежать перерыва в антибактериальной терапии. При этом гепатопротекторы необходимо принимать достаточно долго — до нормализации основных биохимических показателей функции печени [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем случай антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности, которая возникла повторно при применении различных антибактериальных средств у ребенка грудного возраста. В описываемом клиническом случае нашла отражение вынужденная практика назначений в педиатрии препаратов off-label. При необходимости (как, в частности, в описываемом случае) такие назначения врачи делают на основании клинических рекомендаций, собственного практического опыта, а также данных, полученных из специальной литературы. Дозы и режимы введения определяются с использованием ежегодно обновляемых отечественных и/или зарубежных справочников.

Ребенок П. Э. с возраста 3,5 месяца наблюдается в уроandroлогическом отделении Российской детской клинической больницы (РДКБ) по поводу сочетанного порока мочеполювой си-

стемы — галетообразная почка (перекрестная дистопия левой почки), уретероцеле и мегауретер нижнего сегмента справа, двойной половой член, рецидивирующий пиелонефрит, хроническая болезнь почек 4–5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, гипертония, метаболический ацидоз, анемия, задержка физического и психического развития).

Перенес целый ряд реконструктивных операций, в том числе удаление промежностно расположенного второго полового члена, а также стентирование двух из трех мочеточников.

При поступлении в отделение в возрасте 3,5 месяца в связи с изменениями в анализе мочи (белок — 0,53 г/л, лейкоциты — 48–50, эритроциты — 6–8 в поле зрения) и выделением из крови *Staphylococcus epidermidis*, назначен **эртапением** 25 мг 2 раза/сут внутривенно. Однако к концу третьей недели применения препарата были выявлены лабораторные признаки гепатотоксичности: АЛТ — 128 МЕ/л (норма 10–45 МЕ/л), АСТ — 118 МЕ/л (норма 10–42 МЕ/л), а также увеличение селезенки до 1,5 см из-под края реберной дуги. Антибиотик был отменен при сохранявшихся изменениях в моче. К тому времени из мочи была выделена *Stenotrophomonas maltophilia*, чувствительная к **ко-тримоксазолу**, который и был назначен в виде суспензии 3,5 мл 2 раза/сут (5 мл — 240 мг)¹. Спустя неделю применения ко-тримоксазола анализ мочи существенно улучшился (белок — 0,25 г/л, лейкоциты — 3–5, эритроциты — 8–10 в поле зрения), а уровень трансаминаз спонтанно нормализовался (АЛТ — 29, АСТ — 28 МЕ/л).

Наступившее вслед за коротким периодом относительного благополучия обострение пиелонефрита (мутная моча, белок — 0,72 г/л, лейкоциты — 70–80, эритроциты — 78–82 в поле зрения) вызвало необходимость применения антибиотиков — назначен **цефтриаксон** 250 мг 1 раз/сут внутривенно. Однако продолжительность его применения оказалась короткой (4 сут) ввиду резкого повышения уровня трансаминаз (АЛТ — 91, АСТ — 83 МЕ/л) с его последующей нормализацией без добавления гепатопротекторных препаратов. Смена антибактериальной терапии (из-за сохранявшихся изменений в моче) и назначение сначала **меропенема** 150 мг 1 раз/сут внутривенно, а затем препарата **пиперацillin + тазобактам** 300 мг 3 раза/сут внутривенно заметно улучшило результаты анализа мочи к моменту выписки пациента из стационара спустя 1,5 месяца (белок — 0,45 г/л, лейкоциты — 8–10, эритроциты — 3–5 в поле зрения), не вызвав гепатотоксичности.

¹ Инфекция мочевыводящих путей у детей. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России; 2017. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf

