

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

Том 7, № 4
Volume 7, No. 4
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)

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

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

РЕДАКТОР:

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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

[BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Research and practice journal

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF:

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

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

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

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

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

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR:

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

SCIENCE EDITOR:

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

EDITOR:

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



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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 7, №4
Октябрь — декабрь 2019

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

Обзоры

Анализ проблем безопасности применения статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом

В. В. Архипов, Г. И. Городецкая, О. А. Демидова, Т. В. Александрова, А. А. Александров 163

Лекарственно-индуцированная эозинофилия

О. Д. Остроумова, Е. Ю. Шахова, А. И. Кочетков 176

**Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов
для лечения пациентов с деменцией**

А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская 190

Обоснование безопасности гомеопатических лекарственных средств в регистрационном досье

Р. Д. Скубаев, Г. Н. Енгальчева, Д. В. Горячев 200

Оригинальные статьи

**Выявление и оценка сигналов по безопасности разрабатываемых лекарственных средств
в выборке данных ограниченного объема**

Б. К. Романов, Н. И. Зыкова, Р. Н. Аляутдин, Ю. В. Олефир 216

Актуальная информация

Мониторинг зарубежной информации по безопасности лекарственных средств 221

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

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

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2019

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/

Подписано в печать: 29.11.2019
Формат 60×90/8. Печ. л. 8,5
Бумага мелованная. Печать офсетная



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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 7, No. 4

October — December 2019

Reviews

Analysis of Safety Issues of Using Statins in Patients with Diabetes and Hypothyroidism

V. V. Arkhipov, G. I. Gorodetskaya, O. A. Demidova, T. V. Alexandrova, A. A. Alexandrov 163

Drug-Induced Eosinophilia

O. D. Ostroumova, E. Yu. Shakhova, A. I. Kochetkov 176

Safety of Cholinesterase Inhibitors and NMDA Receptors Antagonists for the Treatment of Patients with Dementia

A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya 190

Justification of Safety of Homeopathic Medicines in a Registration Dossier

R. D. Subaev, G. N. Engalycheva, D. V. Goryachev 200

Original Articles

Identification and Evaluation of Safety Signals of Drugs Currently under Development Using a Limited Data Set

B. K. Romanov, N. I. Zykova, R. N. Alyautdin, Yu. V. Olefir 216

Relevant information

Monitoring of Foreign Drug Safety Information 221

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: 29 November 2019
Format 60×90/8. Conventional printed sheets: 8,5
Enamel-paper. Offset printing

© Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2019

Анализ проблем безопасности применения статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом

*В. В. Архипов¹, Г. И. Городецкая^{1,2}, О. А. Демидова¹, Т. В. Александрова¹,
А. А. Александров¹

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. Широкое использование статинов в клинической практике предполагает необходимость системного подхода к оценке риска и безопасности их применения. Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях и особенностях их возникновения при применении статинов у пациентов с гиперхолестеринемией в сочетании с сахарным диабетом и гипотиреозом. Проведено сравнение препаратов из группы статинов (симвастатин, аторвастатин, правастатин, розувастатин, флувастатин) по частоте возникновения наиболее значимых нежелательных реакций — статин-индуцированной миопатии, поражения печени, вторичной гипергликемии. Рассмотрены особенности возникновения нежелательных реакций при применении статинов у пациентов с гипотиреозом и сахарным диабетом. Показано, что у пациентов с компенсированным гипотиреозом при наличии аллельных вариантов *СС* и *ТС* гена *SLCO1B1**5 (*c.521T>C*) применение статинов сопровождается повышением риска развития статин-индуцированных миопатий. Подбор доз статинов, особенно у пациентов с гипотиреозом и сахарным диабетом, целесообразно проводить по результатам фармакогенетического тестирования по аллельному варианту гена *SLCO1B1**5 (*c.521T>C*). Для коррекции лечения у данной категории пациентов необходимо учитывать в первую очередь результаты динамического клинико-лабораторного контроля уровня печеночных трансаминаз, а также уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, тиреотропного гормона. Рассмотрены полиморфизмы генов, носительство которых связано с резистентностью к терапии статинами у пациентов с сахарным диабетом. Таким образом, применение статинов для первичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперхолестеринемией в сочетании с сахарным диабетом и/или гипотиреозом требует комплексной оценки соотношения риск/польза.

Ключевые слова: статины; нежелательные реакции; безопасность применения; статин-индуцированная миопатия; гипергликемия; сахарный диабет; гипотиреоз

Для цитирования: Архипов ВВ, Городецкая ГИ, Демидова ОА, Александрова ТВ, Александров АА. Анализ проблем безопасности применения статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):163–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-163-175>

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

Analysis of Safety Issues of Using Statins in Patients with Diabetes and Hypothyroidism

*V. V. Arkhipov¹, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, O. A. Demidova¹, T. V. Alexandrova¹,
A. A. Alexandrov¹

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

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

Abstract. The widespread use of statins in clinical practice necessitates a systematic approach to the risk and safety assessment. The aim of the study was to analyze information about adverse reactions to statins and their specific causes in patients with hypercholesterolemia accompanied by diabetes and hypothyroidism. The paper compares statin products (simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and fluvastatin) in terms of the frequency of the most significant

adverse reactions—statin-induced myopathy, liver damage, secondary hyperglycemia. It discusses specific causes of adverse reactions to statins in patients with hypothyroidism and diabetes. It was demonstrated that the use of statins in patients with compensated hypothyroidism, who have *CC* and *TC* allelic variants of the *SLCO1B1*5* gene (*c.521T>C*), is associated with a higher risk of developing statin-induced myopathies. The adjustment of statin doses, especially in patients with hypothyroidism and diabetes, should be made based on the results of pharmacogenetic testing for *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) allelic variants. The results of dynamic clinical and laboratory control of the hepatic transaminase level, as well as the levels of glucose, glycated hemoglobin, and thyroid-stimulating hormone should be the key factors to be taken into account when adjusting treatment plans in this group of patients. The paper analyses polymorphisms of genes which are associated with resistance to statin therapy in patients with diabetes. Thus, the use of statins for primary prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with hypercholesterolemia accompanied by diabetes and/or hypothyroidism, requires a comprehensive assessment of the risk/benefit ratio.

Keywords: statins; adverse reactions; safe use; statin-induced myopathy; hyperglycemia; diabetes; hypothyroidism

For citation: Arkhipov VV, Gorodetskaya GI, Demidova OA, Alexandrova TV, Alexandrov AA. Analysis of safety issues of using statins in patients with diabetes and hypothyroidism. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):163–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-163-175>

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

Статины — современные холестеринснижающие препараты, являются по механизму действия ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), который регулирует биосинтез холестерина в печени. В клинической практике статины применяются для снижения уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови [1].

В настоящее время наиболее веским аргументом при назначении статинов является наличие гиперхолестеринемии (дислипидемии) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В многочисленных исследованиях (4S, CARE, LIPID, HPS, SHARP) показано, что применение статинов снижает риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Назначение препаратов данной группы для коррекции гиперхолестеринемии при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, макро- и микроангиопатиях, развивающихся на фоне сахарного диабета (СД), регламентируется национальными и международными стандартами¹ [2].

В связи с широким использованием статинов в клинической практике необходим системный подход к проблемам оценки риска и безопасности их применения. Особый интерес представляет анализ нежелательных реакций (НР) при применении статинов у пациентов с СД и гипотиреозом (ГТ), так как эти заболевания часто встречаются у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гиперхолестеринемией.

Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях и особенностях их возникнове-

ния при применении статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи.

1. Систематизировать базисные принципы назначения статинов пациентам с дислипидемией, имеющим СД и ГТ.

2. Провести сравнительный анализ особенностей возникновения НР при применении наиболее часто назначаемых в клинической практике препаратов из группы статинов.

3. Проанализировать влияние полиморфизма генов на безопасность применения статинов у пациентов с СД и ГТ.

4. Обобщить информацию о частоте повышения уровня печеночных трансаминаз, развития статин-индуцированной миопатии (СИМ) и СД при применении различных статинов для повышения безопасности терапии при выборе препарата у пациентов с СД и ГТ.

Поиск информации о НР при применении статинов осуществлялся в научных статьях, размещенных в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, MEDLINE®. Также был проведен анализ инструкций по медицинскому применению препаратов статинов (аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, ловастатин), зарегистрированных в Российской Федерации².

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения

¹ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». РКО, НОПЖ, РОПНЗ. М.; 2017.

Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline. NICE; 2014.

² Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

атеросклероза (2017 г.)³, назначение препарата из группы статинов показано следующим категориям пациентов с СД.

1. Всем пациентам с СД 1 типа при наличии микроальбуминурии и/или болезни почек для снижения уровня холестерина ЛПНП как минимум на 50 %.

2. Пациентам с СД 2 типа при наличии сердечно-сосудистых заболеваний или хронической болезни почек, а также пациентам в возрасте старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием других факторов риска или признаков поражения органов-мишеней для достижения рекомендуемого уровня холестерина ЛПНП <1,5 ммоль/л.

3. Пациентам с СД 2 типа без других факторов риска для достижения уровня холестерина ЛПНП <2,5 ммоль/л.

Поскольку дислипидемия часто развивается на фоне метаболического синдрома, в 2018 г. на конференции Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) была предложена новая персонализированная система оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), определяющая необходимость терапии статинами, алгоритм которой позволяет учитывать так называемые «усилители» риска. Наличие у пациента СД и ГТ учитывается в данной системе комплексной оценки в качестве «усилителей» риска и влияет на выбор интенсивности терапии статинами. Эти факторы отсутствуют в калькуляторе оценки риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний⁴.

С учетом представленных рекомендаций всем пациентам с СД без 10-летнего риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте от 40 до 75 лет и с уровнем ЛПНП 70 мг/дл или выше рекомендуется терапия статинами умеренной интенсивности, а при наличии нескольких факторов риска терапия статинами должна быть более интенсивной.

В случае низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД профилактическое назначение статинов не является обязательным и обсуждается с пациентом, при этом его внимание акцентируют на том, что модификация образа жизни может способствовать нормализации липидного спектра.

Терапия статинами имеет важное значение для предотвращения развития инфарктов и инсультов у пациентов с промежуточным и высоким риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и СД.

В спорных случаях для подтверждения необходимости назначения статинов пациентам рекомендуется проведение скрининга кальциноза коронарных артерий. В случае если кальциевый индекс коронарных артерий равен нулю, возможен отказ от приема статинов или минимизация доз [3].

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ ПАЦИЕНТАМ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Перед назначением статинов при впервые выявленной дислипидемии пациентам рекомендуется определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ), чтобы исключить ГТ. В настоящее время ГТ рассматривается как одно из заболеваний, являющихся так называемым «усилителем» рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому пациентам с ГТ показана терапия статинами. Кроме того, сам ГТ ассоциирован с развитием атеросклероза [3–6].

Следует обратить внимание на тот факт, что у пациентов азиатского происхождения с ГТ терапевтический эффект при терапии статинами достигается быстрее, а коррекция дислипидемии может осуществляться меньшими дозами, чем у европейцев. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов из азиатских стран содержание холестерина ЛПНП, как правило, ниже, чем у жителей западного региона [4].

При компенсированном ГТ статины назначаются в малых и средних дозах, как и пациентам без ГТ. При субклиническом ГТ без заместительной терапии, учитывая повышенный риск развития НР, пациентам рекомендуется назначать статины в меньших дозах с тщательным клинико-лабораторным контролем уровней дислипидемии, креатинфосфокиназы (КФК), печеночных ферментов и ТТГ в крови. У пациентов с манифестным ГТ перед назначением статинов необходимо провести заместительную терапию тиреоидными гормонами и максимально стабилизировать уровень ТТГ [7].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАТИНОВ

Повышенный риск развития осложнений при фармакотерапии статинами у пациентов с СД и ГТ диктует необходимость особого внимания к подбору препаратов для ее проведения с учетом возможных НР. При этом основополагающим документом для врача при выборе препарата, как правило, является инструкция по медицинскому применению.

³ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

⁴ ACC/AHA ASCVD Risk Calculator. <http://www.cvriskcalculator.com/>

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении статинов на основании данных, представленных в инструкциях по медицинскому применению

Table 1. Adverse reactions to statins as described in instructions for medical use

Системно-органный класс нарушения	Нежелательные реакции согласно инструкциям по медицинскому применению	
	По результатам клинических исследований	По данным спонтанных сообщений
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек	Синдром Стивенса–Джонсона
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет 2 типа	Сахарный диабет 2 типа
Нарушения со стороны центральной нервной системы	Головная боль, головокружение, астенический синдром	Полинейропатия, депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, крайне редко — снижение и потеря памяти
Нарушения со стороны дыхательной системы	Интерстициальные заболевания легких при длительном применении препаратов	Кашель, одышка
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Запор, тошнота, боли в животе, панкреатит	Желтуха, гепатит, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд, сыпь, крапивница	Синдром Стивенса–Джонсона
Нарушения со стороны органов кроветворения	Тромбоцитопения	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата	Миалгия, миопатия (включая миозит), рабдомиолиз	Артралгия, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны печени	Повышение активности печеночных трансаминаз	Повышение активности печеночных трансаминаз
Лабораторные показатели	Повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы	Гипергликемия, повышение концентрации гликированного гемоглобина
Нарушения со стороны мочевыводящей системы	Протеинурия	Гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Гинекомастия	Гинекомастия
Прочие нарушения	Периферические отеки, импотенция	Периферические отеки, импотенция

Нами был проведен анализ официально утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации инструкций по медицинскому применению статинов (аторвастатина, розувастатина, симвастатина, правастатина, флувастатина, ловастатина⁵), в которых содержатся обобщенные результаты клинических регистрационных и постмаркетинговых исследований.

НР, ассоциированные с применением статинов и представленные в инструкциях по медицинскому применению препаратов, были обобщены и систематизированы в таблице 1.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ

У 10–25 % пациентов, длительно принимающих статины, выявляются НР той или иной степени выраженности, ассоциированные с СИМ [8]. При ГТ риск развития СИМ на фоне применения статинов существенно выше, чем в среднем в популяции, что во многом обусловлено патогенезом заболевания. Так, замедление метаболизма у пациентов с ГТ со снижением интенсивности обмена

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

веществ в тканях, нарушениями в работе митохондрий и ионных каналов, связанное с недостатком ТТГ, способствует повышению уровня общего холестерина и развитию дислипидемии. В свою очередь, нарушение митохондриального транспорта ведет к повышению концентрации статинов и увеличивает вероятность развития СИМ. Статины способны также ингибировать селенопротеины, участвующие в переходе тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), что вызывает опасное снижение Т3 в тканях и требует коррекции при помощи заместительной терапии.

Различают следующие варианты СИМ:

- миалгия (мышечная боль) без повышения уровня КФК в сыворотке крови;
- миопатия (мышечная слабость);
- миозит (мышечное воспаление) без повышения уровня КФК в сыворотке крови;
- мионекроз (мышечное повреждение, ассоциированное со значительным повышением уровня КФК в сыворотке крови);
- рабдомиолиз с миоглобинурией, непосредственным результатом чего может стать острая почечная недостаточность;
- аутоиммунная прогрессирующая миопатия, при которой даже после отмены препарата продолжается нарастание симптоматики [9].

В клинической практике СИМ часто сопровождается жалобами пациентов на чувствительность мышц при пальпации и их слабость, на боли в разных группах мышц. Как правило, данные симптомы сопровождаются нормальным или несколько повышенным уровнем КФК в сыворотке крови [10].

Миопатия, протекающая с рабдомиолизом и повышением активности КФК в 20 и более раз по сравнению с нормальными значениями, встречается редко: ежегодно становится известно об одном подобном случае на 10 000–100 000 человек, принимающих статины в средних дозах (эквивалентных 40 мг/сут симvastатина). Предполагают, что патогенез СИМ может быть связан с дефицитом убихинона (CoQ10) в мышечной ткани, а по некоторым данным — со снижением уровня активного метаболита витамина D [7, 8, 11]. Однако в других исследованиях у пациентов при назначении статинов не наблюдали снижение уровня CoQ10, а его применение не улучшало переносимость препаратов этой группы и не влияло на выраженность миалгии [11].

Имеются данные, что развитие СИМ во многом определяется особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном *SLCO1B1*. Так, в исследовании SEARCH был выявлен полиморфизм гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), кодирующего органический анион — транспортный полипептид OATP1B1, локализованный на апикальной мембране гепатоцита и осуществляющий

захват статинов печенью. У пациентов с генотипами *CT* и *CC* транспорт статинов в гепатоциты был снижен, концентрация препарата увеличивалась в системном кровотоке, что приводило к повреждению поперечно-полосатой мускулатуры. У носителей аллельных вариантов *SLCO1B1* СИМ, включая рабдомиолиз, наблюдалась чаще. Также в исследовании было установлено, что у гетерозиготных пациентов с генотипом *CT* миопатия развивалась в 4,5 раза чаще (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,6–7,7), а у гомозиготных пациентов с генотипом *CC* — в 16,9 раза чаще (95 % ДИ 4,7–61,1), чем при генотипе *TT* [12].

Распределение генотипов по *SLCO1B1*5* в российской популяции следующее: *TT* — 61 %, *TC* — 32,5 %, *CC* — 6,5 % [13, 14]. Аналогичная частота встречаемости генотипов была получена ярославскими учеными у 389 пациентов, генотипированных по *SLCO1B1*5*: генотип *TT* был выявлен у 67,5 %, *TC* — у 28,9 % и *CC* — у 3,6 % [15]. Петров В.И. с соавт. обнаружили корреляцию значений КФК и мышечной боли у пациентов с наличием в генотипе *C*-аллеля [16].

В работе Шуева Г.Н. с соавт. приведено сравнение частоты полиморфизмов гена *SLCO1B1*5* у здоровых добровольцев коренного малочисленного народа Дальнего Востока, проживающих в России (I группа), с русской популяцией (II группа). Частота *SLCO1B1*5* в I группе составляла 23,6 %, во II группе — 21,8 % (95 % ДИ 0,74–1,66; уровень значимости $p = 0,69$) [17].

Чертовских Я.В. с соавт. изучили распространенность генотипов аллельного варианта гена *SLCO1B1*5* в российских популяциях (русских и якутов (саха)) среди пациентов с дислипидемией и сравнили полученные данные с представленными в научной литературе. Выявлен патологический *c.521C*-аллель по *SLCO1B1*5* в русской и якутской (саха) популяциях пациентов с дислипидемией. Между группами были обнаружены достоверные различия ($p = 0,0028$) в распространенности *521C*-аллеля [18]. Эти данные говорят о частой встречаемости *C*-аллели гена *SLCO1B1*5*, а значит, о предрасположенности к высокому риску развития миопатий.

Для уменьшения вероятности НР эксперты Европейского научного фонда разработали алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов по результатам фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1* [19]. В таблице 2 обобщены практические рекомендации для снижения доз наиболее часто назначаемых в России статинов с учетом результатов фармакогенетического тестирования пациентов.

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что при применении статинов в высоких дозах у носителей генотипов *CC* и *TC* выше риск

Таблица 2. Алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов по результатам фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1* [13]

Table 2. The algorithm for selecting the maximum safe dose of statins based on the results of *SLCO1B1* pharmacogenetic testing [13]

Лекарственное средство	<i>c.521TT</i>	<i>c.521CC</i>	<i>c.521TC</i>
Симвастатин	80 мг/сут*	20 мг/сут	40 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	20 мг/сут	40 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

* В настоящее время Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) не поддерживает применение симвастатина в дозе 80 мг/сут.

* At the present time, the Food and Drug Administration (FDA) does not support the use of simvastatin at a dose of 80 mg/day.

развития миопатии, чем у носителей генотипа *TT*. Поэтому максимальная доза статинов у этой группы пациентов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа *TT*. При недостаточной эффективности терапии максимально безопасными дозами статинов рекомендуется не увеличивать дозу препаратов, а применять комбинированную терапию. Среди всех препаратов статинов это особенно актуально для симвастатина [19].

Согласно действующим с 2011 г. рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского общества по атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) по коррекции дислипидемий, ГТ рассматривается как возможный фактор риска развития СИМ наряду с пожилым возрастом, женским полом, злоупотреблением алкоголем, заболеваниями печени, почек и др. [2].

Однако в отечественных рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2017 г.) ГТ рассматривается только как причина высокого уровня общего холестерина, а его влияние на вероятность развития нарушений мышечного метаболизма на фоне приема статинов не отмечено⁶.

Тем не менее в научной литературе приводят клинические случаи развития тяжелых СИМ на фоне недиагностированного ГТ [20–23]. Кроме того, результаты ряда исследований указывают на то, что ГТ повышает вероятность развития СИМ в 1,58–1,7 раза [24, 25]. Необходимо уточнить, что в большинстве проведенных исследований ГТ рассматривали как один из факторов риска

наряду с пожилым возрастом и полипрагмазией, а клинико-лабораторные показатели пациентов с ГТ и без него не сравнивали. Статины при этом назначались в высоких дозах, а заключение относительно повышения риска СИМ касалось либо недиагностированного ГТ, как в исследовании PRIMO [25], либо всех его форм [24, 26].