В период пребывания дома у ребенка возникло новое обострение пиелонефрита. После госпитализации был назначен **амоксициллин+клавулановая кислота** в виде суспензии из расчета 40 мг/кг 2 раза/сут с содержанием амоксициллина 250 мг, а клавулановой кислоты — 62,5 мг. Прием препарата продолжался 10 суток, и на этом фоне вновь было отмечено повышение уровня трансаминаз (АЛТ — 205, АСТ — 567 МЕ/л) без увеличения печени и селезенки. Расценив эти показатели как проявление лекарственной гепатотоксичности, антибиотик отменили, но поскольку сохранялись выраженные изменения в анализе мочи (белок — 0,52 г/л, лейкоциты — густо покрывают все поле зрения, эритроциты — 18–20), далее был выбран (с учетом выделенной из мочи *Pseudomonas aeruginosae* 10⁷ КОЕ/мл) **ципрофлоксацин**. Назначая его в дозе 30 мг 2 раза/сут внутривенно грудному ребенку², врачи полагались на данные американских исследователей о безопасности применения фторхинолонов у детей [10]; доза препарата рассчитывалась в соответствии с British National Formulary for Children (BNF for Children)³. Потенциальная гепатотоксичность цiproфлоксацина также была известна. Вместе с тем учитывалось [11], что этот фторхинолон элиминируется из организма тремя путями — почечным, печеночным и трансинтестинальным, и в условиях почечной недостаточности (как у нашего пациента — скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) нарушенная ренальная элиминация полностью компенсируется трансинтестинальной, в обход печени, то есть срабатывает феномен «переключения». Однако с назначением цiproфлоксацина уровень ферментов печени уже на третьи сутки применения препарата стал резко повышаться (АЛТ — 1162, АСТ — 1017 МЕ/л) при нормальных, как и в предыдущих случаях, значениях билирубина и щелочной фосфатазы. Также было отмечено увеличение печени (печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см). Чтобы сохранить лечение выбранным антибиотиком ввиду наметившегося улучшения (данные анализа мочи: лейкоциты — 22–24, эритроциты — 3–4 в поле зрения), ребенку был назначен гепатопротектор адеметионин (200 мл, инфузия в течение 1,5 часа), который он получал (как и цiproфлоксацин) вплоть до нормализации уровня трансаминаз (АЛТ — 39, АСТ — 28 МЕ/л) и анализа мочи (лейкоциты — 5–7, эритроциты — 1–2 в поле зрения) при выписке из стационара спустя 2,5 недели.

После проведенной терапии пациент находился на перитонеальном диализе в ожидании трансплантации почки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описываемом случае были подтверждены гепатотоксичность антибиотиков эртапенема, цефтриаксона, цiproфлоксацина, препарата амоксициллин+клавулановая кислота, а также высокий риск развития тяжелого ЛПП при применении фторхинолонов. Кроме того, была отмечена перекрестная чувствительность к антибактериальным препаратам группы бета-лактамов: гепатотоксичность последовательно возникала после применения эртапенема, цефтриаксона, препарата амоксициллин+клавулановая кислота, что соответствует данным Н. D. Vo с соавт. [12].

Латентный период до появления признаков гепатотоксичности, как и следовало ожидать, был различным при применении антибактериальных препаратов разных групп: лабораторные и клинические проявления возникали в период от двух суток для цiproфлоксацина до трех недель для эртапенема.

Во всех случаях у пациента наблюдался гепатоцеллюлярный тип гепатотоксичности (повышение только трансаминаз без увеличения уровней билирубина и щелочной фосфатазы), что также соответствует данным научной литературы [3] о большей частоте именно этого типа ЛПП у детей.

Гепатотоксичность, вызванная бета-лактамами (эртапенем, амоксициллин+клавулановая кислота, цефтриаксон), оказалась легкой по своим проявлениям (только лабораторные признаки) со спонтанным обратным развитием (self-limited) [13]. При назначении цiproфлоксацина наблюдалась картина лекарственного гепатита (повышение уровня печеночных трансаминаз, увеличение печени), благополучно разрешившегося на фоне назначения адеметионина, несмотря на более чем 25-кратное превышение уровня ферментов печени.

В приводимом случае есть ряд интересных особенностей.

Во-первых, повторное возникновение ЛПП при применении различных антибиотиков у одного и того же пациента может свидетельствовать о его аллергической настроенности, возможно, связанной с генетическими особенностями (классическими или неклассическими генами II класса HLA). Описанный случай — не единственный в практике авторов, при котором врожденный порок мочевыводящей системы с хронической почечной недостаточностью сочетался с несовершенной детоксицирующей функцией печени (вероятно, связанной с генетическими особенностями пациента), ускоряющей проявление гепатотоксичности антибактериальной терапии.

² В РДКБ существует и соблюдается рутинный порядок назначений off-label (консилиум, врачебная комиссия, получение информированного согласия родителей / законных представителей ребенка).

³ BNF for Children (BNFC) 2017–2018.

Во-вторых, не нашел подтверждения описанный в литературе феномен «переключения», в соответствии с которым у ребенка с почечной недостаточностью ципрофлоксацин должен был полностью элиминироваться трансинтестинально, минуя печень. К сожалению, этого не произошло, и в результате применения ципрофлоксацина у пациента развилось ЛПП гепатоцеллюлярного типа с более чем 10-кратным превышением уровней АЛТ/АСТ. Состояние пациента стабилизировали путем назначения гепатопротекторной терапии.

В-третьих, внимание авторов привлекло отсутствие повреждающего печень эффекта у потенциально гепатотоксичного препарата ко-тримоксазол, который был назначен вслед за вызвавшим повышение уровня трансаминаз эртапенемом. К тому же надо учесть, что применение ко-тримоксазола совпало по времени с применением эналаприла⁴, относящегося к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, также потенциально гепатотоксичных (феномен суммирования токсических эффектов). Кроме того, лечение ко-тримоксазолом происходило в условиях метаболического ацидоза и гемической гипоксии, понижающего активность фермента 3A4, метаболизирующего этот препарат, с итоговым повышением его концентрации.

Кроме того, было обнаружено несовпадение наблюдаемой гепатотоксичности препарата амоксициллин+клавулановая кислота с данными научной литературы. О гепатотоксичности клавулановой кислоты в дозе 750 мг/сут уже упоминалось выше. Однако в препарате, который принимал ребенок, клавулановой кислоты было всего 62,5 мг (разовая доза). Таким образом, можно предположить, что либо клавулановая кислота гепатотоксична в любой дозе, либо амоксициллин также оказывает повреждающее печень действие. В усилении гепатотоксичности амоксициллина, несомненно, сыграло роль снижение его элиминации в условиях

хронической почечной недостаточности у ребенка. К тому же амоксициллин является дериватом ампициллина — одного из наиболее гепатотоксичных антибактериальных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание и обсуждение настоящего клинического случая мы считаем полезным в первую очередь для тех врачей, которые сталкиваются на практике с проявлением ЛПП при применении потенциально гепатотоксичных препаратов. Прежде всего представленные данные будут учтены при проведении пациенту антибиотикотерапии/профилактики после трансплантации почки.

Описываемый нами случай подтверждает, что при проведении антибиотикотерапии важно учитывать факторы риска гепатотоксичности (возраст, сопутствующую патологию, потенциальные взаимодействия ЛС при одновременном применении) и регулярно оценивать состояние пациента с учетом возможных повреждений печени (в том числе, по результатам лабораторных исследований). Такой подход позволяет своевременно корректировать терапию и, при необходимости, назначать гепатопротекторы.

Можно ожидать, что введение в клиническую практику новых технологий (например, рутинное выявление у пациентов генетического полиморфизма ферментов, отвечающих за метаболизм ЛС), существенно повысит возможности идентификации рисков развития ЛПП.

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. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН. Лекарственные поражения печени у детей. *Практика педиатра*. 2013;(6):9–15. [Postnikov SS, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN. Drug-induced liver injury in children. *Praktika pediatria = Pediatric practice*. 2013;(6):9–15 (In Russ.)]
2. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother*. 2013;25(5):255–72. <https://doi.org/10.1179/1973947813Y.0000000090>
3. Ferrajolo C, Verhamme KM, Trifirò G, 't Jong GW, Picelli G, Giaquinto C, et al. Antibiotic-induced liver injury in paediatric outpatients: a case-control study in primary care databases. *Drug Saf*. 2017;40(4):305–15. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0493-y>
4. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity

⁴ Артериальная гипертензия у детей. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/814>

В РДКБ существует и соблюдается рутинный порядок назначений off-label (консилиум, врачебная комиссия, получение информированного согласия родителей / законных представителей ребенка). Доза препарата рассчитывалась в соответствии с BNF for Children (BNFC) 2017–2018.

- registry. *Hepatology*. 2006;44(6):1581–8. <https://doi.org/10.1002/hep.21424>
5. Альева АА, Никитин ИГ, Архипов АВ. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело*. 2018;(2):74–84. [Alyeva AA, Nikitin IG, Arkhipov AV. The treatment of acute chemotherapy-induced liver injury in women with breast cancer. *Lechebnoe delo = The Journal of General Medicine*. 2018;(2):74–84 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12005>
 6. Кукес ВГ, Володин НН, Сычев ДА, Коман ИЭ. Особенности применения лекарственных средств у детей: клинико-фармакологические аспекты. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;3(1):16–23. [Kukes VG, Volodin NN, Sychev DA, Koman IE. Features of the drugs use in children: clinical and pharmacological aspects. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii = Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2006;3(1):16–23 (In Russ.)]
 7. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(5):625–33. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000264>
 8. Николаева ЕА, Сухоруков ВС, Семьячкина АН, Воздвиженская ЕС, Тозлиян ЕВ, Новиков ПВ. Эффективность медикаментозной коррекции недостаточности карнитина у детей с генетически детерминированными заболеваниями соединительной ткани. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2005;(3):16–20. [Nikolaeva EA, Sukhorukov VS, Semyachkina AN, Vozdvizhenskaya ES, Tozliyan EV, Novikov PV. Effectiveness of drug correction of carnitine deficiency in children with genetically determined connective tissue diseases. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii = Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2005;(3):16–20 (In Russ.)]
 9. Singh D, Cho WC, Upadhyay G. Drug-induced liver toxicity and prevention by herbal antioxidants: an overview. *Front Physiol*. 2016;6:363. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00363>
 10. Jackson MA, Schutze GE, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162706. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2706>
 11. Яковлев ВП, Падейская ЕН, Яковлев СВ. *Ципрофлоксацин в клинической практике*. М.: Вузовская книга; 2009. [Yakovlev VP, Padeyskaya EN, Yakovlev SV. *Ciprofloxacin in clinical practice*. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2009 (In Russ.)]
 12. Vo HD, Xu J, Rabinowitz SS, Fisher SE, Schwarz SM. The liver in pediatric gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(3):288–99. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000444>
 13. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411–8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01169.x>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор. *Sergey S. Postnikov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Теплова Наталья Вадимовна, д-р мед. наук, профессор. *Natalia V. Teplova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55199144000>