Еще в одном исследовании с участием 101 пациента, проведенном Berta E. с соавт. (2014 г.), поражение мышц, вызванное приемом статинов, было зарегистрировано у 56 пациентов (55,4 %) [26]. При оценке тиреоидного статуса у больных с мышечной симптоматикой было выявлено 5 пациентов с субклиническим ГТ (4,95 %), 2 пациента с клинически явным ГТ (2 %) и 11 пациентов (10,9 %) имели ГТ в анамнезе. Полученные данные свидетельствуют о высокой встречаемости ГТ в группе пациентов с наличием мышечных поражений, развивающихся на фоне статинотерапии. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ГТ, принимающих статины, повышается риск возникновения миопатий.

В то же время в исследовании Manoj K. с соавт. (2017 г.) с участием 200 пациентов в возрасте старше 40 лет, принимавших аторвастатин в дозе 10, 20 и 40 мг, показано, что ГТ не увеличивал риск развития СИМ. Уровень ТТГ хотя и был в среднем выше в группе пациентов, имеющих признаки миопатии ($4,05 \pm 7,76$ и $3,13 \pm 2,88$ мЕд/л), однако не достигал статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Можно предположить, что отсутствие существенных различий обусловлено малой выборкой пациентов [27].

Исходя из представленной информации, риск развития СИМ при приеме статинов на фоне недиагностированного ГТ вполне очевиден. Однако доказательная база о влиянии ГТ на развитие СИМ недостаточна, поскольку исследования,

⁶ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

Таблица 3. Частота* возникновения статин-индуцированной миопатии при применении статинов

Table 3. The frequency* of statin-induced myopathies

Лекарственное средство	Миалгия	Миопатия	Миозит	Рабдомиолиз
Аторвастатин	Часто	Редко	Редко	Редко
Розувастатин	Часто	Редко	Редко	Редко
Симвастатин	Редко	Очень редко	Очень редко	Редко
Правастатин	Редко	Редко	Редко	Очень редко
Флувастатин	Редко	Редко	Очень редко	Очень редко
Ловастатин	Часто	Редко	Редко	Очень редко

* Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$).

* The frequency of adverse reactions is presented using the following grading system: often ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), not often ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$), rarely ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$), very rarely ($< 0.01\%$).

посвященные проблеме назначения статинов пациентам с ГТ, немногочисленны.

На сегодняшний день проведены лишь единичные исследования по ассоциациям симптомов мышечного поражения с полиморфизмом гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) у пациентов с компенсированным ГТ на фоне применения статинов⁷ [28].

Стронгин Л.Г. с соавт. в период с 2015 по 2017 г. провели наблюдательное одномоментное исследование с участием 97 пациентов, которые были разделены на 3 группы: с первичным ГТ, получающие статины (1 группа), без ГТ, получающие статины (2 группа), и с первичным ГТ, не получающие статины (3 группа). Было установлено, что в группе пациентов с компенсированным ГТ (1 группа) на фоне приема средних доз статинов (розувастатин, симвастатин, аторвастатин) мышечные боли регистрировались чаще по сравнению с группами 2 и 3 (45,5, 16,1 и 30,3 % соответственно, $p = 0,048$). В 1 группе у пациентов мышечные боли сопровождалось повышением КФК, титра миоглобина, увеличением частоты встречаемости аллельных вариантов *TC* и *CC* гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), а также ассоциировались с клинико-лабораторными признаками СИМ [28]. Следовательно, пациенты с компенсированным ГТ в сочетании с полиморфизмом гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), получающие средние дозы статинов, имеют повышенный риск развития СИМ (в том числе рабдомиолиза). Применение статинов у данной группы пациентов требует определения КФК перед терапией и через 3 месяца терапии, а в случае выявления СИМ — генотипирования по *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*).

Следует также отметить, что риск развития СИМ существенно возрастает у пациентов с де-

генеративными изменениями опорно-двигательного аппарата, с заболеваниями скелетной мускулатуры в анамнезе, у лиц пожилого возраста, у женщин, у пациентов с нарушением углеводного обмена, злоупотребляющих алкоголем, спортсменов и физически активных лиц [8, 29, 30].

Согласно рекомендациям РКО, НОА и РосОКР (2017 г.) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена⁸, для профилактики возникновения СИМ следует до применения статинов определить уровень КФК в сыворотке крови, а также установить наличие факторов риска. В связи с этим при назначении статинов пациентам с ГТ необходимо учитывать особенности и частоту развития НР при применении различных препаратов группы.

Проведенный нами сравнительный анализ частоты СИМ (по данным из инструкций по медицинскому применению статинов⁹) показал, что препараты отличаются друг от друга по частоте возникновения СИМ (табл. 3).

Из данных, представленных в таблице 3, следует, что при применении аторвастатина, розувастатина и ловастатина миалгия возникает чаще, чем при назначении симвастатина, правастатина и флувастатина. Миопатия развивается очень редко при приеме симвастатина и редко при назначении других статинов; миозит — очень редко при приеме симвастатина и флувастатина и редко — остальных препаратов группы. Рабдомиолиз возникает редко при приеме аторвастатина, розувастатина, симвастатина и очень редко — при использовании правастатина, флувастатина, ловастатина.

Уменьшение тяжести СИМ и частоты возникновения (до полного отсутствия) этой НР

⁷ Луговая ЛА. Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами: дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2018.

⁸ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

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

также может быть достигнуто снижением дозы статинов.

В связи с тем, что механизм действия статинов реализуется на уровне печени, важное значение при выборе препарата имеет функциональное состояние печени и мониторинг уровня печеночных ферментов, что особенно необходимо для пациентов из групп риска.

При терапии любыми статинами приблизительно у 1 % пациентов наблюдается повышение уровня печеночных трансаминаз — аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), которое может протекать бессимптомно [31]. В рекомендациях по гиполипидемической терапии Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology, ACC) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) не содержится требования определять активность печеночных ферментов у пациентов, принимающих статины регулярно и без сопутствующих клинических показаний [32]. В ESC/EAS по лечению дислипидемии отмечено, что достоверные данные рандомизированных исследований о роли рутинного мониторингирования ферментативной активности и безопасности лечения статинами в настоящее время отсутствуют [2]. По мнению экспертов, умеренное повышение уровня печеночных трансаминаз на фоне терапии статинами достовер-

но не связано с гепатотоксичностью. При фармакотерапии статинами уровень печеночных трансаминаз рекомендуется определять до начала терапии, а далее — по клиническим показаниям или при изменении дозы препарата [2].

Метаанализ 135 исследований, включавших в общей сложности 246 955 пациентов, позволил обнаружить статистически достоверное увеличение риска повышения уровня печеночных трансаминаз при использовании любого типа статинов (относительный риск — ОР 1,51; 95 % ДИ 1,24–1,84) [33]. ОР повышения уровня трансаминаз по данным метаанализа представлен в таблице 4.

Из данных, представленных в таблице 4, следует, что ОР повышения уровня печеночных трансаминаз значительно выше при применении флувастатина и аторвастатина по сравнению с другими препаратами этой группы.

В метаанализе случаев клинически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз среди 188 503 лиц, получавших статины, была выявлена четкая дозозависимость. ОР повышения уровня печеночных трансаминаз при приеме статинов в различных дозах по данным метаанализа представлен в таблице 5 [33].

Из данных таблицы 5 следует, что относительный риск повышения уровня печеночных трансаминаз является дозозависимым.

Таблица 4. Относительный риск значимого повышения уровня трансаминаз при приеме статинов [33]

Table 4. The relative risk of a significant increase in the transaminase level when taking statins [33]

Лекарственное средство	Относительный риск повышения уровня печеночных трансаминаз	95 % доверительный интервал
Флувастатин	5,18	1,89–15,55
Аторвастатин	2,55	1,71–3,74
Розувастатин	0,63	0,42–0,94
Симвастатин	0,45	0,28–0,73
Правастатин	0,39	0,24–0,65

Таблица 5. Относительный риск значимого повышения уровня трансаминаз при приеме статинов в различных дозах [33]

Table 5. The relative risk of a significant increase in the transaminase level when taking different doses of statins [33]

Лекарственное средство	Дозы, мг	Относительный риск повышения уровня печеночных трансаминаз	95 % доверительный интервал
Флувастатин	40–80	4,16	1,60–14,36
Аторвастатин	20–40	2,42	1,10–5,55
Аторвастатин	40–80	5,25	3,89–7,24
Симвастатин	40–80*	2,83	1,47–5,87

* В настоящее время Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) не поддерживает применение симвастатина в дозе 80 мг/сут [13].

* At the present time, the Food and Drug Administration (FDA) does not support the use of simvastatin at a dose of 80 mg/day [13].

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Поскольку при длительном применении статины могут повышать риск развития СД 2 типа, надо соблюдать особую осторожность при назначении препаратов этой группы пациентам с гипергликемией и осуществлять контроль уровня глюкозы в крови (табл. 1).

В проведенных исследованиях JUPITER впервые было выявлено, что применение розувастатина сопровождалось повышением риска развития СД в сравнении с плацебо. По данным дальнейших метаанализов существенных различий между отдельными представителями класса статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин, правастатин) отмечено не было [34]. СД 2 типа может развиваться у пациентов, предрасположенных к нему в силу уже имеющихся нарушений углеводного обмена. Частота возникновения СД 2 типа по данным метаанализа представлена в таблице 6 [35].

В таблице 6 показано, что частота случаев развития СД 2 типа при приеме аторвастатина, розувастатина, симвастатина выше, чем при назначении правастатина, флувастатина, ловастатина.

По данным метаанализа, проведенного Wang S. с соавт. (2017 г.), объединившего результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 95 102 пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами с запланированным снижением холестерина ЛПНП более чем на 30 %, было продемонстрировано увеличение частоты возникновения СД, пропорциональное величине снижения концентрации ЛПНП (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,10–1,28) [36].

Аналогичные результаты были получены и вне рандомизированных контролируемых исследований. Так, в метаанализе 90 наблюдательных исследований вероятность возникновения СД увеличивалась на 31 % (ОР 1,31; 95 % ДИ 0,99–1,73) у пациентов, получавших терапию статинами [37].

Влияние терапии статинами на гликемический контроль у пациентов с СД описано в нескольких исследованиях.

В систематическом обзоре и метаанализе эффектов статинов (аторвастатин, симвастатин и правастатин) у пациентов с СД (9 рандомизированных контролируемых исследований, объединивших 9696 пациентов с длительностью лечения больше 12 недель и средним сроком наблюдения 3,6 года) уровень гликированного гемоглобина на фоне лечения исследуемыми препаратами был на 0,12 % (95 % ДИ 0,04–0,20; $p = 0,014$) выше, чем в контрольных группах [38].

В другом метаанализе, включавшем исследования с применением высоких доз статинов (целевой уровень холестерина ЛПНП $\leq 2,6$ ммоль/л или снижение холестерина ЛПНП не менее 30 %) у пациентов с СД ($n = 6875$), также было отмечено количественно небольшое, но статистически значимое повышение гликированного гемоглобина (0,10 %, 95 % ДИ 0,05–0,15; $p < 0,001$) [39]. Полученные результаты показывают, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивался при назначении высоких доз препаратов.

В исследовании влияния приема различных статинов на уровни глюкозы и гликированного гемоглобина в крови у пациентов с СД было выявлено недостоверное ослабление гликемического контроля не более чем на 0,3 %. При этом у пациентов с СД на фоне терапии аторвастатином и симвастатином наблюдалось умеренное повышение уровня гликированного гемоглобина, а применение ловастатина и розувастатина значимо не влияло на его уровень [40, 41]. В настоящее время правастатин и ловастатин считаются наиболее безопасными препаратами в отношении возможной дисрегуляции углеводного обмена, особенно при СД.

Чтобы снизить нежелательное влияние статинов на углеводный обмен у пациентов с исходными признаками метаболического синдрома, следует одновременно использовать немедикаментозные способы профилактики СД — дозированные физические нагрузки и диетотерапию.

При выборе конкретного лекарственного средства из группы статинов у пациентов с СД

Таблица 6. Частота возникновения сахарного диабета 2 типа при приеме статинов [35]

Table 6. The frequency of type 2 diabetes when taking statins [35]

Лекарственное средство	Количество случаев возникновения сахарного диабета
Аторвастатин	30,70 случая на 1000
Розувастатин	34,21 случая на 1000
Симвастатин	26,22 случая на 1000
Правастатин	22,64 случая на 1000
Флувастатин	21,52 случая на 1000
Ловастатин	21,80 случая на 1000

необходимо ориентироваться на соотношение эффективности/безопасность, учитывая интенсивность сопутствующей сахароснижающей терапии.

Результаты рандомизированных клинических исследований с применением статинов у пациентов с СД указывают на незначительное отрицательное влияние статинов на гликемию и на безопасность такой терапии, однако нельзя исключать возможность возникновения симптоматической гипергликемии у пациентов, получающих терапию статинами в высоких дозах [41].

Несмотря на доказанную эффективность статинов для снижения сердечно-сосудистого риска, у части больных выявляется резистентность к препаратам этой группы. Имеются данные о том, что носительство определенных аллелей генов сопряжено с резистентностью к терапии статинами [42, 43].

Установлено, что выраженность гиполлипидемического ответа на терапию статинами у больных СД ассоциирована с полиморфизмом двух генов: генотипы *AlaPro* и *AlaAla* гена *PPARG2* и *E3E4*, *E3E2* и *E4E2* гена *APOE* выступают как факторы невосприимчивости к терапии статинами.

Установлено также, что динамика показателей эндотелиальной функции на фоне терапии статинами у больных СД ассоциирована с полиморфизмом гена *TNF-α*. При этом генотипы *GG* пм *G(-308)A* и *GA* пм *G(-238)A* гена *TNF-α* проявляли себя как факторы снижения эндотелиальной функции¹⁰.

Таким образом, при лечении дислипидемии у пациентов с СД следует обращать особое внимание на возможность генетической невосприимчивости (нечувствительности) к статинам при оценке эффективности и безопасности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение статинов у пациентов с СД и ГТ обусловлено необходимостью коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, так как данные заболевания увеличивают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфарктов и инсультов.

Назначение статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД и ГТ требует комплексной оценки отношения риск/польза и соблюдения особой осторожности при подборе препаратов и режимов дозирования, особенно при назначении аторвастатина и розувастатина в связи с более высокой вероятностью развития НР, чем у других препаратов этой группы.

Анализ особенностей возникновения НР при применении статинов на фоне СД и ГТ выявил необходимость динамического клинико-лабораторного контроля (уровни КФК, АЛТ, АСТ, глюкозы, гликированного гемоглобина, ТТГ) при применении препаратов этой группы у данной категории пациентов.

При фармакотерапии статинами, особенно у пациентов с СД и ГТ, желателен подбор доз по результатам фармакогенетического тестирования с целью выявления *52IC*-аллеля гена *SLCO1B1*5* с последующей коррекцией лечения с учетом данных мониторинга уровня печеночных трансаминаз.

Для повышения эффективности и безопасности применения статинов их назначение должно осуществляться в строгом соответствии с международными и российскими рекомендациями и учетом особенностей возникновения НР при СД и ГТ.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР AAAA-A18-118021590049-0).

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. AAAA-A18-118021590049-0).

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. Гайсенюк ОВ, Рожков АН, Лишута АС. Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):434–40. [Gaisenok OV, Rozhkov AN, Lishuta AS. Hypolipidemic therapy in stroke prevention: existing standards, evidence-based medicine data and real practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):434–40 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440>
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

¹⁰ Лебедева НО. Молекулярно-генетические факторы сердечно-сосудистой патологии и фармакогенетические аспекты персонализированной терапии статинами у больных сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.

3. Cifu AS, Davis AM. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *JAMA*. 2017;318(21):2132–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18706>
4. Tomlinson B, Lan W. Hypothyroidism and simvastatin. *Hong Kong Med J*. 2001;7(2):219–20.
5. Волкова АР, Дора СВ, Беркович ОА, Дыгун ОД, Волкова ЕВ, Остроухова ЕН. Субклинический гипотиреоз — новый фактор сердечно-сосудистого риска. *Терапия*. 2016;(6):23–8. [Volkova AR, Dora SV, Berkovich OA, Dygun OD, Volkova YeV, Ostroukhova YeN. Subclinical hypothyroidism — new cardiovascular risk factor. *Terapiya = Therapy*. 2016;(6):23–8 (In Russ.)]
6. Долбин ИВ, Екимовских АЮ. Гипотиреоз и ишемическая болезнь сердца: современное состояние проблемы. *Медицинский альманах*. 2016;(4):121–6. [Dolbin IV, Ekimovskikh AY. Hypothyroidism and ischemic cardiac disease: modern condition of the issue. *Medsitskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2016;(4):121–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2016-4-121-126>
7. Петров АВ, Луговая ЛА, Стронгин ЛГ, Некрасова ТА. Недиagnosticированный гипотиреоз — фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(4):26–33. [Petrov AV, Lugovaya LA, Strongin LG, Nekrasova TA. Undiagnosed hypothyroidism as risk factor of statin-induced rhabdomyolysis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014;10(4):26–33 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2014426-33>
8. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
9. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S58–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>
10. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Снегирева ИИ, Лепяхин ВК, Затолочина КЭ. Миопатии, вызванные взаимодействием колхицина и статинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(3):118–22. [Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Snegireva II, Lepakhin VK, Zatolochina KE. Myopathy caused by the interaction of colchicine and statins. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(3):118–22 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-118-122>
11. Румянцев НА, Кукуес ВГ, Казаков РЕ, Румянцев АА, Сычев ДА. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):82–7. [Rumyantsev NA, Kukues VG, Kazakov RE, Rumyantsev AA, Sychev DA. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(1):82–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>
12. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
13. Сычев ДА, Шуев ГН, Прокофьев АБ. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLC01B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(6):698–700. [Sychev DA, Shuev GN, Prokofiev AB. Applied aspects of SLC01B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):698–700 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-6-698-700>
14. Воскобойников АМ, Грачев АВ, Князева ГП, Сычев ДА. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLC01B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2013;3(6):975–6. [Voskoboinikov AM, Grachev AV, Knyazev GP, Sychev DA. Pharmacogenetic testing for allelic variants of SLC01B1*5: implications for personalization dosing of statins in patients with hyperlipidemia. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(6):975–6 (In Russ.)]
15. Сироткина АМ, Хохлов АЛ, Могутова ИС, Воронина ЕА, Царева ИН. Распространенность полиморфного маркера гена SLC01B1 у пациентов с гиперлипидемией и некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной гипертензией. *Наука и современность*. 2013;(24):90–6. [Sirotkina AM, Khokhlov AL, Mogutova IS, Voronina EA, Tsareva IN. Prevalence of polymorphic marker gene SLC01B1 in patients with hyperlipidemia and some polymorphic variants of genes in patients with hypertension. *Nauka i sovremennost' = Science and Modernity*. 2013;(24):90–6 (In Russ.)]
16. Петров ВИ, Смусева ОН, Соловкина ЮВ. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):247–50. [Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina YV. Integrated assessment of statin-associated muscle damage predictors in patients with ischemic heart disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(3):247–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-3-247-250>
17. Шуев ГН, Сычев ДА, Сулейманов СШ, Рыжикова КА, Мирзаев КБ, Гришина ЕА и др. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLC01B1 в этнических группах нанайцев и русских. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):12–8. [Shuev GN, Sychev DA, Suleymanov SSH, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, et al. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLC01B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):12–8 (In Russ.)]