Николаев Василий Викторович, д-р мед. наук. *Vasily V. Nikolaev*, Dr. Sci. (Med.).

Абдуллаев Фуад Кемал оглы. *Fuad K. Abdullaev*. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7006603725>

Солонцов Юрий Николаевич. *Yuriy N. Solontsov*.

Костылева Мария Николаевна, канд. мед. наук. *Maria N. Kostyleva*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

Грацианская Анна Николаевна, канд. мед. наук. *Anna N. Gratsianskaya*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

Ермилин Алексей Евгеньевич. *Alexey E. Ermilin*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>

Статья поступила 04.04.2019

После доработки 17.05.2019

Принята к печати 19.08.2019

Article was received 04 April 2019

Revised 17 May 2019

Accepted for publication 19 August 2019

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенный экспертами УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 27 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: сартаны (ирбесартан, кандесартан, лозартан, олмесартан), гидрохлоротиазид, диметилфумарат, иммуноглобулин человека нормальный, омализумаб, такролимус, терифлуномид, тофацитиниб, устекинумаб, финголимод, эверолимус, атезолизумаб, пембролизумаб, винорелбин, даратумумаб, иматиниб, ипилimumаб, леналидомид, лenvатиниб, метотрексат и рамуцирумаб.

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

Для цитирования: Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):152–158. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-152-158>

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

Analysis of Administrative Decisions of Foreign Regulatory Authorities

Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities on the limitation 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 27 administrative decisions of foreign regulatory authorities. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: sartans (irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan), hydrochlorothiazide, dimethylfumarate, human normal immunoglobulin, omalizumab, tacrolimus, teriflunomide, tofacitinib, ustekinumab, fingolimod, everolimus, atezolizumab, pembrolizumab, vinorelbine, daratumumab, imatinib, ipilimumab, lenalidomide, lenvatinib, methotrexate and ramucicrumab.

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

For citation: Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):152–158. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-152-158>

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

Данная информация носит справочный характер

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Сартаны (ирбесартан, кандесартан, лозартан и олмесартан) — группа антигипертензивных средств, блокирующих рецепторы ангиотензина II (подтип AT1) в различных тканях, включая ткани коркового вещества надпочечников, мозга, почек, печени, гладкой мускулатуры сосудов, сердца, и препятствующих развитию эффектов ангиотензина II. Уменьшают артериальную вазоконстрикцию, общее периферическое сосудистое сопротивление, давление в малом круге кровообращения, снижают давление заклинивания в легочной артерии, тормозят высво-

ждение альдостерона. Сартаны применяют для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, снижения риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

В июле 2018 г. в ходе проверки в субстанции валсартана, произведенной компанией Zhejiang Huahai, Китай, были обнаружены примеси N-нитрозодиметиламина (НДМА) и N-нитрозодиэтиламина (N-НДЭА), что привело к пересмотру требований к безопасности всех лекарственных средств (ЛС), содержащих данное действующее вещество¹. Примеси N-НДМА и N-НДЭА относятся к группе нитрозаминов и классифицируются как возможные канцерогенные вещества для человека.

¹ EU authorities take further action in ongoing review of sartans: Zhejiang Huahai placed under increased supervision; Aurobindo Pharma stopped from supplying irbesartan to the EU. Press release 15/10/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-take-further-action-ongoing-review-sartans-zhejiang-huahai-placed-under-increased>

Данные меры были распространены на другие сартаны, что позволило выявить незначительное содержание N-НДЭА в активной фармацевтической субстанции лозартана, произведенного Hetero Labs, Индия.

Специалисты Европейского Союза (ЕС) и США в ходе проверок производственной площадки Chuannan Duqiao, Linhai, Zhejiang, Китай, обнаружили несоблюдение требований надлежащей производственной практики (GMP), в частности, технологии определения примесей в субстанции валсартана, поэтому было запрещено использовать субстанции валсартана указанного производителя для производства готовых форм в ЕС.

В сентябре 2018 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) расширило список возможных примесей в субстанции валсартан и опубликовало обновления, касающиеся оценки риска, связанного с содержанием примеси N-НДЭА в активной субстанции лозартана, производимого Hetero Labs, Индия. Проведенное ЕМА исследование N-НДЭА показало, что это соединение так же, как и N-НДМА, относится к группе нитрозаминов и классифицируется как возможное канцерогенное вещество для человека².

Аналогичные исследования будут проводиться в отношении еще четырех препаратов — кандесартан, ирбесартан, лозартан и олмесартан. Подобно валсартану, они имеют специфическую циклическую структуру (тетразол), в процессе синтеза которой могут образовываться примеси, в том числе НДЭА.

Оценка безопасности затронула все ЛС, содержащие валсартан. Препараты на основе фармацевтической субстанции производства Zhejiang Huahai и Zhejiang Tianyu, Китай, в которых содержание НДМА превышало допустимый уровень, были отозваны производителями.

В октябре 2018 г. были прекращены поставки в ЕС ЛС, содержащих активную фармацевтическую субстанцию ирбесартана, произведенную Augobindo Pharma, Индия, после обнаружения в ней небольшого количества НДЭА³.

ЕМА продолжает анализ примесей, присутствующих в сартанах, и изучение их потенциального влияния на пациентов.

В июне 2018 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований было принято решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ирбесартан, информацией о риске развития анафилактического шока⁴.

ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гидрохлоротиазид — диуретик, который снижает реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах почек, увеличивает выведение с мочой ионов магния и снижает выведение ионов кальция и мочевой кислоты. Угнетает реактивность сосудистой стенки по отношению к сосудосуживающему влиянию медиаторов, снижая концентрацию ионов натрия в цитоплазме миоцитов сосудов, уменьшает объем циркулирующей крови, понижает артериальное давление. Применяется для лечения артериальной гипертензии.

В сентябре 2018 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гидрохлоротиазид, информацией о риске развития немеланомного рака кожи⁵.

По результатам двух эпидемиологических исследований, проведенных в Дании, был установлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) после применения высоких суммарных доз гидрохлоротиазида. Была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлоротиазида и развитием немеланомного рака кожи. Предположительно механизмом развития немеланомного рака кожи может являться мощное фотосенсибилизирующее действие препарата⁶.

Рекомендовано информировать пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, о риске развития немеланомного рака кожи, а также о таких профилактических мерах, как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей на кожу. Пациентам необходимо проверять кожу на нали-

² Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines. Press release 21/09/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines>

³ EU inspection finds Zhejiang Huahai site non-compliant for manufacture of valsartan: EMA and national authorities considering impact on other active substances produced at the site. Press release 28/09/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-inspection-finds-zhejiang-huahai-site-non-compliant-manufacture-valsartan-ema-national>

⁴ AVAPRO (NDA-020757) (IRBESARTAN) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 07/20/2018 (SUPPL-69). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1651>

⁵ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 September 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/595691/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf

⁶ Там же.

чие подозрительных новообразований и, в случае их обнаружения, следует пройти обследование, в том числе и гистологическое исследование биопсийного материала.

ИММУНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Диметилфумарат — иммуномодулятор. Применяется для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом.

В сентябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих диметилфумарат, информацией о риске развития тромбocyтопенической пурпуры и тромбоцитопении⁷.

Иммуноглобулин человека нормальный — препарат иммуноглобулинов класса G, обладающих активностью антител различной специфичности. Применяется для лечения тяжелых форм бактериальных и вирусных инфекций и послеоперационных осложнений, сопровождающихся бактериемией и септикопиемическими состояниями.

В августе 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих иммуноглобулин человека нормальный, информацией о риске развития обратимого волчаночноподобного синдрома⁸.

Омализумаб — селективный иммунодепрессант на основе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к иммуноглобулину (Ig) G1 κ , способных селективно связываться с IgE человека. Применяется для лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы и хронической идиопатической крапивницы.

В сентябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих омализумаб, информацией о риске развития иммуногенности⁹.

Такролимус — иммунодепрессант, связывается с цитозольным белком (FKBP12). Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конку-

рентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи T-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-3, γ -интерферон), активацию T-клеток, экспрессию рецептора ИЛ-2, а также зависимую от T-хелперов пролиферацию B-клеток. Применяется для предупреждения отторжения аллотрансплантата печени, почки и сердца у взрослых пациентов, а также для лечения тяжелых форм атопического дерматита.

В октябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих такролимус, информацией о риске реактивации вирусных гепатитов (гепатитов B, C, E)¹⁰.