18. Чертовских ЯВ, Шуев ГН, Попова НВ, Рудых ЗА, Максимова НР, Грачев АВ, Сычев ДА. Полиморфизм гена *SLCO1B1**5, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (саха). *Молекулярная медицина*. 2016;14(1):54–8. [Chertovskikh YaV, Shuev GN, Popova NV, Rudykh ZA, Maksimova NR, Grachev AV, Sychev DA. Gene *SLCO1B1* associated with statin-induced myopathy in Russian and Sakha (Yakutia) statin intake patients suffered from hyperlipidemia. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*. 2016;14(1):54–8 (In Russ.)]
19. Becquemont L, Alfievic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):113–24. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.147>
20. Chung J, Ahn KS, Kang CH, Hong SJ, Kim BH. Hoffmann's disease: MR imaging of hypothyroid myopathy. *Skeletal Radiol*. 2015;44(11):1701–4. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2226-1>
21. Jbara Y, Bricker D. Rhabdomyolysis in the setting of induced hypothyroidism and statin therapy: a case report. *Eur Thyroid J*. 2015;4(1):62–4. <https://doi.org/10.1159/000371548>
22. Ram R, Swarnalatha G, Ramesh V, Rao KN, Dakshinamurthy KV. Rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statins. *Indian J Nephrol*. 2013;23(3):211–3. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.111853>
23. Ambapkar SN, Shetty N, Dwivedy A, Malve HO. Statin-induced rhabdomyolysis in patient with renal failure and underlying undiagnosed hypothyroidism. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(5):305–7. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.182210>
24. Robison CD, Bair TL, Horne BD, McCubrey RO, Lappe DL, Muhlestein JB, Anderson JL. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2014;8(4):401–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.05.005>
25. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–14. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
26. Berta E, Harangi M, Zsiros N, Nagy EV, Paragh G, Bodor M. Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients. *Pharmazie*. 2014;69(6):420–3. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3909R>
27. Manoj K, Jain N, Madhu SV. Myopathy in patients taking atorvastatin: a pilot study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(4):504–9. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_79_17
28. Стронгин ЛГ, Луговая ЛА, Некрасова ТА, Королева ТВ, Тарасова НИ, Новицкая АВ и др. Неблагоприятные побочные реакции статинов у больных компенсированным гипотиреозом и полиморфизм гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C). *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2017;13(3):36–44. [Strongin LG, Lugovaya LA, Nekrasova TA, Koroleva TV, Tarasova NI, Novitskaya AB, et al. Side effects of statins in patient with compensated hypothyroidism and *SLCO1B1**5 (с.521T>C) polymorphism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017;13(3):36–44 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2017336-44>
29. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br. J. Clin Pharmacol*. 2004;57(4):525–28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02044.x>
30. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clin J Med*. 2011;78(6):393–403. <https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10073>
31. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890>
32. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
33. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):390–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071>
34. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924–9. <https://doi.org/10.2337/dc09-0738>
35. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346:f2610. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2610>
36. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:39982. <https://doi.org/10.1038/srep39982>
37. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:51. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-51>
38. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(12):2444–52. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3374-x>
39. Cai R, Yuan Y, Sun J, Xia W, Huang R, Tian S, et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in

- target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(14):1839–49. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1220539>
40. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.012>
41. Остроумова ОД. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. *Consilium medicum*. 2018;20(1):38–45. [Ostroumova OD. Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view. *Consilium medicum*. 2018;20(1):38–45 (In Russ.)]
42. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
43. Карпов ЮА, Булкина ОС. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий — 2016: липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами. *Медицинский совет*. 2016;(17):18–23. [Karpov YA, Bulkina OS. European recommendations on therapy of dyslipidemias — 2016: lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(17):18–23 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

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

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

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

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

Статья поступила 26.06.2019

После доработки 05.11.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 26 June 2019

Revised 5 November 2019

Accepted for publication 29 November 2019

Лекарственно-индуцированная эозинофилия

*О. Д. Остроумова^{1,2}, Е. Ю. Шахова², А. И. Кочетков¹

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127423, Российская Федерация

Резюме. Эозинофилия может быть вызвана разными причинами, в том числе приемом лекарственных средств. Актуальность изучения проблемы лекарственно-индуцированной эозинофилии обусловлена тяжелыми последствиями, ассоциированными с данным состоянием, в частности эозинофилией-миалгией, DRESS-синдромом, поражением сердца и мультисистемными проявлениями, которые могут привести к летальному исходу. Цель работы: анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной эозинофилии и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств, а также обобщение информации о существующих способах профилактики и коррекции данного состояния. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная эозинофилия развивается на фоне приема антибиотиков групп пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, а также сульфаниламидов, противомаларийных, противолепрозных, противосудорожных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Систематизированы данные о распространенности лекарственно-индуцированной эозинофилии при использовании лекарственных средств различных групп с указанием типа реакции и тяжести состояния. Данное патологическое состояние встречается у пациентов всех возрастных категорий, с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. К факторам риска возникновения лекарственно-индуцированной эозинофилии относят наличие ряда клональных заболеваний крови, некоторых других заболеваний (аллергических и атопических), инфекций (особенно паразитарных), опухолей, а также одновременный прием двух или более лекарственных средств из указанных выше групп. Бессимптомная эозинофилия не требует прекращения проводимой медикаментозной терапии. При наличии клинической симптоматики, связанной с эозинофилией, препарат целесообразно отменить или заменить, а при невозможности этого лечение продолжают на фоне обязательного мониторинга клинической картины и гематологических показателей. Для обеспечения адекватной профилактики и ранней диагностики лекарственно-индуцированной эозинофилии необходимо повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной реакции на фоне фармакотерапии.

Ключевые слова: эозинофилия; лекарственно-индуцированная эозинофилия; нежелательные побочные реакции; антибиотики; сульфаниламиды; противомаларийные препараты; противосудорожные препараты; нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Остроумова ОД, Шахова ЕЮ, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированная эозинофилия. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):176–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189>

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

Drug-Induced Eosinophilia

*O. D. Ostroumova^{1,2}, E. Yu. Shakhova², A. I. Kochetkov¹

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

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127423, Russian Federation

Abstract. Eosinophilia can be caused by various reasons, including taking certain medications, in which case it is called drug-induced. The relevance of drug-induced eosinophilia issue is due to the serious consequences associated with this condition, in particular eosinophilia-myalgia, DRESS-syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), heart damage and

multisystem manifestations which can be fatal. Objective of this review is data analysis and systematization on the prevalence and risk factors for the drug-induced eosinophilia development, as well as a synthesis of existing methods for the prevention and treatment of this condition. Most often, drug-induced eosinophilia develops while taking certain antibiotics, sulfonamides, anti-malarial, anti-leprosy, anticonvulsant, non-steroidal anti-inflammatory drugs. The prevalence of drug-induced eosinophilia varies with the use of different drugs. This pathological condition occurs with the same frequency in both men and women of any age. Risk factors include the presence of several clonal hematological pathologies, non-hematological disorders (allergic and atopic diseases), infections (especially parasitic), tumors, as well as concomitant use of ≥ 2 of the above-mentioned drugs. The main way to prevent drug-induced eosinophilia is to refuse to use and/or replace the drug with another drug that does not have this side effect, provided the patient has clinical symptoms associated with eosinophilia. A symptomatic eosinophilia does not require the discontinuation of ongoing drug therapy. The presence of clinical symptoms associated with eosinophilia dictates the need for discontinuation of the drug, but if this is not possible, the treatment is continued with careful monitoring of the clinical picture and hematological parameters.

Key words: blood eosinophilia; drug-induced eosinophilia; adverse drug reaction; antibiotics; sulfonamides; antimalarial drugs; anti-seizure medications; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Ostroumova OD, Shakhova EYu, Kochetkov AI. Drug-induced eosinophilia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):176–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189>

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

Эозинофилы — тип лейкоцитов (гранулоцитов), образующихся в костном мозге из стволовых клеток. Обычный уровень эозинофилов в крови составляет 1–5 % от общего количества всех лейкоцитов с суточными колебаниями (пик имеет место ночью, а спад — утром). Период полураспада циркулирующих эозинофилов составляет от 6 до 12 часов, при этом большинство эозинофилов находится в тканях (например, в верхних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте) [1].

Эозинофилия — это состояние, при котором количество эозинофилов в периферической крови превышает 1–5 % от общего количества всех лейкоцитов (больше $5 \cdot 10^9/\text{л}$) [1]. Эозинофилия может быть первичной (клональная пролиферация эозинофилов на фоне гематологических заболеваний) и вторичной, вызванной негематологическими расстройствами или связанной с ними¹. Наиболее частыми причинами эозинофилии являются аллергические и атопические болезни (обычно респираторные и кожные), среди других распространенных причин выделяют инфекции (особенно паразитарные, а также грибковые) и опухоли (гематологические или солидные, доброкачественные или злокачественные) [1, 2]. Почти все паразитарные инвазии тканей могут вызывать эозинофилию, но поражение простейшими и неинвазивными многоклеточными, как правило, эозинофилию не провоцирует². В гематологической практике эозинофилия встречается при лимфомах (Ходжкина и ряде других), хроническом миелолейкозе, хроническом эозинофильном лейкозе, идиопатическом гиперэозинофильном синдроме, миелодиспластическом синдроме, ряде острых лейкозов³. С эозинофилией

также достаточно часто ассоциированы заболевания соединительной ткани и некоторые кожные заболевания (например, пузырчатка) [3].

В регионах с низкой распространенностью паразитарных инвазий основной причиной эозинофилии является применение лекарственных средств (ЛС) [4, 5]; в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной. Эта нежелательная реакция (НР) может быть вызвана приемом препаратов, отпускаемых по рецепту и без рецепта, а также биологически активных добавок к пище. В большинстве случаев уровень эозинофилов в крови нормализуется после прекращения приема провоцирующего препарата. Тяжесть лекарственно-индуцированной эозинофилии связана с выраженностью аллергических реакций, которые ее сопровождают. Чаще всего клинические проявления эозинофилии затрагивают сердце, легкие, кожу, суставы, кишечник и центральную нервную систему.

Цель работы — анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной эозинофилии и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств, а также обобщение существующих способов профилактики и коррекции данного состояния.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

В географических регионах, где глистные инвазии встречается редко, использование ЛС считают наиболее частой причиной эозинофилии [4–6].

¹ Liesveld J, Reagan P. Эозинофилия. Справочник MSD. Профессиональная версия.

<https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/гематология-и-онкология/эозинофильные-нарушения/эозинофилия>

² Там же.

³ Там же.

Чаще всего эозинофилия развивается на фоне приема антибиотиков из группы пенициллинов, а также сульфаниламидов. Истинную распространенность лекарственно-индуцированной эозинофилии оценить очень трудно, поскольку пациенты могут не знать об эозинофилии, если отсутствуют сопутствующие поражения органов и/или если не был проведен анализ количества эозинофилов в крови в динамике (до, на фоне и после назначения ЛС). Тем не менее в одном из проспективных исследований было показано, что при парентеральном амбулаторном применении антибиотиков эозинофилия развивалась в 25 % случаев [7].

Группы ЛС и конкретные препараты, на фоне приема которых наиболее часто возникает эозинофилия, представлены в таблице 1. Тем не менее эозинофилия может быть вызвана практически любым ЛС, и в большинстве случаев лекарственно-индуцированная эозинофилия не имеет клинических проявлений [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Спектр клинических проявлений лекарственно-индуцированной эозинофилии очень разнообразен: от бессимптомной эозинофилии, являющейся случайной находкой при проведении общего анализа крови, до такой серьезной нежелательной реакции, как лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS), называемый также синдромом лекарственной гиперчувствительности (Drug Hypersensitivity Syndrome) или лекарственно-индуцированной реакцией с эозинофилией и системными симптомами (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) [4, 5]. На фоне эозинофилии могут развиваться поражения конкретных органов и систем [4, 5, 8, 12, 13, 16, 17]:

- эозинофильные легочные инфильтраты; эозинофильный плевральный выпот;
- острый интерстициальный нефрит с эозинофилией;
- синдром эозинофилии-миалгии, который проявляется повышенным количеством эозинофилов в сочетании с тяжелой миалгией, нейропатией, кожной сыпью и мультисистемными проявлениями;
- атопический дерматит, буллезный пемфигоид, крапивница, эозинофильный целлюлит, синдром Шулмана, эпизодический ангионевротический отек с эозинофилией;
- эозинофильные гастроэнтероколиты, редко — эозинофильный эзофагит, эозинофильный холецистит;
- васкулит;

- эозинофильный миокардит, эозинофильный перикардит, эозинофильный эндокардит;
- поражение нервной системы, редко — эозинофильный менингит, восходящая полинейропатия;

- DRESS-синдром. Представляет собой форму отсроченной реакции гиперчувствительности к ЛС, которая проявляется лихорадкой, лимфаденопатией и множественным поражением различных органов и систем (гепатит, интерстициальный нефрит, пневмонит, кардит и др.).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Точный механизм лекарственно-индуцированной эозинофилии неизвестен. Эозинофилопоэз в костном мозге стимулируют три цитокина: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкины IL-3 и IL-5, причем IL-5 является основным цитокином, ответственным за эозинофилопоэз [6, 19]. ЛС могут вызвать эозинофилию путем увеличения синтеза этих цитокинов. Эозинофилия может также возникать после введения IL-2, который, как считается, стимулирует выработку IL-5 [19]. ЛС могут вызывать эозинофилию косвенным путем через аллергическую реакцию IVb типа вследствие иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами II типа, которые секретируют IL-4, IL-13 и IL-5 и стимулируют производство В-клетками иммуноглобулина E [20].

В проспективном исследовании [7], целью которого было изучение частоты возникновения эозинофилии и реакции гиперчувствительности при парентеральном применении антибиотиков в амбулаторных условиях, было установлено, что у 30 % пациентов с эозинофилией одновременно имелись признаки реакции гиперчувствительности. При применении антибиотиков вероятность развития кожных реакций и повреждения почек у таких пациентов была значительно выше, чем у больных с нормальным количеством эозинофилов в крови. У пациентов с лекарственно-индуцированной эозинофилией реакция гиперчувствительности, как правило, отмечалась в более ранние сроки после начала приема препарата по сравнению с пациентами без эозинофилии (в среднем через 11 суток против 17 суток терапии до дебюта эозинофилии соответственно; уровень значимости $p = 0,0002$) или имели более высокий пик абсолютного количества эозинофилов в крови (в среднем 857 против 699 клеток/мл соответственно; $p = 0,001$) [7]. К сожалению, имеющихся данных научной литературы недостаточно, чтобы подтвердить или опровергнуть эти выводы. Однако из других источников литературы известно,

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с лекарственно-индуцированной эозинофилией [3–5, 8–18]

Table 1. Drugs associated with drug-induced eosinophilia [3–5, 8–18]

Группа лекарственных средств	Препарат	Тяжесть проявлений эозинофилии	Тип реакции
Цефалоспорины	Цефалексин	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Кожные реакции; поражение легких; поражение сердца
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	Нет данных	Поражение центральной нервной системы
Пенициллины	Амоксициллин	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Кожные реакции; поражение почек
Тетрациклины	Миноциклин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Поражение легких
	Доксициклин		Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы
Антибиотики оксазолидиноновой группы	Линезолид	Нет данных	Нет данных
Противопаразитарные лекарственные средства	Метронидазол	Нет данных	Нет данных
Полиеновые антибиотики	Амфотерицин В	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Кожные реакции
Гликопептиды	Ванкомицин Тейкопланин	Нет данных	Кожные реакции; поражение почек
Сульфаниламиды	Триметоприм+сульфаметоксазол Сульфасалазин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Поражение легких; поражение сердца
Нитрофураны	Нитрофурантоин	Может вызвать как острые, так и хронические проявления	Поражение легких
Противотуберкулезные лекарственные средства	Этамбутол Рифампицин	Нет данных	Кожные реакции; поражение легких; поражение кишечника
Противомаларийные препараты	Пириметамин	Реакция может быть тяжелой	Поражение легких
Сульфоны	Дапсон	Нет данных	Нет данных
Противовирусные лекарственные средства	Абакавир Невирапин	Нет данных	DRESS-синдром
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Каптоприл Эналаприл Периндоприл	Тяжелых реакций обычно не бывает	Кожные реакции; поражение легких
Диуретики	Спиронолактон	Тяжелая реакция	Кожные реакции
	Гидрохлортиазид	Нет данных	DRESS-синдром
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем	Нет данных	Кожные реакции
Антиаритмические препараты	Хинидин	Нет данных	Редкие кожные реакции
Антикоагулянты прямого действия	Гепарин Эноксапарин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Нет данных
Альфа-адреномиметики	Метилдопа	Возможны тяжелые, опасные для жизни реакции	Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы
Антипсихотические лекарственные средства	Хлорпромазин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Обычно поражение легких

Продолжение таблицы 1

Группа лекарственных средств	Препарат	Тяжесть проявлений эозинофилии	Тип реакции
Антидепрессанты	Дезипрамин Имипрамин	Обычно легкие реакции	Кожные реакции
	Тразодон	Обычно легкие реакции	Поражение легких
	Амитриптилин Флуоксетин	Нет данных	Нет данных
	Триптофан	Возможны тяжелые реакции; были зарегистрированы случаи с летальным исходом	Мультисистемные; поражение опорно-двигательного аппарата; кожные реакции
Противосудорожные лекарственные средства	Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитон Вальпроевая кислота Ламотриджин	Возможны тяжелые, опасные для жизни реакции	Мультисистемные; кожные реакции; поражение печени; поражение сердца; поражение легких
Нестероидные противовоспалительные препараты	Напроксен Фенопрофен Сулиндак Диклофенак Пироксикам Азапропазон Дифлунизал	Реакция может быть тяжелой	Обычно поражение легких
	Индометацин		Поражение почек
	Ибупрофен		Осложнения со стороны центральной нервной системы
Нестероидный противовоспалительный препарат с антиагрегантной активностью	Ацетилсалициловая кислота	Нет данных	Васкулит
Препараты золота	Миокризин Ауротиомалат натрия (золото-натрий тиомалат) Ауранофин	Обычно легкие и самоограничивающиеся проявления	Обычно кожные реакции
Антагонисты H ₂ -рецепторов	Ранитидин Циметидин	Нет данных	Поражение легких
Ингибиторы протонной помпы	Лансопразол Омепразол	Тяжелых реакций обычно не бывает	Поражение почек; поражение опорно-двигательного аппарата
Аминосалицилаты	Сульфасалазин Месалазин	Нет данных	DRESS-синдром; поражение легких; кожные реакции
Производные сульфонилмочевины I поколения	Хлорпропамид	Тяжелых реакций обычно не бывает	Обычно поражение легких
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин	Тяжелых реакций обычно не бывает	Нет данных
Противоподагрические препараты	Аллопуринол	Нет данных	Поражение печени; DRESS-синдром
Иммунодепрессанты	Циклоспорин	Нет данных	DRESS-синдром

Примечание. DRESS-синдром — лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

Note. DRESS-syndrome — Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

что, например, кожная сыпь появлялась не у всех пациентов с лекарственно-индуцированной эозинофилией [8].

В настоящем обзоре рассмотрены ЛС, терапия которыми, согласно сообщениям в научной литературе, может стать причиной поражения внутренних органов и/или серьезных НР на фоне эозинофилии.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Антибиотики группы пенициллинов. В научной литературе имеется несколько сообщений о развитии эозинофилии, связанной с терапией пенициллинами [9, 21, 22], при этом эозинофилия, как правило, была легкой и преходящей. Однако увеличение количества эозинофилов может сопровождаться поражением почек (интерстициальный нефрит) [4, 5], лихорадкой и макулопапулезной сыпью [23]. Имеются отдельные сообщения и о состояниях с высоким риском летального исхода, ассоциированных с эозинофилией на фоне применения пенициллинов, — токсическом эпидермальном некролизе [24] и эозинофильном миокардите [25].

Цефалоспорины. Эозинофильные реакции у пациентов, получающих терапию цефалоспорином, отмечают в 8 % случаев [26]. Цефалоспорин-индуцированная эозинофилия, так же как эозинофилия, вызванная пенициллином, обычно является легкой и преходящей [4, 5]. Однако в научной литературе имеются описания случаев, когда эозинофилия на фоне лечения высокими дозами цефалоспоринов сопровождалась гематурией, макулопапулезной сыпью, зудом и генерализованной лимфаденопатией [27, 28], перикардитом, эозинофильным холециститом [26]. В подавляющем большинстве случаев симптомы исчезали после прекращения приема цефалоспоринов [26, 27], иногда требовалась терапия преднизолоном [28].

Антибиотики группы гликопептидов. При применении ванкомицина может возникать эозинофилия в сочетании с такими симптомами, как лихорадка, кожная сыпь, интерстициальный нефрит [29, 30]. Ранее сообщалось, что эозинофилия, сопровождающаяся интерстициальным нефритом, была вызвана тейкопланином. Причем в описанном случае, несмотря на прекращение терапии тейкопланином, симптомы нефрита не разрешились [31]. Во всех перечисленных случаях развитие эозинофилии было отсроченным (до 40 суток после терапии гликопептидами) [29–31].

Антибиотики группы тетрациклина. Развитие эозинофилии и ассоциированных с ней эозинофильных инфильтратов в легких при приеме препаратов данной группы чаще всего связывают с приемом миноциклина, в литературе даже имеется специ-

альный термин — синдром миноциклина [4, 5, 32]. Синдром характеризуется одышкой, наличием легочных инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки, повышением уровней эозинофилов в крови и в бронхоальвеолярной жидкости [33]. Эти нарушения могут привести к преходящей дыхательной недостаточности, что требует назначения глюкокортикостероидов (ГКС). В научной литературе представлена информация как минимум о двух клинических случаях со смертельным исходом на фоне эозинофилии, индуцированной миноциклином [34, 35]. Развитие эозинофилии и легочных эозинофильных инфильтратов наблюдалось и при терапии тетрациклином [36].

Описан случай развития эозинофилии с генерализованной макулопапулезной сыпью при применении **противогрибкового антибиотика** амфотерицина В [37]. В научной литературе имеется сообщение о развитии эозинофильного менингита, ассоциированного с эозинофилией, на фоне применения антибактериального препарата из **группы фторхинолонов** ципрофлоксацина (в дозе 500 мг 2 раза/сут) [38].

Сульфаниламиды. Сульфаниламиды являются одними из самых известных ЛС, вызывающих развитие легочных эозинофильных инфильтратов, что было впервые описано еще в 1940-х годах [4, 5]. НР, как правило, развивалась через 10–14 суток после начала приема этих ЛС, симптомы включали лихорадку, эозинофилию и появление легочных инфильтратов и быстро исчезали после отмены сульфаниламидов [39]. Прием сульфаниламидов также ассоциировался с развитием эозинофильного миокардита [25].