Терифлуномид — иммуномодулятор, селективно и обратимо подавляет активность митохондриального фермента дигидрооратдегидрогеназы, необходимого для синтеза пиримидина *de novo*, и тем самым блокирует пролиферацию активированных T- и B-лимфоцитов, вовлеченных в патологические процессы при рассеянном склерозе. Применяется для лечения взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом.

В октябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих терифлуномид, информацией о риске развития дислипидемии¹¹.

Тофацитиниб — селективный иммунодепрессант, ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 (тирозинкиназы семейства JAK). Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что при-

⁷ Там же.

⁸ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9–12 July 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/414645/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-july-2018-prac-meeting_en.pdf

⁹ XOLAIR (BLA-103976) (OMALIZUMAB). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/01/2019 (SUPPL-5234). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabellingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=338>

¹⁰ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29–31 October 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/758152/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-31-october-2018-prac-meeting_en.pdf

¹¹ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 1–4 October 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/689235/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf

водит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Применяется для лечения ревматоидного артрита у взрослых пациентов.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих тофацитиниб, информацией о риске развития ангионевротического отека и крапивницы¹².

Устекинумаб — иммунодепрессант, препарат на основе полностью человеческих моноклональных антител класса IgG1κ, высокоспецифичных к субъединице p40 человеческих ИЛ-12 и -23. Блокирует биологическую активность ИЛ-12 и -23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Применяется при терапии бляшечного псориаза и псориатического артрита.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих устекинумаб, информацией о риске развития интерстициальной, эозинофильной и криптогенной организующейся пневмонии¹³.

Финголимод — иммунодепрессант, модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторы). Препарат метаболизируется в печени с помощью сфингозинкиназы до активного метаболита финголимод фосфата. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимод фосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, при этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов. Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации центральной нервной системы, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани. Применяется для лечения ремиттирующего рассеянного склероза.

В ноябре 2018 г. FDA предупредило о риске прогрессирования рассеянного склероза вплоть до потери трудоспособности (инвалидизация) после прекращения лечения финголимодом¹⁴.

Специалистам здравоохранения необходимо информировать пациентов перед началом лечения о риске потери трудоспособности после прекраще-

ния терапии финголимодом; наблюдать за пациентами после прекращения лечения финголимодом и, в случае обострения рассеянного склероза, провести соответствующую терапию.

Пациентам следует обратиться за немедленной медицинской помощью при обнаружении у себя симптомов рассеянного склероза (усталость, чувствения неловкости в руках и ногах, изменения мышления, зрения и чувства равновесия) после прекращения приема финголимодом.

Рекомендовано дополнить инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих финголимод, информацией о риске прогрессирования рассеянного склероза и потери трудоспособности после прекращения лечения препаратом.

Эверолимус — иммунодепрессант, ингибирует антиген-активированную пролиферацию Т-клеток, клональную экспансию, вызываемую интерлейкинами Т-клеток (ИЛ-2, ИЛ-15). Ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, который в норме приводит к клеточной пролиферации, запускаемой связыванием факторов роста Т-клеток с соответствующими рецепторами. Блокада сигнала приводит к остановке деления клеток на стадии G1 клеточного цикла. Эверолимус ингибирует пролиферацию гемопоэтических и негемопоэтических клеток (гладкомышечных клеток). Применяется для профилактики отторжения трансплантата почки и сердца у взрослых реципиентов с низким и средним иммунологическим риском, для лечения распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака.

В апреле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эверолимус, информацией о риске развития следующих НР: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (острый панкреатит, холецистит, холелитиаз); нарушения со стороны сосудов (тромбоз артерий; инфекционные заболевания: сепсис и септический шок)¹⁵.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Атезолизумаб — препарат на основе гуманизованного моноклонального антитела из класса IgG1 с видоизмененным Fc-фрагментом; непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его

¹² XELJANZ XR (NDA-208246) (TOFACITINIB CITRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/18/2018 (SUPPL-6). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1237#>

¹³ STELARA (BLA-125261) (USTEKINUMAB) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/08/2018 (SUPPL-147). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1304>

¹⁴ FDA warns about severe worsening of multiple sclerosis after stopping the medicine Gilenya (fingolimod). FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-severe-worsening-multiple-sclerosis-after-stopping-medicine-gilenya-fingolimod>

¹⁵ AFINITOR (NDA-022334) (EVEROLIMUS) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/10/2018 (SUPPL-40). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=112>

взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2. Применяется для лечения местно-распространенного или метастатического уротелиального рака, распространенного немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, местно-распространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы.

Пембролизумаб — препарат на основе гуманизованного моноклонального антитела, селективно блокирует взаимодействие между рецептором запрограммированной клеточной смерти 1 типа (PD-1) на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандами запрограммированной клеточной смерти 1 и 2 типов (PD-L1 и PD-L2) на опухолевой клетке. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет. Применяется для лечения меланомы и немелкоклеточного рака легкого на поздних, неоперабельных стадиях заболевания.

В мае 2018 г. FDA предупредило о снижении выживаемости, связанной с приемом пембролизумаба и атезолизумаба в качестве монотерапии уротелиального рака у пациентов, которые не получали предшествующей терапии и имели сниженный уровень экспрессии лиганда PD-L1¹⁶.

В двух клинических испытаниях (KEYNOTE-361 и IMVIGOR-130) было обнаружено снижение выживаемости при монотерапии у пациентов с низким уровнем PD-L1 по сравнению с пациентами, которые получали химиотерапию на основе цисплатина или карбоплатина. Данные показали, что пембролизумаб и атезолизумаб не могут использоваться для лечения этой группы пациентов. В связи с этим в июне 2018 г. ЕМА рекомендовало ограничить применение пембролизумаба и атезолизумаба в качестве препаратов первой линии для лечения уротелиального рака мочевого пузыря на основании данных о низкой выживаемости пациентов с низким уровнем белка PD-L1¹⁷. Пембролизумаб

и атезолизумаб следует использовать только для первичного лечения рака мочеполовой системы у пациентов с высоким уровнем PD-L1.

Исследования безопасности препаратов продолжают. На основании полученных данных регуляторными органами были пересмотрены показания к применению препаратов. Пембролизумаб следует применять для лечения локально прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномы у пациентов, которые ранее получали химиотерапию препаратами платины. Пембролизумаб в качестве монотерапии показан для лечения локально прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномы у взрослых пациентов, которые не могут получать терапию цисплатином, и уровень экспрессии PD-L1 у которых составляет $\geq 10\%$.

Атезолизумаб в качестве монотерапии следует применять для лечения взрослых пациентов с локально прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой в случае, если монотерапия платиной оказалась неэффективной, либо не может быть использовано лечение цисплатином и уровень экспрессии PD-L1 у пациента составляет $\geq 5\%$.

В мае 2018 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пембролизумаб, информацией о риске развития асептического менингита¹⁸.

Винорелбин — цитостатик, блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток во время интерфазы или при последующем митозе. Применяется для лечения рака молочной железы и немелкоклеточного рака легких.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих винорелбин, информацией о риске развития ладонно-подшвенной эритродизестезии¹⁹.

Даратумумаб — препарат на основе полностью человеческого моноклонального антитела, специфичного к опухолевому белку CD38, экспрессированному на всех миеломных клетках. Препарат индуцирует разрушение миеломных клеток за счет CD38-опосредованных иммунных механизмов

¹⁶ FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. EMA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-issue>

¹⁷ EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. Press release 01/06/2018. Data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer>

¹⁸ 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

¹⁹ NAVELBINE (NDA-020388) (VINORELBINE TARTRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/22/2018 (SUPPL-35). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabellingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1615>

(комплемент-зависимая цитотоксичность, анти-телозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз), апоптоза и модуляции ферментативной активности CD385. Применяется для лечения рецидивирующей множественной миеломы.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даратумумаб, информацией о риске развития анафилактических реакций²⁰.

Иматиниб — противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы (Vcr-Abl тирозинкиназы), аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Селективно подавляет пролиферацию Vcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, индуцирует их апоптоз. Применяется для лечения хронического миелолейкоза (бластный криз, фаза обострения и хроническая фаза) при неудаче предшествующего лечения интерфероном альфа.

В августе 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих иматиниб, информацией о риске тромботической микроангиопатии²¹.

Ипилимумаб — препарат на основе рекомбинантного человеческого моноклонального антитела. Представляет собой IgG1κ, который связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ингибирование CTLA-4 блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хелперов, которые, в свою очередь, вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Применяется при лечении неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых.

В сентябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ипилимумаб, информацией о риске реактивации цитомегаловирусной инфекции²².

В январе 2018 г. регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пост-

регистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ипилимумаб, информацией о риске развития миозита²³.

Леналидомид — иммуномодулятор с антиангиогенными свойствами. Препарат ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли-α) из липосахарид-стимулированных периферических мононуклеарных клеток крови. Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона-1γ, а также повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров. Препарат ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопоэтических опухолей и ангиогенез, блокируя образование микрососудов и эндотелиальных каналов. Применяют в комбинации с дексаметазоном для лечения множественной миеломы.

В мае 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих леналидомид, информацией о риске развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)²⁴. ПМЛ — демиелинизирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга. Вызывается активацией полиомавируса человека 2, носителем которого является около 80 % населения.