Имеется несколько сообщений о развитии эозинофилии в сочетании с эозинофильными легочными инфильтратами на фоне приема нитрофурантоина — противомикробного средства широкого спектра действия, **производного нитрофурана** [19, 40]. Особый интерес представляет тот факт, что, в отличие от других ЛС, провоцирующих развитие эозинофильных легочных инфильтратов, нитрофурантоин может вызывать острую и хроническую формы данной НР [9]. Острый эпизод возникает, как правило, в течение одного месяца после начала терапии нитрофурантоином и проявляется лихорадкой, кашлем, легочными инфильтратами, часто наблюдается выраженная эозинофилия [9]. Если прием нитрофурантоина прекращается, то в течение 15 суток обычно происходит обратное развитие симптоматики [40]. Продолжение терапии нитрофурантоином может привести к возникновению хронического заболевания, характеризующегося легочным фиброзом [22]. Реже встречается другое хроническое заболевание, симптомы которого появляются, как правило, в промежутке от 2 месяцев до 5 лет

после начала терапии нитрофурантоином и включают одышку при физической нагрузке, непродуктивный кашель [9].

Противомаларийные и противолепрозные препараты. Имеются сообщения о случаях легочной эозинофилии у пациентов, принимавших пириметамин (синтетическое антибактериальное средство) в комбинации с дапсоном (противолепрозный препарат группы сульфонов) или хлорохином (противомаларийное средство) [41]. Также в научной литературе сообщалось о развитии синдрома Леффлера, ассоциированного с применением дапсона [42].

Имеется ряд сообщений о развитии эозинофилии на фоне терапии **противотуберкулезными ЛС** [43–46]: этамбутолом (эозинофильный легочный инфильтрат, эозинофилия, кожная сыпь [43]), рифампицином (эозинофилия в сочетании с легочными и/или кишечными симптомами [44, 45]).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Эозинофилия является достаточно частым побочным эффектом приема каптоприла, но редко требует прекращения терапии [4, 5, 47]. По данным одного сообщения, на фоне применения каптоприла наблюдалась эозинофилия, сопровождающаяся легочными инфильтратами, симптомы исчезли после прекращения приема препарата [48]. Эналаприл одновременно с эозинофилией вызывал зудящую кожную сыпь, которая исчезла через 7 суток после прекращения приема препарата [49]. Описан также случай развития пневмонита с эозинофильной инфильтрацией бронхиальной стенки через 6 месяцев после начала приема периндоприла [50].

Описаны редкие случаи развития эозинофилии с эритематозной макулярной сыпью в течение первых 12 часов после приема **диуретика** спиронолактона, симптомы разрешились после отмены препарата [51]. Имеется сообщение о развитии эозинофилии, лихорадки и зудящей макулопапулезной сыпи на фоне лечения **антагонистом кальция** дилтиаземом. Прекращение приема данного ЛС привело к исчезновению симптомов [52]. Среди **антиаритмических препаратов** эозинофилия ассоциируется с приемом хинидина [53] и сердечных гликозидов [4, 5]. В научной литературе сообщалось о редких случаях эозинофилии, связанных с применением **антикоагулянтов прямого действия** — гепарина [53] и эноксапарина [54].

Особого внимания среди ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в аспекте рассматриваемой проблемы требует **альфа-адреномиметик** метилдопа, на фоне применения которого

возможно развитие потенциально фатального состояния — эозинофильного миокардита [55].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Антипсихотические ЛС. Эозинофилия, ассоциированная с приемом хлорпромазина, часто протекает бессимптомно и исчезает, даже если терапия хлорпромазином продолжается. Однако при лечении данным препаратом были отмечены случаи развития эозинофильных легочных инфильтратов [4, 5, 56, 57].

Антидепрессанты. Применение антидепрессантов обычно не вызывает развития эозинофилии. Очень редко преходящая эозинофилия отмечалась на фоне терапии трициклическими антидепрессантами в течение первых нескольких недель после начала их приема, эти изменения не считались клинически значимыми [58]. Кроме того, в научной литературе имеются сообщения об эозинофилии на фоне приема дезипрамина и имипрамина [59, 60], сообщение о развитии эозинофилии и желтухи у пациента, получавшего лечение амитриптилином [61], а также описаны случаи эозинофильной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ассоциированной с передозировкой тразодона [60].

Отдельно необходимо отметить аминокислоту триптофан, которую используют в качестве антидепрессанта и биологически активной добавки к пище. Применение триптофана может вызывать развитие потенциально фатального синдрома эозинофилии-миалгии (Eosinophilia-Myalgia Syndrome, EMS) [62], сопровождающегося эозинофилией, тяжелой миалгией, отеком и кожной сыпью. Также могут поражаться другие органы, чаще всего печень и центральная нервная система [63]. При развитии данного синдрома описано несколько случаев с летальным исходом [64, 65], среди основных причин которого были названы восходящая полинейропатия, паралич и дыхательная недостаточность.

Противосудорожные препараты. Описаны случаи развития тяжелых мультисистемных потенциально опасных для жизни эозинофильных реакций на фоне приема фенобарбитала, карбамазепина и фенитоина, частота случаев составляла от 1:1000 до 1:10 000 [66–69]. Симптомы включали кожную сыпь, лихорадку, гематологические нарушения (в том числе эозинофилию), пневмонит [66, 68], а также развитие эозинофильного миокардита с нарушениями ритма сердца [55, 67].

При назначении вальпроевой кислоты развивался плеврит с эозинофильным плевральным выпотом [70].

ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ряд различных НПВП (напроксен, фенпрофен, сулиндак, диклофенак, пироксикам, азапропазон и дифлунизал) могут вызвать поражение легких, ассоциированное с эозинофилией [71–73], поэтому некоторые авторы считают, что эозинофилия является класс-эффектом НПВП [4, 5]. Наиболее распространенные симптомы включают лихорадку, одышку, кашель, инфильтраты в легких (на рентгенограмме грудной клетки), а также генерализованные кожные высыпания, увеличение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови, появление эозинофилов в мокроте, лейкоцитоз и повышенную скорость оседания эритроцитов [71, 72].

В случае развития эозинофильной пневмонии при применении НПВП препарат следует отменить. После отмены ЛС большинство пациентов выздоравливают в течение 2 недель [73]. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, однако имеются сообщения о развитии легочного фиброза и о летальных исходах [71].

Описан случай эозинофильного менингита при терапии ибупрофеном [74]. Также сообщалось, что на фоне лечения индометацином развилась острая почечная недостаточность, ассоциированная с эозинофилией [53].

Препараты золота часто вызывают развитие эозинофилии. По данным нескольких исследований, у пациентов с ревматоидным артритом, получавших препараты золота, частота возникновения эозинофилии колебалась от 14 до 47 % [10, 11, 75]. Наиболее распространенным клиническим проявлением были кожные реакции [10]. Лечение препаратами золота также ассоциируется с развитием эозинофильных легочных инфильтратов и с эозинофильным колитом [10, 76].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. В литературе имеются сообщения о развитии эозинофилии на фоне приема ранитидина [77, 78] (в одном случае она сопровождалась появлением эозинофильных легочных инфильтратов [77]), а также циметидина [79].

Ингибиторы протонной помпы. Описаны случаи развития эозинофилии на фоне приема лансопразола и омепразола [80, 81]. На фоне приема лансопразола описан случай эозинофилии в сочетании

с миалгией: симптомы появились через 7 суток приема препарата и исчезли через 40 суток после его отмены и назначения преднизолона [80]. В другом случае у пациента после одного месяца приема омепразола наблюдались как эозинофилия, так и эозинофилурия, был диагностирован острый интерстициальный нефрит, вызванный лекарственным средством. После отмены омепразола наблюдалось обратное развитие симптомов острой почечной недостаточности без специального лечения [81].

Аминосалицилаты. Сообщалось, что сульфасалазин [39, 82] и месалазин [83] вызывали эозинофилию, сопровождающуюся эозинофильными легочными инфильтратами, лихорадкой и кожной сыпью.

Среди других препаратов, прием которых ассоциируется с развитием эозинофилии, следует отметить сахароснижающий препарат хлорпропамид — **производное сульфонилмочевины**. На фоне приема хлорпропамида описаны случаи развития эозинофильных легочных инфильтратов [53, 84, 85], а в одном случае симптомы дыхательной недостаточности были несколько тяжелыми, что потребовалась искусственная вентиляция легких [85]. При приеме холестирамина, препарата, **препятствующего всасыванию желчных кислот и холестерина** в кишечнике, наблюдался случай развития эозинофилии в сочетании с диареей [86].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Лекарственно-индуцированная эозинофилия — это так называемый диагноз исключения [3–5]. Не существует специальных клинических, лабораторных и инструментальных методов для диагностики эозинофилии, вызванной ЛС, поэтому обследование пациента должно быть прежде всего направлено на исключение других причин эозинофилии [19, 87].

При сборе анамнеза необходимо задать пациенту вопросы, касающиеся его поездок и путешествий, чтобы выявить возможность заражения паразитарными инфекциями. Очень важно подробно собрать аллергологический анамнез, расспросить пациента о других симптомах, свидетельствующих о системных проявлениях (например, температура, потеря веса, миалгия, артралгия, сыпь и др.). Необходимо также получить полную информацию о применении лекарственных препаратов и пищевых добавок, в том числе имеющих в составе L-триптофан⁴.

⁴ Liesveld J, Reagan P. Эозинофилия. Справочник MSD. Профессиональная версия.

<https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/гематология-и-онкология/эозинофильные-нарушения/эозинофилия>

Наличие системных проявлений указывает на то, что причиной возникновения симптомов с большей вероятностью являются не аллергические реакции или применение ЛС, а инфекционные заболевания, новообразования, системные заболевания соединительной ткани⁵.

Еще одной важной составляющей истории болезни, особенно при дискразиях крови, является семейный анамнез⁶.

При **объективном обследовании** следует особенно тщательно провести исследование кожных покровов, лимфатических узлов, органов дыхания, сердца, а также неврологического статуса. Выявленные специфические патологические симптомы и синдромы будут указывать на возможные причины эозинофилии или связанные с ней поражения органов и систем органов. Так, например, кожные высыпания будут свидетельствовать в пользу аллергических, дерматологических заболеваний или васкулитов, изменения, обнаруженные при исследовании органов дыхания, — в пользу заболеваний легких (бронхиальная астма, легочные инфекции или синдромы легочной инфильтрации с эозинофилией), генерализованная лимфаденопатия и/или спленомегалия — в пользу гемобластозов⁷.

Лабораторные и инструментальные методы обследования. Эозинофилия выявляется при проведении общего анализа крови. Как уже было упомянуто выше, не существует специальных лабораторных или инструментальных методов для диагностики лекарственно-индуцированной эозинофилии, поэтому при обследовании пациента прежде всего необходимо исключить другие причины эозинофилии. Дополнительные исследования при подозрении на лекарственно-индуцированную эозинофилию обычно включают исследование кала на яйца гельминтов и наличие паразитов⁸, а также, основываясь на уже имеющихся клинических данных, некоторые другие методы для обнаружения повреждения органов или систем органов и уточнения конкретных причин эозинофилии.

В целом, если на основании данных клинических исследований нет конкретных предположений о возможной причине эозинофилии, рекомендуется трехкратно провести анализ кала на яйца гельминтов, однако даже в случае отрицательного результата всех трех исследований полностью ис-

ключить наличие паразитарной инвазии невозможно⁹. Так, например, при трихинеллезе требуется проведение биопсии мышц, при висцеральной форме *larva migrans* и филяриатозах — проведение биопсии других тканей. Для исключения наличия в организме специфических паразитов, например *Strongyloides stercoralis*, может потребоваться аспирация содержимого двенадцатиперстной кишки¹⁰.

Другие специфические методы исследования определяются по результатам первичного клинического обследования (особенно при выявлении в анамнезе поездок в эндемичные районы) и могут включать рентгенологическое исследование грудной клетки, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (функция печени и почек), серологические анализы на паразитарные заболевания и заболевания соединительной ткани¹¹. При наличии у пациентов генерализованной лимфаденопатии, спленомегалии или системных проявлений, либо определенных патологических изменений при исследовании мазка периферической крови имеются основания предполагать наличие основного лимфо- или миелопролиферативного заболевания. При этом необходимо выполнить по показаниям пункцию костного мозга и/или трепанобиопсию подвздошной кости, биопсию лимфатического узла с проведением иммуногистохимического исследования, цитогенетические и молекулярные исследования¹². Кроме того, если обычное клиническое обследование не позволяет установить причину развития болезни, проводят определенный комплекс исследований, чтобы диагностировать повреждение органов или систем органов, например биохимический анализ крови (функция печени и почек), эхокардиографию, исследование функции легких. Если конкретная причина эозинофилии найдена, могут потребоваться дополнительные методы исследования.

При обследовании пациентов с эозинофилией всегда необходима онконастороженность. Некоторые опухолевые клетки, такие как клетки Рид—Штернберга при лимфоме Ходжкина, могут выделять IL-5, вызывая реактивную эозинофилию [6, 8, 88]. Спектр злокачественных новообразований, сопровождающихся эозинофилией, включает лимфоидные новообразования (лимфома Ходжкина, кожные Т-клеточные лимфомы и ряд других лимфом), солидные опухоли,

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

крупноклеточные некератинизирующие опухоли шейки матки, крупноклеточные недифференцированные карциномы легких, плоскоклеточные опухоли легкого, влагалища, полового члена, кожи и носоглотки, аденокарциномы желудка, толстой кишки и тела матки, переходного-клеточную карциному мочевого пузыря [6, 8].

ПРОГНОЗ

При наличии НР с синдромом эозинофилии и системными симптомами прогноз сомнительный, поскольку уровень смертности оценивается в 5–10 %. В остальных случаях прогноз благоприятный [8].

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

Бессимптомная эозинофилия не требует прекращения проводимой медикаментозной терапии. При наличии у пациента клинической симптоматики, ассоциированной с эозинофилией, препарат следует отменить, а если доступны другие схемы лечения, столь же эффективные, но не вызывающие развития лекарственно-индуцированной эозинофилии, — заменить [3–5]. Если отменить препарат невозможно в силу каких-либо причин, лечение данным ЛС может быть продолжено при тщательном контроле за симптомами, связанными с эозинофилией.

Эозинофилия обычно возникает в течение восьми недель после начала приема любых ЛС, поэтому следует прекратить лечение препаратами, начатое в этот период времени [9]. После отмены ЛС, как правило, количество эозинофилов возвращается к норме в течение довольно широкого временного диапазона [8]. Тем не менее считается, что количество эозинофилов должно уменьшаться в геометрической прогрессии в первые несколько недель после прекращения приема ЛС, которое вызвало развитие данного состояния [89]. Однако описаны случаи, когда нормализации количества эозинофилов предшествовал латентный период от 40 до 60 суток [8].

Для коррекции осложнений эозинофилии со стороны почек, печени, легких и центральной нервной системы важно своевременно назначить лечение [4, 5]. В клинической практике часто используются ГКС. Но в научной литературе не удалось обнаружить результаты плацебо-контролируемых испытаний, позволяющие оценить их эффективность, поэтому роль ГКС в терапии осложнений эозинофилии не ясна. Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что ГКС способствуют улучшению общего состояния пациента, хотя и не влияют на исход заболевания [72, 83], либо ускоряют обратное

развитие симптоматики [66, 71]. Было высказано предположение, что ГКС следует назначать для профилактики серьезных НР [71].

Также во врачебной среде отсутствует единое мнение о требуемой дозе ГКС. Доза преднизолона, назначаемого в данных клинических ситуациях, колеблется от 10 до 100 мг/сут, но, как правило, используются высокие дозы [4, 5, 58, 71, 90]. Имеются сообщения об эффективности преднизолона в дозе 30–40 мг/сут при лечении нарушений со стороны легких на фоне миноциклин- или тетрациклин-индуцированной эозинофилии [36, 91]. Нет единого мнения и о продолжительности терапии ГКС. Согласно данным литературы, большинство пациентов получали лечение ГКС продолжительностью от 2 до 6 недель, хотя также рекомендовались и более длительные курсы [4, 5]. Сообщалось, что прекращение терапии ГКС, особенно у пациентов с длительно существующей эозинофилией, может привести к рецидиву [92], поэтому пациенты иногда нуждались в длительном применении ГКС [9].

Имеются сообщения об использовании метилпреднизолона при клинических симптомах, ассоциированных с эозинофилией, как в дозе 50 мг/сут внутривенно [29], так и в более высокой — 125 мг каждые четыре часа внутривенно [68]. Однако доказательства большей эффективности инъекционной терапии метилпреднизолоном по сравнению с пероральным приемом ГКС отсутствуют [4, 5]. Также ретроспективно сообщается о применении при лекарственно-индуцированной эозинофилии иммунодепрессивной терапии (азатиоприн, гидроксимочевина, циклофосфамид) [55, 93], антигистаминных препаратов [23], кромогликата натрия (перорально) [94], однако в других источниках польза таких схем лечения ставится под сомнение [4, 5, 58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что данные научной литературы, касающиеся лекарственно-индуцированной эозинофилии, немногочисленны и в основном представлены описанием отдельных случаев ее возникновения. Часто невозможно убедительно подтвердить, что эозинофилия вызвана каким-либо конкретным ЛС, поскольку этические и практические соображения делают его повторное назначение необоснованным. В некоторых случаях, по мнению ряда исследователей, лекарственно-индуцированная эозинофилия может считаться класс-эффектом, например для НПВП, антибиотиков, противомаларийных, противоэпилептических и противотуберкулезных ЛС.

Выделяют ряд факторов риска возникновения лекарственно-индуцированной эозинофилии:

наличие болезней крови (лейкозы и миелопролиферативные заболевания), некоторых других заболеваний (аллергические и атопические), инфекций (особенно паразитарных), опухолей, а также одновременный прием двух или более лекарственных средств, наиболее часто вызывающих развитие эозинофилии.

В большинстве случаев лекарственно-индуцированная эозинофилия протекает бессимптомно и не требует прекращения проводимой медикаментозной терапии. Однако имеются случаи развития серьезных НР на фоне эозинофилии, в том числе с летальным исходом. При наличии клинической симптоматики, ассоциированной с эозинофилией, необходимо отменить или заменить препарат, а при невозможности этого лечение продолжают на фоне обязательного монито-

ринга клинической картины и гематологических показателей.

Для обеспечения адекватной профилактики и ранней диагностики лекарственно-индуцированной эозинофилии необходимо повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной реакции на фоне 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. Berkow R, Fletcher AJ, eds. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 16th ed. Rahway: Merck Research Laboratories; 1992.
2. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford textbook of medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995.
3. Maidment I, Williams C. Drug-induced eosinophilia. *Pharm J*. 2000;264(7078):71–6.
4. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int*. 2019;68(3):301–8. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>
5. Watanabe H. Recent advances in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Immunol Res*. 2018;2018:5163129. <https://doi.org/10.1155/2018/5163129>
6. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol*. 2012;49(2):149–59. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.01.006>
7. Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, Parker RA, Manning KS, Walensky RP, Nelson SB. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1288–94.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.005>
8. Rauscher C, Freeman A. Drug-induced eosinophilia. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):252–6. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4120>
9. Lopez M, Salvaggio JE. Eosinophilic pneumonias. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1992;12(2):349–63.
10. Jessop JD, Dippy J, Turnbull A, Bright M. Eosinophilia during gold therapy. *Rheumatology*. 1974;13(2):75–80. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/13.2.75>
11. Edelman J, Davis P, Owen ET. Prevalence of eosinophilia during gold therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1983;10(1):121–3.
12. Савочкина ДИ. DRESS-синдром (DIHS-синдром): этиология, патогенез, симптомы. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;(4):298–300. [Savochkina DI. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or drug-induced hypersensitivity syndrome. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik = International Student Research Bulletin*. 2018;(4):298–300 (In Russ.)]
13. Воржева ИИ, Черняк БА. Поражения легких при системной реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией: обзор литературы и клинические наблюдения. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):59–68. [Vorzhheva II, Chernyak BA. Lung lesions in patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: literature review and clinical cases. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2018;(2):59–68 (In Russ.)]
14. Moshari J, Niazkar HR, Shahri MK, Ghorbani M, Darafshi R. Drug-induced eosinophilia secondary to the cotrimoxazole administration in acute brucellosis. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(9):3–4. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i9.25610>
15. Morrisroe K, Wong M. Drug-induced hypereosinophilia related to tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2015;54(11):2113–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev275>
16. Broccolo F, Ciccicarese G, Picciotto A, Drago F. A case of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by telaprevir associated with HHV-6 active infection. *J Hepatol*. 2015;62(1):248–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.014>
17. Демко ИВ, Собко ЕА, Ищенко ОП, Соловьева ИА, Крапошина АЮ, Аристархова ЛВ и др. DIHS/DRESS синдром, вызванный карбамазепином. *Лечение и профилактика*. 2016;3(19):56–9. [Demko IV, Sobko EA, Ishchenko OP, Solov'yeva IA, Kraposhina AYU, Aristarkhova LV et al. The case of development of DIHS/DRESS syndrome induced by Carbamazepine. *Lechenie i profilaktika = Disease Treatment and Prevention*. 2016;3(19):56–9 (In Russ.)]