Рекомендовано в случае подозрения на развитие ПМЛ провести неврологическое обследование, магнитно-резонансную томографию головного мозга и анализ спинномозговой жидкости на ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или биопсии мозга с тестированием на полиомавирус человека 2. Если ПМЛ подтверждена, то лечение леналидомидом следует прекратить.

Ленватиниб — ингибитор рецепторов тирозинкиназ, избирательно подавляющий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие рецепторы тирозинкиназ, задействованные в проангиогенных

²⁰ DARZALEX (BLA-761036) (DARATUMUMAB) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/18/2018 (SUPPL-14). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetymessaging/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572>

²¹ GLEEVEC (NDA-021588) (IMATINIB MESYLATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 08/21/2018 (SUPPL-53). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetymessaging/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=300>

²² PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 September 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/595691/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf

²³ Ipilimumab: Myositis. WHO Drug Information. 2018;32(1):22. https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO_DI_32-1.pdf

²⁴ 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

и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов 1, 2, 3 и 4 типов (FGFR1, 2, 3 и 4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), а также рецепторы тирозинкиназ KIT и RET. Применяется при лечении прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняла решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ленватиниб, информацией о риске развития осложнений при заживлении ран²⁵.

Пациентам, принимающим ленватиниб, рекомендовано предупреждать врача о запланированных операциях из-за возможного развития осложнений при заживлении ран. Следует прекратить прием ленватиниба за 6 дней до планируемой операции.

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 1, 2018) опубликованы сведения о том, что в 2018 г. регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ленватиниб, информацией о риске развития острого холецистита²⁶.

Метотрексат — противоопухолевый цитостатический препарат. Подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. К действию препарата высокочувствительны быстро пролиферирующие клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, клетки слизистой оболочки кишечника, мочевого пузыря и полости рта. Применяют для лечения острого лимфо- и миелобластного лейкоза, миеломной болезни, лимфомы, трофобластических опухолей, грибкового микоза, псориаза, ревматоидного артрита, рассеянного склероза.

В апреле 2018 г. PRAC/EMA приступил к анализу рисков, связанных с ошибками при дозировании метотрексата²⁷. При терапии воспалительных заболеваний препарат следует принимать один раз в неделю, однако для лечения рака используется более высокая доза, и препарат применяется чаще. В результате пациенты с воспалительными заболеваниями совершают ошибки в дозировании, принимая препарат

ежедневно, вместо того чтобы принимать его еженедельно. В некоторых случаях это приводит к тяжелым последствиям — вплоть до летального исхода.

В ряде стран ЕС для снижения ошибок при дозировании метотрексата используются, в том числе, визуальные напоминания на упаковках препарата. Тем не менее по-прежнему фиксируются случаи возникновения у пациентов серьезных неблагоприятных реакций, в том числе с летальным исходом. В связи с этим регуляторный орган Испании (Spanish Agency for Medicines and Health Products) обратился к PRAC с просьбой продолжить расследование причин ошибок дозирования препарата для принятия мер по их предотвращению.

Рамуцирумаб — противоопухолевое средство на основе моноклонального антитела, относящегося к классу IgG1, которое специфически связывается с рецептором 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и блокирует связывание рецептора 2-го типа VEGF с лигандами VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. Рецептор 2-го типа VEGF является ключевым медиатором ангиогенеза, индуцируемого VEGF. В результате рамуцирумаб ингибирует лигандстимулированную активацию рецептора 2-го типа VEGF и компонентов его нисходящего сигнального каскада, в том числе митогенактивируемых протеинкиназ p44/p42, нейтрализуя лигандиндуцированную пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток человека, и тем самым прекращает процесс ангиогенеза опухоли. В итоге нарушается питание опухоли, прекращается процесс деления раковых клеток. Применяется для лечения рака желудка, местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого и метастатического колоректального рака.

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих рамуцирумаб, информацией о риске развития тромботической микроангиопатии и гемангиомы²⁸.

*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., Терешкина Н.В., Бовина Е.М.*

²⁵ LENVIMA (NDA-206947) (LENVATINIB MESYLATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/06/2018 (SUPPL-8). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=159>

²⁶ Lenvatinib. Risk of acute cholecystitis. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;(1). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272295/WPN-2018-01-eng.pdf?ua=1>

²⁷ EMA reviewing risk of dosing errors with methotrexate. Press release 13/04/2018. Review prompted by continued reports of overdose. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-risk-dosing-errors-methotrexate>

²⁸ CYRAMZA (BLA-125477) (RAMUCIRUMAB) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/26/2018 (SUPPL-31). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1652>



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



Е. В. ШУБНИКОВА
E. V. Shubnikova

ISSN 2312-7821