18. Шаленкова МА, Михайлова ЗД. Эозинофилия как осложнение длительного приема кордарона. *Медицинский альманах*. 2009;(1):215–8. [Shalenkova MA, Mihajlova ZD. Aeosinophilia as complication of long reception cordarone. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2009;(1):215–8 (In Russ.)]
19. Kowalszki A, Sheikh J, Weller PF. Eosinophils and eosinophilia. In: Rich RR, ed. *Clinical immunology: principles and practice*. 4th ed. London: Elsevier Saunders; 2013. P. 298–309.
20. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683–93. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012>
21. Wykoff R. Eosinophilia. *Southern Med J*. 1986;79(5):608–12. <https://doi.org/10.1097/00007611-198605000-00021>
22. Spry CJF. Eosinophilia and allergic reactions to drugs. *Clin Haematol*. 1980;9(3):521–34.
23. Girard JP, Kunz ML, Kobayashi S, Rose NR, Arbesman CE. Penicillin hypersensitivity with eosinophilia: a case report with immunologic studies. *Am J Med*. 1967;42(3):441–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90272-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90272-0)
24. Romano A, Di Fonso M, Pocobelli D, Giannarini L, Venuti A, Garcovich A. Two cases of toxic epidermal necrolysis caused by delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1993;3(1):53–5.
25. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, Mullick FG. Drug related myocarditis: I. Hypersensitivity myocarditis. *Hum Pathol*. 1981;12(10):900–7. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(81\)80195-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(81)80195-5)
26. Felman RH, Sutherland DB, Conklin JL, Mitros FA. Eosinophilic cholecystitis, appendiceal inflammation, pericarditis, and cephalosporin-associated eosinophilia. *Dig Dis Sci*. 1994;39(2):418–22. <https://doi.org/10.1007/bf02090217>
27. Verma S, Kieff E. Cephalixin-related nephropathy. *JAMA*. 1975;234(6):618–9. <https://doi.org/10.1001/jama.1975.03260190046023>
28. Smith JH, Weinstein VF. Cephalixin associated pulmonary infiltration with circulating eosinophilia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6574):776. <https://doi.org/10.1136/bmj.294.6574.776-d>
29. Marik PE, Ferris N. Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin. *Pharmacotherapy*. 1997;17(6):1341–4.
30. Hannah B, Kimmel P, Dosa S, Turner M. Vancomycin-induced toxic epidermal necrolysis. *South Med J*. 1990;83(6):720–2. <https://doi.org/10.1097/00007611-199006000-00035>
31. Frye RF, Job ML, Dretler RH, Rosenbaum BJ. Teicoplanin nephrotoxicity: first case report. *Pharmacotherapy*. 1992;12(3):240–2.
32. Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):315–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.046>
33. Sitbon O, Bidet N, Dussopt C, Azarian R, Braud ML, Lebagry F et al. Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report on eight patients. *Arch Intern Med*. 1994;154(14):1633–40. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420140105013>
34. Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Lobut JB, Erner J, Guyet-Rousset P, Revuz J, Roujeau JC. Minocycline as possible cause of severe and protracted hypersensitivity drug reaction. *Arch Dermatol*. 1995;131(4):490–1. <https://doi.org/10.1001/archderm.1995.01690160120024>
35. Maubec E, Wolkenstein P, Lorient MA, Wechsler J, Mulot C, Beaune P et al. Minocycline-induced DRESS: evidence for accumulation of the culprit drug. *Dermatology*. 2008;216(3):200–4. <https://doi.org/10.1159/000112926>
36. Ho D, Tashkin DP, Bein ME, Sharma O. Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with tetracycline. *Chest*. 1979;76(1):33–6. <https://doi.org/10.1378/chest.76.1.33>
37. Lorber B, Cutler C, Barry WE. Allergic rash due to amphotericin B. *Ann Intern Med*. 1976;84(1):54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-1-54>
38. Asperilla MO, Smego RA Jr. Eosinophilic meningitis associated with ciprofloxacin. *Am J Med*. 1989;87(5):589–90. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80620-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80620-5)
39. Feinmann L. Drug-induced lung disease: pulmonary eosinophilia and sulphonamides. *Proc R Soc Med*. 1975;68(7):440–1.
40. Sovijärvi ARA, Lemola M, Stenius B, Idänpää-Heikkilä J. Nitrofurantoin induced acute, subacute and chronic pulmonary reactions. A report of 66 cases. *Scand J Resp Dis*. 1977;58(1):41–50.
41. Davidson AC, Bateman C, Shovlin C, Marrinan M, Burton GH, Cameron IR. Pulmonary toxicity of malaria prophylaxis. *BMJ*. 1989;297(6658):1240–1. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6658.1240>
42. Janier M, Guillemin L, Badillet G. Pulmonary eosinophilia associated with dapsone. *Lancet*. 1994;343(8901):860–1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92066-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92066-4)
43. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J*. 1995;8(5):866–8.
44. Lee M, Berger HW. Eosinophilia caused by rifampin. *Chest*. 1980;77(4):579. <https://doi.org/10.1378/chest.77.4.579b>
45. Lange P, Oun H, Fuller S, Turney JH. Eosinophilic colitis due to rifampicin. *Lancet*. 1994;344(8932):1296–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90782-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90782-X)
46. Zhang SN, He QX, Yang NB, Ni SL, Lu MQ. Isoniazid-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome presenting as acute eosinophilic myocarditis. *Intern Med*. 2015;54(10):1227–30. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3511>
47. Kavanakis JG, Giraud P, Fauvel JM, Bounhoure JP. Eosinophilia during captopril treatment. *Lancet*. 1980;316(8200):923. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92085-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92085-1)
48. Watanabe K, Nishimura K, Shiode M, Sekiya M, Ikeda S, Inoue Y, Iwanaga C. Captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, induced

- pulmonary infiltration with eosinophilia. *Intern Med.* 1996;35(2):142–5. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.35.142>
49. Barnes JN, Davies ES, Gent CB. Rash, eosinophilia and hyperkalaemia associated with enalapril. *Lancet.* 1983;322(8340):41–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90020-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90020-X)
 50. Benard A, Melloni B, Gosselin B, Bonnaud F, Wal-laert B. Perindopril-associated pneumonitis. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1314–6. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09061314>
 51. Wathen CG, MacDonald T, Wise LA, Boyd SM. Eosinophilia associated with spironolactone. *Lancet.* 1986;1(8486):919–20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91026-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91026-3)
 52. Dominguez EA, Hamill RJ. Drug-induced fever due to diltiazem. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1869–70. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090141026>
 53. Dukes MNG. *Meylers side effects of drugs*. 13th ed. Oxford: Elsevier Press; 1996.
 54. Marcos Sánchez F, Aparicio Martínez JC, Durán Pérez-Navarro A. Eosinophilia caused by low-molecular-weight heparin. *An Med Interna.* 1992;9(5):256.
 55. Taliercio CP, Olney BA, Lie JT. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(7):463–8. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60870-2](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60870-2)
 56. Bacon HM. Eosinophilia associated with chlorpromazine therapy. *Am J Psychiatry.* 1964;120(9):915–6. <https://doi.org/10.1176/ajp.120.9.915>
 57. Shear MK. Chlorpromazine-induced PIE syndrome. *Am J Psychiatry.* 1978;135(4):492–3. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.4.492>
 58. Keshaven MS, Kennedy JS, eds. *Adverse hematological effects in drug-induced dysfunction in psychiatry*. New York: Hemisphere Publishing Corporation; 1992.
 59. Amsterdam JD. Loeffler's syndrome: an uncommon adverse reaction to imipramine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1986;1(3):260–2.
 60. Salerno SM, Strong JS, Roth BJ, Sakata V. Eosinophilic pneumonia and respiratory failure associated with a trazodone overdose. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):2170–2. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520792>
 61. Anderson BN, Henrikson IR. Jaundice and eosinophilia associated with amitriptyline. *J Clin Psychiatry.* 1978;39(9):730–1.
 62. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, Milburn DS, Myers CW. Tryptophan toxicity: a pharmacoepidemiologic review of eosinophilia-myalgia syndrome. *DICP.* 1991;25(11):1259–62. <https://doi.org/10.1177%2F106002809102501116>
 63. CSM/MCA. L-Tryptophan (Optimax): limited availability for resistant depression. *Current Problems in Pharmacovigilance.* 1994;20:2.
 64. Kaufman LD, Gruber BL, Gregersen PK. Clinical follow-up and immunogenetic studies of 32 patients with eosinophilia-myalgia syndrome. *Lancet.* 1991;337(8749):1071–4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91717-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91717-9)
 65. Swygert LA, Maes EF, Sewell LE, Miller L, Falk H, Kilbourne EM. Eosinophilia-myalgia syndrome: results of national surveillance. *JAMA.* 1990;264(13):1698–703. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450130070029>
 66. Weber RW. Adverse drug effects and the spectrum of eosinophilic pulmonary disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74(6):451–3.
 67. Salzman MB, Valderrama E, Sood SK. Carbamazepine and fatal eosinophilic myocarditis. *N Engl J Med.* 1997;336(12):878–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703203361216>
 68. Mahatma M, Haponik EF, Nelson S, Lopez A, Summer WR. Phenytoin-induced acute respiratory failure with pulmonary eosinophilia. *Am J Med.* 1989;87(1):93–4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80490-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80490-5)
 69. Lazoglu AH, Boglioli LR, Dorsett B, Macris NT. Phenytoin-related immunodeficiency associated with Loeffler's syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74(6):479–82.
 70. Kaufman J, O'Shaughnessy I. Eosinophilic pleural effusion associated with valproic acid administration. *South Med J.* 1995;88(8):881–2. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199508000-00023>
 71. Rich MW, Thomas RA. A case of eosinophilic pneumonia and vasculitis induced by diflunisal. *Chest.* 1997;111(6):1767–9. <https://doi.org/10.1378/chest.111.6.1767>
 72. Goodwin SD, Glenn RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia: review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med.* 1992;152(7):1521–4. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400190139026>
 73. Khalil H, Molinary E, Stoller JK. Diclofenac (Voltaren)-induced eosinophilic pneumonitis: case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1993;153(14):1649–52. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410140031004>
 74. Quinn JP, Weinstein RA, Caplan LR. Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. *Neurology.* 1984;34(1):108. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.1.108>
 75. Edelman J, Mastaglia GL, Owen ET. The clinical significance of eosinophilia during gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med.* 1981;11:723.
 76. Cooke N, Bamji A. Gold lung. *Rheumatology.* 1981;20(3):129–35. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/20.3.129>
 77. Andreu V, Bataller R, Caballeria J, Rodés J. Acute eosinophilic pneumonia associated with ranitidine. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23(2):160–2. <https://doi.org/10.1097/00004836-199609000-00023>
 78. Gafter U, Komlos L, Weinstein T, Zevin D, Levi J. Thrombocytopenia, eosinophilia, and ranitidine. *Ann Intern Med.* 1987;106(3):477. https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-3-477_1
 79. Tishler M, Abramov AL. Cimetidine-induced eosinophilia. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985;19(5):377–8. <https://doi.org/10.1177%2F106002808501900510>

80. Smith JD, Chang KL, Gums JG. Possible lansoprazole-induced eosinophilic syndrome. *Ann Pharmacother.* 1998;32(2):196–200. <https://doi.org/10.1345/aph.17190>
81. D'adamo G, Spinelli C, Forte F, Gan-geri F. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail.* 1997;19(1):171–5. <https://doi.org/10.3109/08860229709026272>
82. Timmer R, Duurkens VA, Van Hees PA. Sulphasalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Neth J Med.* 1992;41(3–4):153–7.
83. Bitton A, Peppercorn MA, Hanrahan JP, Up-ton MP. Mesalamine-induced lung toxicity. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(5):1039–40.
84. Bell RJM. Pulmonary infiltration with eosinophils caused by chlorpropamide. *Lancet.* 1964;283(7345):1249–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91872-0)
85. Diffie JJ 3rd, Hayes JM, Montesi SA, Greene WL, Milnor PJr. Chlorpropamide-induced pulmonary infiltration and eosinophilia with multisystem toxicity. *J Tenn Med Assoc.* 1986;79(2):82–4.
86. Parker PH, Ghishan FK, Shanks D, Greene HL. Eosinophilia associated with cholestyramine. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(10):675–6.
87. Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disorders. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. P. 1105–26.
88. Falchi L, Verstovsek S. Eosinophilia in hematologic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(3):439–52. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.04.004>
89. Teragaki M, Kawano H, Makino R, Inoue K, Sai Y, Hosono M et al. A case of warfarin-induced eosinophilia. *Intern Med.* 2012;51(12):1627–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7138>
90. Pfitzenmeyer P, Meier M, Zuck P, Peiffer G, Mas-son P, Turcu A et al. Piroxicam induced pulmo-nary infiltrates and eosinophilia. *J Rheumatol.* 1994;21(8):1573–7.
91. Bando T, Fujimura M, Noda Y, Hirose J, Ohta G, Matsuda T. Minocycline-induced pneumonitis with bilateral hilar lymphadenopathy and pleu-ral effusion. *Intern Med.* 1994;33(3):177–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.33.177>
92. Umeki S. Reevaluation of eosinophilic pneumo-nia and its diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 1992;152(9):1913–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400210133023>
93. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosino-philic. *Eur J Radiol.* 1996;23(1):3–8. [https://doi.org/10.1016/0720-048X\(96\)01029-7](https://doi.org/10.1016/0720-048X(96)01029-7)
94. Martin DM, Goldman JA, Gilliam J, Nas-rallah SM. Gold-induced eosinophilic en-terocolitis: response to oral cromolyn sodi-um. *Gastroenterology.* 1981;80(6):1567–70. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(81\)90274-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(81)90274-2)

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Шахова Екатерина Юрьевна. *Ekaterina Yu. Shakhova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2289-1855>

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Статья поступила 13.08.2019

После доработки 17.09.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 13 August 2019

Revised 17 September 2019

Accepted for publication 29 November 2019

Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с деменцией

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

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

Резюме. Для лечения деменции и болезни Альцгеймера в настоящее время применяются лекарственные средства из группы ингибиторов холинэстеразы и/или неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Назначение этих лекарственных средств способствует временному улучшению или стабилизации нарушений памяти и других когнитивных функций, регрессу поведенческих нарушений, снижению зависимости пациента от окружающих, но в то же время может приводить к развитию нежелательных реакций. Цель работы: анализ информации о безопасности лекарственных средств из группы ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина, применяемых для лечения деменции. Показано, что на фоне стимуляции холинорецепторов наблюдаются такие нежелательные реакции, как сокращение и сужение зрачка (миоз), увеличение кривизны хрусталика, спазм аккомодации (нарушение зрения и увеличение риска падений), снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия) и угнетение проведения импульсов по проводящей системе сердца, повышение тонуса бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчного и мочевого пузыря, снижение тонуса сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря, усиление секреции экзокринных и желез желудка, жажда, спутанность сознания. Блокада NMDA-рецепторов и, соответственно, нарушение обмена глутамата в центральной нервной системе являются причиной нейротоксичности антагонистов NMDA-рецепторов, а также могут вызывать головокружение, чувство усталости, галлюцинации, сонливость, спутанность сознания. В случае развития нежелательных реакций по возможности следует прекратить прием препарата или уменьшить его дозу, при передозировке или иной необходимости — назначить симптоматическую терапию. Информация о безопасности ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов имеет важное практическое значение для специалистов здравоохранения, в том числе в области фармаконадзора, так как позволяет оценить возможные риски, связанные с применением препаратов этих групп. Кроме того, информация может быть использована для оптимизации и индивидуализации схем фармакотерапии пациентов с деменцией, в том числе для разработки отечественных протоколов по депрескрайбингу препаратов (научно обоснованной практике отмены, замены или постепенного снижения дозы) у лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: деменция; безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; донепезил; ривастигмин; галантамин; мемантин

Для цитирования: Переверзев АП, Остроумова ОД, Ткачева ОН, Котовская ЮВ. Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с деменцией. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):190–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-190-199>

***Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Safety of Cholinesterase Inhibitors and NMDA Receptors Antagonists for the Treatment of Patients with Dementia

*A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya

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

Abstract. For the treatment of dementia and Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and/or the non-competitive inhibitor of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA receptors) memantine are currently used. The administration of these

drugs can help temporarily improve or stabilize memory impairments and other cognitive functions, regress behavioral disorders, reduce the patient's dependence on others, but at the same time can lead to the development of adverse drug reactions. The aim of this study was to analyze the information on the safety of acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and the non-competitive inhibitor of NMDA receptors used to treat dementia. It was shown that stimulation of cholinergic receptors can lead to adverse drug reactions as contraction and narrowing of the pupil (miosis), an increase in lens curvature, accommodation spasm (visual impairment and an increased risk of falls), a decrease in heart rate (bradycardia) and inhibition of conduction of impulses through the conducting system heart, increased tone of the bronchi, gastrointestinal tract, gall and bladder, decreased tone of the sphincters of the digestive tract and bladder, increased secretion of exocrine and glands of the stomach, agitation, confusion. Blockade of NMDA receptors due to impairment of glutamate metabolism in the central nervous system may be the cause of neurotoxicity of NMDA receptor antagonists, and also causes dizziness, feeling of tiredness, hallucinations, drowsiness, and confusion. In case of development of adverse reactions, if possible, it is necessary to stop using the drug or reduce its dose, in case of an overdose or other need, prescribe symptomatic therapy. Information on the safety of cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists presented in the article is of practical importance for healthcare professionals, as it allows them to assess the possible risks associated with the use of drugs of these groups more accurately. In addition, the information can be used to optimize and individualize the pharmacotherapy regimens for patients with dementia, including the development of domestic protocols for the deprescribing of drugs (evidence-based practice of withdrawal, replacement or gradual dose reduction) in the elderly.

Key words: dementia; drug safety; adverse drug reactions; donepezil; rivastigmine; galantamine; memantine

For citation: Pereverzev AP, Ostroumova OD, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV. Safety of cholinesterase inhibitors and NMDA receptors antagonists for the treatment of patients with dementia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):190–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-190-199>

***Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Деменция — приобретенные устойчивые полифункциональные когнитивные нарушения, которые выражены в значительной степени, определяются на фоне сохраненного сознания и имеют причиной органическое поражение головного мозга¹. Деменция диагностирована у более чем 35 млн человек во всем мире, и ежегодно регистрируется около 7,7 млн новых случаев². При этом около 60–80 % случаев приходится на деменцию при болезни Альцгеймера [1]. Учитывая тенденцию к старению населения, прогнозируется³, что количество больных с деменцией к 2050 г. может возрасти до 115 млн. Деменция является одной из ведущих причин инвалидности и зависимости от посторонней помощи среди пожилых людей во всем мире. Физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие этого заболевания испытывают не только пациенты, но и лица, осуществляющие уход за ними, семьи пациентов с деменцией и общество в целом⁴. Деменция, и прежде всего деменция при болезни Альцгеймера, становится все более актуальной проблемой для мировой системы здравоохранения.

Клиническая картина деменции складывается из когнитивных нарушений (памяти, внимания, управляющих функций, речи и др.), поведенческих расстройств (апатия, раздражительность или агрессивность, нарушения пищевого поведения, сна и др.), эмоциональных расстройств (тревога, депрессия и др.) и нарушений способности заниматься повседневной деятельностью⁵. Все это приводит к невозможности пациентом осуществлять базовую и инструментальную активность, а на стадии тяжелой деменции — к необходимости постоянного круглосуточного ухода за ним.

Для лечения деменции в настоящий момент применяются медикаментозные и немедикаментозные методы терапии. К немедикаментозным методам относят когнитивный тренинг, регулярные занятия физической активностью, соблюдение диеты с повышенным уровнем антиоксидантов. Медикаментозная терапия включает назначение лекарственных средств (ЛС) из группы ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или неконкурентного антагониста N-метил-D-аспарат-рецепторов (NMDA-рецепторов) мемантина⁶.

¹ Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, ред. Гериатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

² The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends (WHO/MSD/MER/15.3). WHO; 2015.

³ Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013. Journey of Caring: An analysis of long-term care for dementia. Alzheimer's Disease International; 2013.

⁴ Деменция. Информационный бюллетень. Всемирная организация здравоохранения. 14 мая 2019 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

⁵ Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, ред. Гериатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

⁶ Там же.

Механизм действия первой группы ЛС, применяемых при деменции, связан с ингибированием фермента ацетилхолинэстеразы, что приводит к повышению в центральной нервной системе (ЦНС) концентрации ацетилхолина — нейромедиатора, участвующего в процессах памяти и обучения; второй группы ЛС — с ингибированием ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего NMDA, который играет ключевую роль в синаптической пластичности, а следовательно, в процессах памяти и обучения [2–7].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применение противодементных ЛС может способствовать временному улучшению или стабилизации нарушений памяти и других когнитивных функций, регрессу поведенческих нарушений, снижению зависимости пациента от окружающих⁷. В то же время прием этих препаратов может приводить к развитию различных нежелательных реакций (НР). Так, на фоне стимуляции холинорецепторов вследствие увеличения концентрации ацетилхолина наблюдаются сокращение и сужение зрачка (миоз), увеличение кривизны хрусталика, спазм аккомодации (следствием чего являются нарушение зрения и увеличение риска падений); снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия) и угнетение проведения импульсов по проводящей системе сердца; повышение тонуса бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчного и мочевого пузыря; снижение тонуса сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря; усиление секреции экзокринных желез и желез желудка; ажитация, спутанность сознания⁸ и др.

Блокада NMDA-рецепторов и, соответственно, нарушение обмена глутамата в ЦНС являются причиной нейротоксичности антагонистов NMDA-рецепторов, в частности образования таких специфических повреждений мозга, как лезии Олни (Olney's lesions). Среди других возможных НР препаратов этой группы — головокружение, чувство усталости, галлюцинации, сонливость, спутанность сознания⁹ [8, 9].

Цель работы — анализ информации о безопасности ЛС из группы ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов, применяемых для лечения деменции.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, руководствах и методических рекомендациях по лечению деменции различных типов, матери-

алах баз данных НР, инструкциях по медицинскому применению ЛС.

ЧАСТОТА И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

В Кокрейновском систематическом обзоре эффективности и безопасности применения донепезила для лечения деменции при болезни Альцгеймера объем выборки составил 8257 человек (30 исследований, данные 28 из которых были использованы для систематического обзора) [10]. В большинстве исследований период наблюдения составил 6 и менее месяцев. Доза донепезила составляла 5 и 10 мг/сут. Преимущественно была проанализирована информация о применении донепезила в дозе 10 мг/сут при длительности курса 24–26 недель (3396 больных, 13 исследований, 11 из которых были многоцентровыми; средний возраст пациентов — 75 лет). Пациенты, получавшие терапию донепезилом, имели больший риск развития НР по сравнению с группой плацебо (72 и 65 % соответственно, отношение шансов (ОШ) 1,59, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,31–1,95; 2500 больных, 10 исследований), а также больший риск досрочного выбывания из исследования по сравнению с группой плацебо (24 и 20 % соответственно, ОШ 1,25, 95 % ДИ 1,05–1,50; 2846 больных, 12 исследований) [10].

В Кокрейновском систематическом обзоре эффективности и безопасности применения галантамина для лечения болезни Альцгеймера и деменции с умеренными когнитивными нарушениями (11 исследований в параллельных группах; длительность терапии от 12 недель до 2 лет, чаще всего 26 недель; количество пациентов в каждом исследовании от 95 до 1062) было показано, что галантамин хорошо переносился пациентами, однако довольно часто на фоне его применения отмечались НР со стороны желудочно-кишечного тракта. Например, ОШ возникновения тошноты варьировало от 2,9 (95 % ДИ 1,7–5,3) при применении галантамина в дозе 16 мг/сут до 4,6 (95 % ДИ 3,0–7,0) при его использовании в дозе 32 мг/сут [11]. В ряде исследований, включенных в анализ, отмечалось увеличение числа НР в группе пациентов, получавших галантамин, как минимум на 5 %. Наблюдались следующие НР: тремор, анорексия, рвота, тошнота, боль в животе, потеря массы тела, головная боль,

⁷ Там же.

⁸ Аляутдин РН, ред. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

⁹ Ebixa®. Memantine Hydrochloride Tablets 10 mg. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist. Product monograph. <https://www.lundbeck.com/upload/ca/en/files/pdf/pm/Ebixa.pdf>

Ebixa. Annex I. Summary of product characteristics. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132979/anx_132979_en.pdf

диарея, агитация. При применении галантамина в дозе 8 мг/сут частота развития перечисленных НР не была статистически значимо выше плацебо. С приемом препарата в дозе 16 мг/сут были статистически значимо ассоциированы тошнота, рвота, диарея; в дозе 24 мг/сут — тошнота, рвота, головокружение, потеря массы тела, тремор и головная боль; в дозе 32 мг/сут — тошнота, рвота, головокружение, потеря массы тела, анорексия, боль в животе, тремор и головная боль [11].

В Кокрейновском систематическом обзоре эффективности и безопасности применения ривастигмина, в который вошло 13 исследований длительностью 12–52 недель (объем выборки 73450 пациентов), было показано, что вероятность досрочного выбытия из исследования вне зависимости от причины или развития НР у пациентов, получающих терапию ривастигином, была в 2 раза выше по сравнению с группой плацебо: ОШ 2,01, 95 % ДИ 1,1–2,37, $n = 3569$ и ОШ 2,16, 95 % ДИ 1,82–2,57, $n = 3587$ соответственно [12].

Экспертами Кокрейновского сотрудничества также был проведен анализ эффективности и безопасности применения ингибиторов холинэстеразы, объединивший результаты 13 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах [13]. Общая выборка составила 7298 пациентов (2228 больных, принимавших донепезил, 2267 — галантамин, 2803 — ривастигмин). Метаанализ 12 исследований показал, что количество пациентов, у которых наблюдалась по меньшей мере одна НР, было достоверно больше в группе получавших ингибитор холинэстеразы, чем в группе плацебо (72 и 57 % соответственно). При этом ОШ было наибольшим в группе галантамина, а наименьшим — в группе донепезила [13].

В двух обзорах безопасности мемантина, выполненных специалистами Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА)¹⁰ и Кокрейновского сотрудничества [14], показано, что мемантин имел удовлетворительный профиль безопасности при его применении как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими ЛС для лечения деменции¹¹ [14, 15].

В обзор ЕМА вошли данные 9 плацебо-контролируемых исследований, в которых изучались эффекты применения мемантина в виде монотерапии и в комбинации с ингибиторами холинэстеразы. В общей сложности были проанализированы данные 3379 пациентов, 1784 из них получали мемантин (средняя длительность лечения — 154 дня).

Общая частота развития НР (преимущественно умеренной степени выраженности), потребовавших медицинского вмешательства, составила около 70 % для пациентов как группы мемантина, так и группы плацебо. Частота развития серьезных НР была даже ниже в группе мемантина по сравнению с группой плацебо (12,7 и 13,8 % соответственно), хотя эти различия были статистически незначимы. Большинство серьезных НР в обеих группах не имело высокого уровня значимости причинно-следственной связи. Летальные исходы от сердечно-сосудистой или респираторной патологии были зарегистрированы у 48 пациентов на фоне терапии мемантином и у 45 — в группе плацебо и, по мнению авторов обзора, не были связаны с исследуемым препаратом¹².

Результаты Кокрейновского обзора безопасности и переносимости мемантина [14] основывались на данных 9 клинических исследований III фазы, которые были рассмотрены в обзоре ЕМА¹³. В Кокрейновский обзор, кроме того, были включены данные трех исследований II фазы на параллельных группах у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией [14]. В общей сложности в исследовании было вовлечено 3593 пациентов. На основании результатов анализа авторами обзора был сделан вывод о том, что мемантин удовлетворительно переносится и имеет относительно невысокую частоту развития НР, в частности, меньший риск развития агитации по сравнению с плацебо: 134 случая у 1739 пациентов (7,7 %) и 175 случаев у 1873 пациентов (9,3 %) соответственно (ОШ 0,78; 95 % ДИ 0,61–0,99; уровень значимости $p = 0,04$).

Данный эффект был чуть выше в группе пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и тяжелой степени: 58 случаев у 506 пациентов (12 %) и 88 случаев у 499 пациентов (18 %) соответственно (ОШ 0,6; 95 % ДИ 0,42–0,86; $p = 0,005$). Однако было отмечено, что данные о влиянии мемантина на уровень агитации, которая уже имела место у пациентов на момент начала приема мемантина, отсутствуют [14].

В другом Кокрейновском обзоре (44 исследования, около 10 000 испытуемых) [16], было показано, что у пациентов, принимавших мемантин, реже развивалась агитация: отношение рисков (ОР) 0,81 (95 % ДИ 0,66–0,99; на 25 пациентов меньше на каждые 1000 больных (95 % ДИ 1–44)). Также представлены данные об ограниченной клинической пользе мемантина для лечения агитации, полученные на основании результатов трех дополнительных исследований. Например, по результатам

¹⁰ Ebixa, INN-Memantine. Scientific Discussion. EMEA; 2004. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/ebixa-epar-scientific-discussion_en.pdf

¹¹ Там же.

¹² Там же.

¹³ Там же.

опросника Коген-Мансфилд для оценки возбуждения (Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI) клиническая польза применения мемантина — 0,50 баллов по CMAI, 95 % ДИ 3,71–4,71 [16].

В международной базе данных о НР ВОЗ VigiBase, насчитывающей более 20 млн спонтан-

ных сообщений, зарегистрирован целый ряд случаев развития осложнений при фармакотерапии противодementными ЛС. Наиболее часто встречающиеся НР приведены в таблице 1.

Так, наиболее часто при применении мемантина отмечались спутанность сознания (925 сообщений),

Таблица 1. Нежелательные реакции противодementных лекарственных средств, зарегистрированные в базе данных ВОЗ VigiBase (по состоянию на 10.07.2019)¹⁴

Table 1. Adverse drug reactions associated with the use of antideementia drugs, registered in VigiBase database (according to 10.07.2019)¹⁴

Нежелательная реакция	Количество сообщений о нежелательных реакциях			
	Мемантин (1984–2019 гг.)	Галантамин (1976–2019 гг.)	Ривастигмин (1998–2019 гг.)	Донепезил (1997–2019 гг.)
Головокружение	778	237	711	889
Сонливость	531	100	268	336
Судороги	296	126	267	482
Головная боль	291	148	308	495
Когнитивные нарушения	42	24	101	98
Спутанность сознания	925	165	768	575
Ажитация	409	123	359	451
Астения	307	79	296	293
Агрессия	248	79	280	322
Галлюцинации	230	85	475	373
Тошнота	243	383	1147	1411
Боль в животе	45	63	187	236
Гипотензия	99	58	185	167
Гипертензия	97	45	205	106
Инфекции мочевыводящих путей	131	31	163	69
Дисфагия	59	44	116	72
Рвота	196	364	1135	1234
Диарея	198	195	571	981
Синкопе	133	152	384	546
Констипация	237	17	71	86
Бессонница	178	56	189	492
Падение	398	157	611	330
Депрессия	112	38	186	183
Дерматит	5	4	45	22
Делирий	86	45	134	133
Эритема	25	7	409	30
Отек	19	8	31	29
Кожный зуд	74	42	761	154
Смерть	140	129	673	214
Снижение массы тела	—	98	—	—
Всего сообщений	8816	4556	14703	14721

Примечание. «—» — нежелательная реакция не зарегистрирована.

Note. «—» — adverse drug reaction is not registered.

¹⁴ VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/>

головокружение (778 сообщений) и сонливость (531 сообщение). Прием донепезила, ривастигмина и галантамина чаще всего был ассоциирован с развитием тошноты и рвоты (1411, 1147, 383 сообщения соответственно), головокружения (889, 711, 237 сообщений соответственно) и ажитации (451, 359, 123 сообщения соответственно). Наиболее вероятно, что данные НР относятся к типу А (зависимые от дозы), и их возникновение связано с механизмом действия ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов. Полученные данные сопоставимы с результатами более ранних работ других исследователей — J.W. Olney с соавт. (1989 г.), R.J. Nargreaves с соавт. (1994 г.) [8, 9].

Анализ информации двух национальных баз фармаконадзора, Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) и Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database (CVARD), позволил выявить соответственно 9877 и 2247 сообщений о НР, ассоциированных с при-

емом ингибиторов холинэстеразы, которые применяли для лечения деменции [17]. Обнаружена большая частота сообщений о летальных исходах на фоне терапии ривастигмином в сравнении с другими препаратами этой группы в обеих базах данных: FAERS (ОШ 3,42; 95 % ДИ 2,94–3,98; $p < 0,0001$) и CVARD (ОШ 3,67; 95 % ДИ 1,92–7,00; $p = 0,001$). Результаты анализа представлены в таблицах 2 и 3 [17]. Таким образом, необходимо принимать во внимание повышение риска летального исхода на фоне применения ривастигмина для лечения деменции.

В обзоре безопасности и переносимости мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы, подготовленном R.W. Jones (2010 г.) [15], на основании анализа инструкций по медицинскому применению были систематизированы данные об очень частых ($>10\%$) и частых (1–10 %) НР при применении данных ЛС для лечения деменции (табл. 4).

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции ингибиторов холинэстеразы, зарегистрированные в базе данных Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (адаптировано из [17])

Table 2. The most common adverse drug reactions associated with the use of cholinesterase inhibitors, registered in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (adapted from [17])

Нежелательная реакция	Количество сообщений о нежелательных реакциях на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ	ОШР (95 % доверительный интервал)	Уровень значимости p	Количество сообщений о нежелательных реакциях на класс ИХЭ	Частота нежелательных реакций на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ (%)	Частота нежелательных реакций на класс ИХЭ (%)
Ривастигмин (общее количество сообщений — 5918)						
Смерть	995	3,42 (2,94–3,98)	$<0,0001$	1216	16,81	12,31
Рвота	472	н/д	н/д	690	7,98	6,99
Падение	417	1,28 (1,08–1,52)	0,0038	638	7,05	6,46
Тошнота	374	н/д	н/д	557	6,32	5,64
Спутанность сознания	361	н/д	н/д	475	6,10	4,81
Головокружение	256	н/д	н/д	381	4,33	3,86
Пневмония	253	1,43 (1,15–1,78)	0,0016	373	4,28	3,78
Диарея	245	н/д	н/д	375	4,14	3,80
Галлюцинации	224	н/д	н/д	305	3,79	3,09
Чувство недомогания	219	н/д	н/д	304	3,70	3,08
Синкопе	175	0,69 (0,55–0,85)	0,0007	н/д	н/д	н/д
Потеря сознания	128	0,71 (0,55–0,91)	0,0071	н/д	н/д	н/д
Судороги	106	0,52 (0,40–0,67)	$<0,0001$	н/д	н/д	н/д

Продолжение таблицы 2

Нежелательная реакция	Количество сообщений о нежелательных реакциях на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ	ОШР (95 % доверительный интервал)	Уровень значимости p	Количество сообщений о нежелательных реакциях на класс ИХЭ	Частота нежелательных реакций на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ (%)	Частота нежелательных реакций на класс ИХЭ (%)
Рабдомиолиз	11	0,07 (0,04–0,13)	<0,0001	н/д	н/д	н/д
Донепезил (общее количество сообщений — 2221)						
Смерть	95	0,26 (0,21–0,32)	<0,0001	1216	4,28	12,31
Брадикардия	178	н/д	н/д	338	8,01	3,42
Падение	139	0,96 (0,79–1,16)	0,6616	638	6,26	6,46
Пневмония	70	0,79 (0,61–1,03)	0,0800	н/д	н/д	н/д
Рвота	122	н/д	н/д	690	5,49	6,99
Синкопе	118	1,87 (1,49–2,34)	<0,0001	343	5,31	3,47
Потеря сознания	59	1,08 (0,80–1,45)	0,6185	н/д	н/д	н/д
Судороги	99	2,49 (1,91–3,23)	<0,0001	240	4,46	2,43
Тошнота	99	н/д	н/д	557	4,46	5,64
Удлинение интервала QT	94	н/д	н/д	130	4,23	1,32
Рабдомиолиз	94	н/д	н/д	114	4,23	1,15
Галантамин (общее количество сообщений — 1738)						
Смерть	126	0,51 (0,42–0,61)	<0,0001	1216	7,25	12,31
Рвота	96	н/д	н/д	690	5,52	6,99
Тошнота	84	н/д	н/д	557	4,83	5,64
Падение	82	0,68 (0,53–0,86)	0,0012	638	4,72	6,46
Снижение аппетита	64	н/д	н/д	304	3,68	3,8
Потеря сознания	61	1,55 (1,15–2,08)	0,0036	248	3,51	2,51
Головокружение	59	н/д	н/д	381	3,39	3,86
Брадикардия	57	н/д	н/д	338	3,28	3,42
Спутанность сознания	56	н/д	н/д	475	3,22	4,81
Пневмония	50	0,72 (0,53–0,97)	0,0309	н/д	н/д	н/д
Синкопе	50	0,79 (0,59–1,08)	0,1358	н/д	н/д	н/д
Судороги	35	0,80 (0,55–1,14)	0,2156	н/д	н/д	н/д
Рабдомиолиз	9	0,40 (0,20–0,79)	0,0082	н/д	н/д	н/д

Примечание. н/д — нет данных; ОШР — отношение шансов репортирования; ИХЭ — ингибиторы холинэстеразы.
Note. н/д — no data; ОШР — reporting odds ratio; ИХЭ — cholinesterase inhibitors.

Таблица 3. Сообщения о летальных исходах на фоне применения препаратов из группы ингибиторов холинэстеразы, которые зарегистрированы в базе данных нежелательных реакций Canada Vigilance Adverse Reaction database (адаптировано из [17])

Table 3. The reports of deaths associated with the use of cholinesterase inhibitors, registered in the Canada Vigilance Adverse Reaction database (adapted from [17])

Название лекарственного средства	Количество сообщений	ОШР смерть (95 % доверительный интервал)	Уровень значимости <i>p</i>
Ривастигмин	64	3,67 (1,92–7,00)	0,0001
Донепезил	6	0,23 (0,10–0,54)	0,0006
Галантамин	5	0,57 (0,23–1,43)	0,2317

Примечание. ОШР — отношение шансов репортирования.

Note. ОШР — reporting odds ratio.

Таблица 4. Частота возникновения нежелательных реакций при применении противодементных лекарственных средств (адаптировано из [15])

Table 4. The frequency of adverse drug reactions associated with the use of anti-dementia drugs (adapted from [15])

Лекарственное средство	Нежелательная реакция
Очень частые нежелательные реакции (>10 %)	
Мемантин	Нет данных
Донепезил	Диарея, головная боль, тошнота
Галантамин	Тошнота, рвота
Ривастигмин	Диарея, головокружение, анорексия, тошнота, рвота
Частые нежелательные реакции (1–10 %)	
Мемантин	Констипация, головокружение, головная боль, гипертензия, сонливость
Донепезил	Дискомфорт в животе, агрессивное поведение, агитация, анорексия, простуда, головокружение, усталость, галлюцинации, бессонница, мышечные судороги, боль, кожный зуд, сыпь, синкопе, недержание мочи, рвота
Галантамин	Боль в животе, анорексия, астения, спутанность сознания, депрессия (очень редко с суицидальными мыслями), диарея, головокружение, диспепсия, падение, ощущение усталости, жар, головная боль, гипертензия, травма, бессонница, чувство недомогания, ринит, сонливость, синкопе, тремор, инфекции мочевыводящего тракта, увеличение массы тела
Ривастигмин	Боль в животе, диспепсия, агитация, спутанность сознания, усталость и астения, головная боль, чувство недомогания, сонливость, повышенная потливость, тремор, снижение массы тела

В ретроспективное исследование типа случай-контроль, проведенное E.Y. Lim с соавт. (2018 г.) [18], были включены данные 77 пациентов с деменцией в возрасте 85 лет и старше (средний возраст $87,34 \pm 2,49$ года), которые принимали противодементные ЛС, проходили нейрокогнитивное тестирование по меньшей мере однократно и впоследствии находились под наблюдением врача (средний период наблюдения составил $22,00 \pm 4,50$ мес). Для группы контроля были выбраны пациенты моложе 85 лет (средний возраст $74,62 \pm 3,47$ года) с аналогичными критериями включения (78 человек, средний период наблюдения — $21,12 \pm 5,16$ мес). Нежелательные реакции были отмечены у 26 больных (33,3 %) группы контроля (тошнота/рвота — 18 %, кожная сыпь — 9 %, диарея — 2,6 %, анорексия — 2,6 %, головокружение — 1,3 %, нарушения сна — 1,3 %, спутанность сознания — 1,3 %) и у 26 пациентов

(33,8 %) из основной группы (тошнота/рвота — 15,5 %, кожная сыпь — 12,9 %, головокружения — 7,9 %, анорексия — 2,6 %, нарушения сна — 2,6 %, спутанность сознания — 2,6 %, диарея — 1,3 %; $p = 0,095$). Прекратил прием ЛС вследствие развития НР 21 пациент (26,9 %) в возрасте моложе 85 лет и 13 пациентов (16,9 %) в возрасте ≥ 85 лет ($p = 0,131$). При этом не было выявлено статистически значимых различий между группами в результатах проведения тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и по шкале инструментальной активности пациентов в повседневной жизни (Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL scale) [18].

Применение ЛС из группы ингибиторов холинэстеразы и неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина пациентов пожилого и

старческого возраста может приводить к падениям, ухудшению функционального статуса, усугублению существующих и развитию других гериатрических синдромов [19–22]. Ухудшение состояния может потребовать обсуждения с пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними, необходимости отмены препаратов, а также потенциальных возможностей для оптимизации схемы лечения (например, снижения дозы ЛС).

В связи с возможными рисками применения некоторых противодementных ЛС сотрудниками канадской инициативы по разработке алгоритмов депрескрайбинга (deprescribing.org) и учеными Сиднейского университета были подготовлены рекомендации по депрескрайбину противодementных препаратов (научно обоснованной практике отмены ЛС, его замены или постепенного снижения дозы), призванные повысить безопасность пациентов, принимающих данные ЛС¹⁵. По мнению исследователей, пациенты, которые используют противодementные ЛС более 12 месяцев или вне показаний, утвержденных официальной инструкцией по медицинскому применению, могут прекратить их прием с минимальными клинически значимыми негативными последствиями. Несмотря на то, что прекращение приема ингибиторов холинэстеразы и/или мемантина может привести к ухудшению когнитивных функций у определенных групп пациентов, доступные для анализа научные данные о клинически значимых конечных точках (качество жизни, сохранение функций) позволяют предположить, что прекращение приема препаратов не может существенно повлиять на результаты. Отмечается также, что как назначение, так и депрескрайбинг противодementных препаратов имеют множество нюансов, требующих дальнейшего изучения и уточнения возможностей оптимизации фармакотерапии¹⁶.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение донепезила, ривастигмина, галантамина и/или мемантина для лечения деменции и болезни Альцгеймера, несмотря на удовлетворительную переносимость, связано с определенными рисками развития НР, в том числе серьезных и с летальным исходом. Однако, учитывая тяжесть состояния пациентов с деменцией и высокую вероятность прогрессирования заболевания, польза от применения данных препаратов продолжает превышать возможный риск.

Рассмотренные в данной работе НР при применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина

описаны в разделе «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению препаратов¹⁷. Кроме того, поскольку осложнения фармакотерапии могут быть вызваны передозировкой противодementных ЛС, соответствующие сведения представлены в разделе инструкций по медицинскому применению «Передозировка» (например, сведения об ажитации при применении мемантина или удлинении интервала QT на фоне приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы).

В случае развития НР при использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или антагонистов NMDA-рецепторов следует оценить тяжесть реакции и по возможности прекратить прием данных ЛС или уменьшить их дозу. При развитии серьезных осложнений может потребоваться назначение симптоматической терапии, а при передозировке — проведение стандартных лечебных мероприятий: промывания желудка, назначения активированного угля, применения форсированного диуреза и др. В случае остановки сердечной и дыхательной деятельности следует немедленно начать реанимационные мероприятия и по возможности перевести пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Специфического антидота для мемантина нет. Для препаратов группы ингибиторов холинэстеразы антидотом является атропин.

Представленная в статье информация о безопасности препаратов групп ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов имеет важное практическое значение для специалистов здравоохранения, в том числе в области фармаконадзора, так как позволяет более точно оценить возможные риски, связанные с применением препаратов этих групп. Кроме того, эта информация может быть использована для разработки отечественных протоколов по депрескрайбину ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов у лиц пожилого и старческого возраста. Научно обоснованная оптимизация и индивидуализация схем фармакотерапии позволит снизить возможные риски развития НР у пациентов этих категорий.

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.

¹⁵ Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine. <https://cdpc.sydney.edu.au/research/medication-management/deprescribing-guidelines/>

¹⁶ Там же.

¹⁷ Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):111–28.
2. Crow TJ, Grove-White IG. An analysis of the learning deficit following hyoscine administration to man. *Br J Pharmacol.* 1973;49(2):322–7. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1973.tb08379.x>
3. Ridley RM, Murray TK, Johnson JA, Baker HF. Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs. *Brain Res.* 1986;376(1):108–16. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90904-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90904-2)
4. Easton A, Ridley RM, Baker HF, Gaffan D. Unilateral lesions of the cholinergic basal forebrain and fornix in one hemisphere and inferior temporal cortex in the opposite hemisphere produce severe learning impairments in rhesus monkeys. *Cereb Cortex.* 2002;12(7):729–36. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.7.729>
5. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev.* 1999;51(1):7–61.
6. Liu Y, Zhang J. Recent development in NMDA receptors. *Chin Med J.* 2000;113(10):948–56.
7. Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):39–47. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.011>
8. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science.* 1989;244(4910):1360–2. <https://doi.org/10.1126/science.2660263>
9. Hargreaves RJ, Hill RG, Iversen LL. Neuroprotective NMDA antagonists: the controversy over their potential for adverse effects on cortical neuronal morphology. *Acta Neurochir Suppl.* 1994;60:15–9.
10. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(6):CD001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
11. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub3>
12. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD001191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>
13. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
14. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>
15. Jones RW. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(6):547–53. <https://doi.org/10.1002/gps.2384>
16. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(3):CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
17. Ali TB, Schleret TR, Reilly BM, Chen WY, Abagyan R. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance databases of the United-States and Canada. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144337>
18. Lim EY, Yang DW, Kim JS, Cho AH. Safety and efficacy of anti-dementia agents in the extremely elderly patients with dementia. *J Korean Med Sci.* 2018;33(19):e133. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e133>
19. Stella F, Radanovic M, Canineu PR, de Paula VJR, Forlenza OV. Anti-dementia medications: current prescriptions in clinical practice and new agents in progress. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(4):151–65. <https://doi.org/10.1177/2042098615592116>
20. Park YH. Oldest old patients should be recruited more in clinical trials of dementia. *J Korean Med Sci.* 2018;33(19):e146. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e146>
21. Hernández MH, Mestres C, Modamio P, Junyent J, Costa-Tutusaus L, Lastra CF, Mariño EL. Adverse drug events in patients with dementia and neuropsychiatric/behavioral, and psychological symptoms, a one-year prospective study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(6):934. <https://doi.org/10.3390/ijerph16060934>
22. Cui CC, Sun Y, Wang XY, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: a network meta-analysis. *Medicine.* 2019;98(27):e16091. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016091>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук. *Anton P. Pereverzev*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Ткачева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga N. Tkacheva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, профессор. *Yulia V. Kotovskaya*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Статья поступила 26.07.2019

После доработки 01.10.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 26 July 2019

Revised 1 October 2019

Accepted for publication 29 November 2019

Обоснование безопасности гомеопатических лекарственных средств в регистрационном досье

*Р. Д. Сюбаев, Г. Н. Енгальчева, Д. В. Горячев

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

Резюме. Регуляторные подходы к оценке безопасности гомеопатических препаратов в Российской Федерации и за рубежом формируются в соответствии с нормативно-правовыми актами, национальными и международными правилами и методическими рекомендациями. Для обоснования безопасности гомеопатических лекарственных препаратов особое значение имеет использование данных научной литературы. Цель работы: анализ требований и порядка представления в регистрационном досье обоснования безопасности гомеопатических лекарственных средств на основании данных научной литературы в соответствии с документами Евразийского экономического союза и Европейского союза. В соответствии с существующими в Российской Федерации и за рубежом регуляторными подходами при регистрации гомеопатических препаратов, имеющих подтвержденный многолетний опыт применения, а также по упрощенному досье без показаний к применению, их безопасность может быть подтверждена данными научной литературы об использовании в гомеопатии и обоснованием выбора дозировок гомеопатических субстанций. При этом не требуется предоставления результатов собственных доклинических или клинических исследований препарата. Такой подход отражает специфические особенности группы гомеопатических лекарственных средств. Показано, что объективным критерием безопасности гомеопатических лекарственных средств является оценка дозы действующих веществ с учетом первого безопасного разведения гомеопатических субстанций. Формальное обоснование безопасности с использованием данных о регистрации аналогичных препаратов или косвенных сведений о применении данных фармацевтических субстанций в гомеопатии допускается, однако может оказаться недостаточным. Полнота и документированность данных научной литературы являются основными критериями корректности обоснования безопасности гомеопатических лекарственных средств.

Ключевые слова: гомеопатические лекарственные средства; обоснование безопасности; данные научной литературы; первое безопасное разведение

Для цитирования: Сюбаев РД, Енгальчева ГН, Горячев ДВ. Обоснование безопасности гомеопатических лекарственных средств в регистрационном досье. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):200–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-200-215>

***Контактное лицо:** Сюбаев Рашид Даутович; Subaev@expmed.ru

Justification of Safety of Homeopathic Medicines in a Registration Dossier

*R. D. Subaev, G. N. Engalicheva, D. V. Goryachev

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

Abstract. Regulatory approaches to assessing the safety of homeopathic medicines in the Russian Federation and abroad are formed in accordance with regulatory acts, national and international rules and guidelines. Scientific literature is particularly important for justification of safety of homeopathic medicines. The purpose of this study was to determine the requirements and procedure for presenting justification of homeopathic medicines safety in the registration dossier in accordance with the documents of the Eurasian Economic Union and the European Union. According to the current Russian and foreign regulatory approaches the safety may be justified by scientific literature data on homeopathic use and by substantiation of the dosage in the case of medicines that have long experience of safe use and those that are authorized under a simplified procedure based on a dossier with a product instruction that does not establish indications for use. In both cases, there is no need to provide the results of preclinical or clinical studies of the drug. This approach reflects specific features of homeopathic medicines. An objective criterion of the safety of homeopathic medicines is the assessment of the dosage of active substances, taking into account the «first safe dilution» of homeopathic substances. A formal safety justification using registration data for similar drugs or additional information on the

use of these pharmaceutical substances in homeopathy is also possible, but may be insufficient. The completeness and proper documentation of bibliographic data are the main criteria for an appropriate rationale for the safety of homeopathic products.

Key words: homeopathic medicines; safety justification; bibliographic data; first safe dilution

For citation: Subaev RD, Engalycheva GN, Goryachev DV. Justification of safety of homeopathic medicines in a registration dossier. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):200–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-200-215>

*Corresponding author: Rashid D. Subaev; Subaev@expmed.ru

В документах, регламентирующих процедуру регистрации лекарственных средств (ЛС) в России и за рубежом, предусмотрены различные требования к объему предоставляемой информации о качестве, эффективности и безопасности отдельных групп препаратов с учетом их специфических особенностей. В соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и правилами проведения экспертизы лекарственных средств (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 августа 2017 г. № 558н)¹ в Российской Федерации законодательно определена возможность регистрации гомеопатических лекарственных препаратов (ГомЛП) без представления в регистрационном досье результатов собственных исследований. По аналогии с регистрационными требованиями Европейского Союза² (ЕС), в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) используется подход³, допускающий косвенное подтверждение эффективности и безопасности ГомЛП. При этом документы ЕС и ЕАЭС конкретизируют регистрационную процедуру и требования к оформлению полного или упрощенного регистрационного досье на ГомЛП в формате общего технического документа (ОТД). В процессе регистрационной экспертизы в ЕС применяют критерии и методические рекомендации, детально разработанные Рабочей группой по гомеопатиче-

ским лекарственным средствам Ассоциации руководителей национальных регуляторных агентств ЕС (Homeopathic Medicinal Products Working Group of the Heads of Medicines Agencies, НМА/НМРПГ), которые представляют собой научно обоснованную систему доклинической оценки качества и безопасности ГомЛП⁴. Вместе с тем, в Российской Федерации и ЕАЭС отсутствует специализированная методическая база регистрационной экспертизы ГомЛП. В настоящее время на основе указанных рекомендаций в ЕАЭС разрабатываются документы, регламентирующие содержание и форму регистрационного досье на ГомЛП, в том числе проект «Рекомендаций по представлению полного и упрощенного регистрационного досье в формате общего технического документа на гомеопатические лекарственные средства, включая правила по подтверждению применения субстанций в гомеопатии, расчету первого безопасного разведения».

Принципиальное сходство регуляторных подходов к регистрации ГомЛП в Российской Федерации, ЕС и ЕАЭС обуславливает необходимость унификации критериев экспертизы и применения общей научно обоснованной методической базы для оценки безопасности ГомЛП.

Цель работы — анализ требований и порядка представления в регистрационном досье обоснования безопасности гомеопатических лекарственных

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 августа 2017 г. № 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов».

² Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (ред. от 14 июня 2018 г.) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁴ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

Points to consider on safety of homeopathic medicinal products from biological origin. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). April 2016.

Assessment report template first safe dilution. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010.

Structure of the list of first safe dilutions. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010.

Consolidated list of first safe dilutions (FSD) LIST 1-4. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). November 2018.

Consolidated list of stocks for which homeopathic use is justified. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2018.

средств на основании данных научной литературы в соответствии с документами ЕАЭС и ЕС.

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В Российской Федерации при регистрации ГомЛП так же, как и при регистрации аллопатических препаратов, проводится экспертиза их качества, эффективности и безопасности. Особенности регистрации ГомЛП обусловлены специфическими фармацевтическими и терапевтическими свойствами данной группы ЛС. Гомеопатический метод лечения является альтернативным по отношению к конвенциональной (аллопатической) фармакотерапии. Наиболее значимой особенностью ГомЛП является использование низких (гомеопатических) доз и концентраций действующих веществ. Технология изготовления ГомЛП предполагает применение гомеопатических разведений, соответствующих концентрациям материального (до $1:10^{24}$) и нематериального диапазона (ниже $1:10^{24}$). По этой причине безопасность ГомЛП оценивается опосредованно, как правило, по показателям качества субстанции и значению степени разведения, достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность препарата (первое безопасное разведение, ПБР).

В связи с этим для оценки безопасности ГомЛП особое значение имеют подтверждение применения субстанции в гомеопатии и определение ПБР гомеопатической субстанции.

Анализ данных научных публикаций свидетельствует о том, что в настоящее время существует дефицит доказательной базы эффективности и безопасности ГомЛП, и это вызывает научные и общественные дискуссии как в России, так и за рубежом. Показательным в этом отношении является постановление Научного консультативного совета европейских академий наук (European Academies Science Advisory Council, EASAC), опубликованное в 2017 г., в котором подчеркивается необходимость предъявления высоких требований к подтверждению эффективности и безопасности ГомЛП⁵. Публикации в специальной гомеопатической литературе содержат сведения о результатах новых исследований по выяснению механизма биологического действия ГомЛП, их клинического применения по различным показаниям, а также экономической эффективности [1–4]. Это указывает на развитие гомеопатии как самостоятельного направления современной медицины и на необходимость совершенствования регуляторных и методических подходов для адекватной оценки терапевтической эффективности и безопасности ГомЛП.

Приемлемость обоснования эффективности и безопасности ГомЛП с помощью косвенных данных отчасти обусловлена незначительным риском токсического действия препаратов, содержащих заведомо безопасные гомеопатические разведения субстанций, а также умеренно выраженной или сравнимой с плацебо эффективностью, что нередко затрудняет или делает невозможной однозначную интерпретацию результатов клинических исследований [5–11].

Специфический характер технологии производства и особенности применения ГомЛП определяют принципиальное значение достоверности данных, подтверждающих их безопасность. Необходимо учитывать, что экспертная оценка безопасности ЛС имеет относительный характер, так как зависит от соотношения ожидаемой пользы и возможного риска. Баланс польза/риск, как правило, обеспечивается пропорциональностью этих характеристик. Так, высокому уровню ожидаемой пользы может соответствовать весьма высокий уровень допустимого риска. Подобный баланс свойственен, например, препаратам, применяемым по жизненным показаниям или для лечения онкологических заболеваний. Напротив, у препаратов, используемых в основном для вспомогательной терапии, как и у ГомЛП, фармакологическая активность не является критичным фактором, поэтому относительно невысокий уровень баланса польза/риск для таких препаратов предполагает недопустимость существенного риска. В связи с этим достоверность обоснования безопасности ГомЛП имеет первостепенное значение, особенно для препаратов, приготовленных с использованием высокоактивных или токсичных гомеопатических субстанций.

В соответствии с Правилами проведения экспертизы лекарственных средств (приказ Минздрава России от 24 августа 2017 г. № 558н) «экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения гомеопатических лекарственных препаратов для медицинского применения проводится с учетом отсутствия необходимости представления разработчиками лекарственных средств информации о проведенных фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях таких лекарственных препаратов. Эффективность и (или) безопасность гомеопатического лекарственного препарата могут быть подтверждены данными по применению гомеопатического лекарственного препарата того же состава либо обзором научных данных об эффективности и безопасности фармацевтических субстанций, входящих в состав гомеопатического лекарственного препарата, в том числе произведенных в соответствии

⁵ Homeopathic products and practices: assessing the evidence and ensuring consistency in regulating medical claims in the EU. EASAC; 2017. https://easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/EASAC_Homeopathy_statement_web_final.pdf

с требованиями фармакопеи страны производителя такого лекарственного препарата».

Аналогичный подход предусмотрен Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее — Правила ЕАЭС), утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии⁶ в отношении ГомЛП, имеющих многолетний опыт применения и включенных в гомеопатические фармакопеи. Для таких ГомЛП предоставляется обзор данных научной литературы об их эффективности и безопасности в заявляемой области применения (раздел 14.3 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС).

Правилами ЕАЭС предусматривается также возможность регистрации ГомЛП с предоставлением упрощенного досье для препаратов, которые выводятся на рынок без закрепленных в инструкции показаний к применению и в лекарственной форме и дозе, не представляющих риска для пациента. При этом упрощенное регистрационное досье должно содержать данные литературы, которые обосновывают применение субстанции препарата в гомеопатии и подтверждают ее качество и безопасность (раздел 14.4 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС). В то же время к ГомЛП, выводимым на рынок с одобренными показаниями к применению или в лекарственной форме, которая может представлять риски, требующие баланса с желаемым терапевтическим эффектом (например, для инъекционных препаратов), упрощенная процедура не применяется.

Регистрация с предоставлением упрощенного досье предусматривает соблюдение определенных условий, обеспечивающих безопасность ГомЛП (раздел 14.4 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС):

- препарат предназначен для приема внутрь или наружного, местного, ингаляционного применения;

- на упаковке препарата, в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) или инструкции по медицинскому применению не приведено конкретное терапевтическое показание к применению;

- степень разведения является достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность препарата. В частности, ГомЛП считается безопасным, если содержит не более 1/10 000 частей гомеопатической субстанции (настойки матричной гомеопатической) или не более 1/100 минимальной терапевтической дозы рецептурного аллопатического ЛС.

При соблюдении указанных условий следует учитывать, что достаточная степень разведения, гарантирующая безопасность препарата, соответ-

ствует ПБР конкретной гомеопатической субстанции, то есть может быть выше 1/10 000. Критерий безопасности 1/100 минимальной терапевтической дозы применим к ЛС, которые не обладают генотоксическими, канцерогенными и тератогенными свойствами. Доказательства терапевтической эффективности для таких ГомЛП не требуется.

В Правилах ЕАЭС подчеркивается, что отсутствие любой информации необходимо обосновать. Например, следует обосновать, как может быть подтвержден допустимый уровень безопасности при отсутствии некоторых исследований (раздел 14.2 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС).

Таким образом, регистрация и экспертиза ГомЛП имеют следующие особенности.

1. Возможность обоснования безопасности на основании данных научной литературы для препаратов, имеющих многолетний опыт применения, или для препаратов без закрепленных в инструкции по медицинскому применению терапевтических показаний, проходящих процедуру регистрации с предоставлением упрощенного досье. В обоих случаях результаты собственных доклинических или клинических исследований ГомЛП не требуются. Обоснование безопасности включает:

- а) подтверждение применения препарата/субстанции в гомеопатии (монография в гомеопатической фармакопее, описание в Материя Медика, регистрация аналога, другие данные литературы);

- б) обоснование выбора дозировок гомеопатических субстанций (опыт применения в гомеопатии, определение ПБР).

2. Возможность косвенной оценки безопасности ГомЛП по ПБР гомеопатической субстанции позволяет оценивать безопасность однокомпонентных и комбинированных препаратов (в том числе новых комбинаций), содержащих гомеопатические субстанции с установленными токсикологическими характеристиками.

3. Гарантированная безопасность ГомЛП, содержащих разведения гомеопатических субстанций от D24 (C12) и выше, позволяет не проводить доклинические токсикологические исследования любых субстанций, в том числе не имеющих установленных токсикологических характеристик.

ДАННЫЕ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В РЕГИСТРАЦИОННОМ ДОСЬЕ НА ГОМЕОПАТИЧЕСКОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Обоснование безопасности и эффективности ГомЛП по данным научной литературы, как правило, используется для препаратов, имеющих многолетний опыт применения в гомеопатии

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (ред. от 14 июня 2018 г.) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

и включенных в гомеопатические фармакопеи. Особенностью регуляторного подхода ЕС и ЕАЭС является применение двух вариантов регистрации ГомЛП: регистрация без определенных показаний к медицинскому применению и регистрация по конкретным показаниям, указанным в инструкции. В первом случае формируется упрощенное регистрационное досье, содержащее подтверждение применения препарата в гомеопатии (ссылки на монографию в гомеопатической фармакопее, Материю Медику, научные публикации), которое одновременно является косвенным подтверждением его безопасности, и фактические данные, подтверждающие фармацевтическое качество препарата (модули 1, 2, 3 регистрационного досье в формате ОТД⁷). В упрощенном досье приводится обоснование безопасности препарата (в том числе обоснование качественного и количественного состава, используемых разведений субстанции, их дозировки, способа применения); при этом не требуется представлять результаты доклинических и клинических исследований эффективности (модули 4, 5). Во втором случае оформляется полное регистрационное досье, содержащее все модули (1–5), включающие оценку качества, результаты доклинических и клинических исследований безопасности и эффективности препарата. В обоих случаях приводится подробное обоснование безопасности препарата на основании данных научной литературы, которое заменяет экспериментальную и клиническую оценку эффективности и безопасности препаратов.

Возможность не предоставлять результаты собственных исследований при регистрации ГомЛП с использованием упрощенного досье и при регистрации препаратов, имеющих многолетний опыт применения, обуславливает жесткие экспертные требования к качеству предоставляемых данных научной литературы. Полнота и документированность сведений (ссылки на базы данных, публикации в научной литературе, отписки статей, подробные протоколы исследований и результаты исследований) являются основными критериями корректности представленного обоснования.

В соответствии с Правилами ЕАЭС⁸ обоснование безопасности ГомЛП в регистрационном досье включается в модуль 2 «Резюме общего технического документа» — в общее резюме по качеству (раздел 2.3), обзор доклинических данных (раздел 2.4), обзор клинических данных (раздел 2.5), резюме токсикологических данных в текстовом

формате (раздел 2.6.5) и резюме по клинической безопасности (раздел 2.7.4). Отчеты (при наличии) и копии документов могут быть размещены также в соответствующих разделах модуля 3 «Качество», модуля 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» и модуля 5 «Отчеты о клинических исследованиях». Копии использованных источников литературы представляются в разделах 2.7.5, 3.3, 4.3, 5.4.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВОГО БЕЗОПАСНОГО РАЗВЕДЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Основной токсикологической характеристикой гомеопатических субстанций является показатель ПБР, который используется для оценки безопасности ГомЛП. Оптимальным вариантом обоснования безопасности ГомЛП является определение ПБР по результатам полноценного изучения токсических свойств гомеопатической субстанции, поскольку в этом случае устанавливается максимально возможный диапазон безопасных концентраций (гомеопатических разведений) субстанции. Вместе с тем алгоритм определения ПБР предполагает возможность определения безопасного разведения и при отсутствии достаточных токсикологических данных, если их отсутствие компенсируется применением высоких гомеопатических разведений — от D24 (C12) и выше. Подробные методические рекомендации по оценке ПБР и подтверждению использования фармацевтических субстанций в гомеопатии с помощью данных научной литературы, как было указано выше, разработаны в Европейском союзе НМА/НМРВГ. Методика определения ПБР включает выбор соответствующего критерия безопасности препарата с учетом происхождения субстанции, наличия достаточных сведений о ее химическом составе и токсических свойствах (рис. 1).

Согласно алгоритму оценки ПБР (рис. 1) гомеопатическое разведение субстанции от D24 (C12) и выше обеспечивает практически абсолютную ее безопасность; для большинства субстанций разведение от D9 (соответствующее ТТС) и выше гарантирует отсутствие мутагенного действия (за исключением отдельных групп высокотоксичных веществ). Условно безопасными субстанциями являются пищевые вещества, малотоксичные субстанции в разведениях от D4 и выше, рецептурные аллопатические ЛС в разведениях, соответствующих 1/100 от их минимальных терапевтических доз.

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (ред. от 14 июня 2018 г.) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение № 4 «Требования к формату и расположению документов регистрационного досье лекарственного препарата в формате общего технического документа (ОТД)».

⁸ Там же.

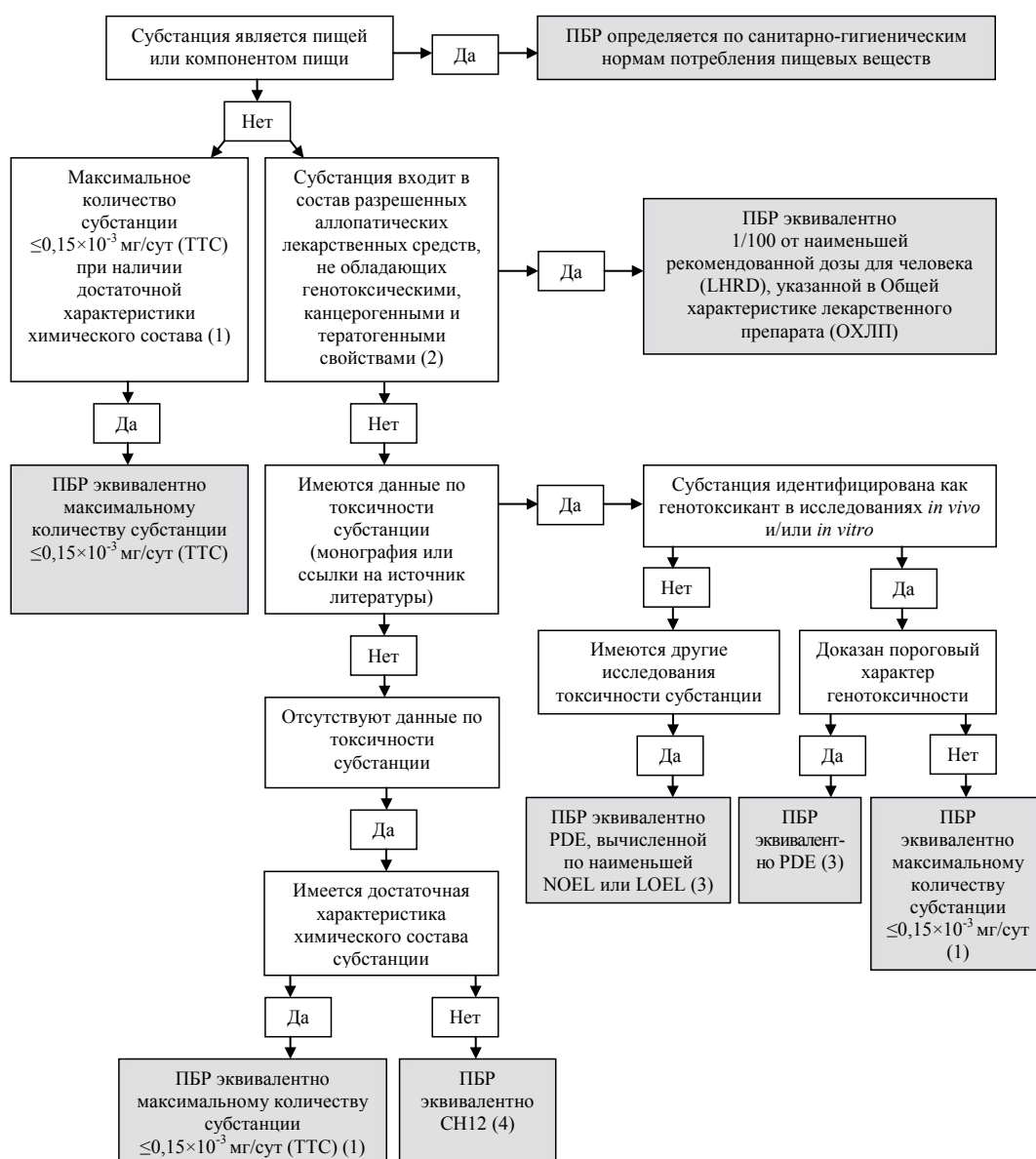


Рис. 1. Схема принятия решений по выбору критерия для определения первого безопасного разведения (ПБР)⁹. ТТС — порог токсикологического значения; LHRD — наименьшая рекомендуемая доза, применяемая у человека; NOEL — нетоксические дозы; LOEL — минимальные токсические дозы; PDE — допустимая суточная экспозиция.

(1) Исключая афлотоксины, нитрозо- и азокси-соединения, тяжелые металлы, полигалогенизированные дибензодиоксин, дибензофуран или бифенил, из растительных препаратов — все виды рода *Aristolochia*.

(2) Включая разрешенные и зарегистрированные лекарственные растительные препараты.

(3) PDE вычисляются по методу, описанному в ICH Q3C (R6)¹⁰.

(4) При наличии обоснования возможно использование более низкого разведения.

Серым цветом выделены принятые решения (критерии для расчета ПБР).

Fig. 1. Decision tree on the criteria for the establishment of a first safe dilution (FSD)⁹. TTC — threshold of toxicological concern; LHRD — lowest human recommended dose; NOEL — no observable effect level; LOEL — lowest observable effect level; PDE — permitted daily exposure.

(1) Excluding aflatoxins, nitroso- and azoxycompounds, heavy metals, polyhalogenated dibenzodioxin, dibenzofuran or biphenyl, from herbal drugs — all species of *Aristolochia* genus.

(2) Including authorized and registered herbal drugs.

(3) PDEs are calculated according to the method described by ICH Q3C (R6)¹⁰.

(4) If justified, a lower dilution is possible.

Decisions made are highlighted in gray (criteria for calculating FSD).

⁹ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

¹⁰ ICH harmonized guideline Q3C (R6) Impurities: guideline for residual solvents. October 2019. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf

Для определения ПБР используют токсикологические и другие параметры, характеризующие безопасный уровень длительного воздействия вещества на организм человека, такие как:

- допустимая суточная экспозиция (permitted daily exposure, PDE), рассчитываемая по результатам доклинических токсикологических исследований;
- порог токсикологического значения (threshold of toxicological concern, TTC) для потенциально генотоксических субстанций — 0,15 мкг/сут;
- 1/100 доля от наименьшей рекомендуемой дозы, применяемой у человека (lowest human recommended dose, LHRD) для аллопатических ЛС, не обладающих мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами.

Для веществ, употребляемых человеком в качестве компонентов пищи, показатели безопасности определяются по санитарно-гигиеническим нормам для пищевых веществ. ПБР субстанций, для которых отсутствуют достаточные сведения о химическом или фитохимическом составе и токсических свойствах, соответствует заведомо безопасному разведению — D24 (1:10²⁴) или C12 (1:100¹²).

Согласно рекомендациям НМА/НМРПГ¹¹, сведения об оценке ПБР гомеопатических фармацевтических субстанций представляются в регистрационном досье в виде отчета об оценке первого безопасного разведения. При необходимости представляются результаты токсикологических исследований, позволяющие определить PDE субстанции для человека на основании экстраполяции экспериментальных параметров безопасности, соответствующих уровню нетоксических доз (no observable effect level, NOEL) или минимальных токсических доз (lowest observable effect level, LOEL). PDE определяют по методике, описанной в руководстве ICH Q3C(R6)¹², исходя из значения экспериментально установленных уровней нетоксических доз (NOEL) или минимальных токсических доз (LOEL) при отсутствии NOEL, полученных в наиболее релевантных исследованиях на животных, по следующей формуле:

$$PDE = \frac{NOEL \times (\text{Масса тела}^*)}{F_1 \times (F_2 = 10) \times F_3 \times F_4 \times F_5}, \quad (1)$$

где PDE — допустимая ежедневная экспозиция субстанции (мг/сут), безопасная для человека; NOEL — максимальная нетоксическая доза (мг/кг) для экспериментального животного; * — условная масса тела человека — 50 кг; F₁...F₅ — факторы неопределенности (uncertainty factor, UF), модифицирующие значение PDE.

Системная экспозиция принимается за 100 % во всех вычислениях независимо от пути введения препарата. Используются следующие UF.

F₁ — фактор межвидовой экстраполяции:

F₁ = 5 для экстраполяции данных с крысы на человека;

F₁ = 12 для экстраполяции данных с мыши на человека;

F₁ = 2 для экстраполяции данных с собаки на человека;

F₁ = 2,5 для экстраполяции данных с кролика на человека;

F₁ = 3 для экстраполяции данных с обезьяны на человека;

F₁ = 10 для экстраполяции данных с других животных на человека.

F₂ — фактор варибельности индивидуумов:

F₂ = 10 учитывает индивидуальную варибельность человека и применяется в отношении всех субстанций.

F₃ — варибельный фактор, используемый для токсикологических исследований с краткосрочной экспозицией:

F₃ = 1 для исследований с продолжительностью не меньше половины жизненного цикла (1 год — для грызунов или кроликов; 7 лет — для кошек, собак или обезьян);

F₃ = 1 для исследований репродуктивной функции, в которых экспозиция покрывает весь период органогенеза;

F₃ = 2 для 6-месячного исследования на грызунах или 3,5-летнего исследования на негрызунах;

F₃ = 5 для 3-месячного исследования на грызунах или 2-летнего исследования на негрызунах;

F₃ = 10 для исследований меньшей продолжительности.

Для исследований, продолжительность которых оказывается между обозначенными временными интервалами, используют большее значение фактора. Например, для 9-месячного исследования на грызунах используют значение фактора, равное 2.

F₄ — фактор, который может применяться в случаях выявления опасных токсических свойств, таких как негенотоксическая канцерогенность, нейротоксичность, тератогенность.

Например, для исследований репродуктивной токсичности:

F₄ = 1 для фетотоксичности, связанной с материнской токсичностью;

F₄ = 5 для фетотоксичности без материнской токсичности;

F₄ = 5 для тератогенности с материнской токсичностью;

¹¹ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

¹² ICH harmonized guideline Q3C (R6) Impurities: guideline for residual solvents. October 2019.

$F_4 = 10$ для тератогенности без материнской токсичности.

F_5 — *вариабельный фактор, который может быть использован, когда не определен уровень NOEL.*

В тех случаях, когда имеется только LOEL, используют разные значения F_5 (максимальное — 10) в зависимости от характера токсического действия.

Для расчета ПБР по PDE (мг/сут), TTC (мг/сут) или LHRD/100 (мг/сут) условно принимается, что установленная безопасная доза гомеопатической субстанции содержится в 10 мл раствора или 10 г тритурации. При этом концентрация субстанции, выраженная в виде десятичного разведения по Ганеману $D = -\log PDE$, или $-\log TTC$, или $-\log(LHRD:100)$, используется как основной показатель в последующих вычислениях.

Для корректного преобразования ПБР субстанции (десятичного разведения по Ганеману) с учетом использованного метода гомеопатического разведения и дозировки субстанции в лекарственной форме используют конверсионные коэффициенты разведения ($K_{\text{разведения}}$) (табл. 1). Так, например, ПБР субстанции D12

(по Ганеману) для растворов и тритураций эквивалентно D12, C6, K6, LM1; для 1 % импрегнированных лекарственных форм эквивалентно D10, C5, K5, LM1; для 10 % импрегнированных лекарственных форм эквивалентно D11, C6, CK6, LM1.

ПБР гомеопатической субстанции из лекарственного растительного сырья (ЛРС) рассчитывают по условной концентрации в субстанции высушенного сырья (сырье/субстанция), которую определяют с помощью конверсионных коэффициентов метода ($K_{\text{метода}}$). Значение $K_{\text{метода}}$ зависит от использованного метода получения субстанции — настойки гомеопатической матричной (НГМ) или ее разведения D1 и влажности свежего сырья (табл. 2). Так, например, при получении гомеопатической субстанции по методу 4 из высушенного сырья для субстанции, представляющей собой НГМ, $K_{\text{метода}}$ равен 1/10 (10 %), для субстанции в форме разведения D1 — 1/100 (1 %); по методу 4d для НГМ $K_{\text{метода}}$ равен 1/20 (5 %), для D1 — 1/200 (0,5 %). При получении субстанции по методу 1 из выжатого сока (при влажности

Таблица 1. Расчет первого безопасного разведения и конверсионного коэффициента разведения с учетом лекарственной формы и метода разведения¹³

Table 1. Calculation of the first safe dilution and the conversion factor for dilution taking into account the pharmaceutical form and the type of dilution¹³

Первое безопасное разведение (nD)	Конверсионный коэффициент разведения для тритурации или раствора			Конверсионный коэффициент разведения для 1 % импрегнированных лекарственных форм			Конверсионный коэффициент разведения для лекарственных форм, содержащих ≤10 % разведения или тритурации		
	xD	xC/K	xLM	xD	xC/K	xLM	xD	xC/K	xLM
n = четное	x = n	x = n/2	x = (n - 6)/5*	x = n - 2	x = (n - 2)/2	x = (n - 8)/5*	x = n - 1	x = n/2	x = (n - 7)/5*
n = нечетное	x = n	x = (n+1)/2	x = (n - 6)/5*	x = n - 2	x = (n - 1)/2	x = (n - 8)/5*	x = n - 1	x = (n - 1)/2	x = (n - 7)/5*
В случае применения критерия TTC, n = 9	Применимо для: - пероральных препаратов — жидких лекарственных форм; - пероральных препаратов — твердых лекарственных форм (тритурации)			Применимо для: - импрегнированных пероральных препаратов и твердых лекарственных форм			Применимо для: - наружных и трансдермальных препаратов; - ушных препаратов; - глазных препаратов; - вагинальных препаратов; - ректальных препаратов		

Примечание. D — десятичное разведение по Ганеману (1:10ⁿ); C — сотенное разведение по Ганеману (1:100ⁿ); K — разведение по Корсакову (1:100ⁿ); LM — LM-разведение (1:50 000ⁿ); TTC — порог токсикологического значения; n = -log (концентрации PDE, LHRD/100, TTC в 10 мл раствора или 10 г тритурации); PDE — допустимая суточная экспозиция; LHRD — наименьшая рекомендуемая доза, применяемая у человека.

* Округленное до большего целого числа.

Note. D — decimal Hahnemannian dilution (1:10ⁿ); C — centesimal Hahnemannian dilution (1:100ⁿ); K — Korsakovian dilution (1:100ⁿ); LM — LM dilution (1:50 000ⁿ); TTC — threshold of toxicological concern; n = -log (concentration of PDE, LHRD/100, TTC in 10 ml of oral solution or in 10 g of trituration); PDE — permitted daily exposure; LHRD — lowest human recommended dose.

* Round up to the higher whole number.

¹³ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

Таблица 2. Расчет конверсионного коэффициента метода для различных методов получения гомеопатической субстанции из лекарственного растительного сырья¹⁴

Table 2. Calculation of conversion factor for different manufacturing methods of obtaining homeopathic substance from medicinal plant materials¹⁴

Метод получения	Содержание высушенного лекарственного растительного сырья в настойке гомеопатической матричной и первом десятичном разведении	
	Соотношение высушенное лекарственное растительное сырье / НГМ	Соотношение высушенное лекарственное растительное сырье / D1
Метод 4 (1/10), 4с*	1 часть высушенного ЛРС + 9 частей этанола, эквивалентно 1/10 часть высушенного ЛРС / часть НГМ	1 часть НГМ + 9 частей этанола = 1/10 НГМ, эквивалентно 1/100 часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 1, 1а*	1 часть выжатого сока + 1 часть этанола = 1/2 части сока / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/2W]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	2 части НГМ + 8 частей этанола = 2/10 НГМ, эквивалентно $2/10 \times [(100-W)/2W]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
1б*	1 часть свежего растительного латекса + 2 части этанола = 1/3 часть сока / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/3W]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	3 части НГМ + 7 частей этанола = 3/10 часть НГМ / часть D1, эквивалентно $3/10 \times [(100-W)/3W]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 2, 2а*, 2б*	1 часть свежего ЛРС + $(1 \times W/100)$ частей этанола = $(100/100 + W)$ части свежего ЛРС / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/(100+W)]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	2 части НГМ + 8 частей этанола = 2/10 НГМ, эквивалентно $2/10 \times [(100-W)/(100+W)]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 3, 3а*, 3б*	1 часть свежего ЛРС + $(2 \times W/100)$ частей этанола = $[100/(100+2W)]$ части свежего ЛРС / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/(100+2W)]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	3 части НГМ + 7 частей этанола = 3/10 НГМ, эквивалентно $3/10 \times [(100-W)/(100+2W)]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 4а*, 4б*	1 часть высушенного ЛРС + 10 частей этанола = 1/11 часть высушенного ЛРС / часть НГМ, т.е. соответствует D1	D1 эквивалентно НГМ
Метод 4д* (1/20)	1 часть высушенного ЛРС + 19 частей этанола, эквивалентно 1/20 часть высушенного ЛРС / часть НГМ	1 часть НГМ + 9 частей этанола = 1/10 НГМ, эквивалентно 1/200 часть высушенного ЛРС / часть D1

Примечание. ЛРС — лекарственное растительное сырье; НГМ — настойка гомеопатическая матричная; W — влажность, потеря массы при высушивании (%); D1 — первое десятичное разведение. Значения конверсионных коэффициентов можно применять только в отношении тех же частей растения и концентраций спирта, которые использовались при изготовлении НГМ.

* Методы получения НГМ и/или D1, описанные в Европейской фармакопее¹⁵. Рабочая гипотеза для методов 1: содержание сока/латекса (%) эквивалентно W.

Note. LRC — plant raw materials; НГМ — mother tincture; W — loss on drying (%); D1 — first decimal dilution. Conversion factor is only valid if the same part(s) of the plant and similar alcohol strength are used for the manufacturing of mother tincture.

* Manufacturing methods for mother tincture and/or D1 described in the European Pharmacopoeia¹⁵. Working hypothesis for methods 1: the % of juice/latex is equivalent to W.

свежего сырья 50 %) $K_{\text{метода}}$ для НГМ будет равен 1/2 (50 %), для D1 — $2/10 \times 1/2 = 1/10$ (10 %). При получении субстанции по методу 2 из свежего сырья (при влажности свежего сырья 50 %) $K_{\text{метода}}$ для НГМ будет равен 1/3 (33 %), для D1 — $2/10 \times 1/3 = 1/15$ (6,6 %).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВОГО БЕЗОПАСНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ИЗ СЫРЬЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Качество и безопасность ГомЛП биологического происхождения обеспечивается контролем

¹⁴ Там же.

¹⁵ Methods of preparation of homeopathic stocks and potentisation (2371). European Pharmacopoeia. 9th ed. Supplement 9.2.



Рис. 2. Схема принятия решений по оценке безопасности гомеопатических лекарственных препаратов, полученных из сырья биологического происхождения и определению первого безопасного приготовления¹⁶

Fig. 2. Decision tree on the evaluation of safety of homeopathic medicinal products manufactured from raw material of human, animal or microbiological origin and establishment of the first safe preparation¹⁶

производственного процесса, исходного сырья, гомеопатической фармацевтической субстанции и конечного продукта с оценкой первого безопасного приготовления¹⁶ (ПБП) (рис. 2).

Оценка рисков для ГомЛП, содержащего субстанцию биологического происхождения, осуществляется с учетом:

- видовой принадлежности биологического сырья;
- используемых органов, тканей;
- потенциального загрязнения исходного сырья;
- потенциального загрязнения продукта в процессе производства из материалов риска (например, ферментов, питательных сред);
- контагиозности и патогенности потенциальных контаминантов для пациента при предусмотренном способе применения препарата;
- результатов контроля исходного материала и ПБП.

Особое внимание должно быть уделено микробиологической, вирусной, прионовой безопасности сырья, а также оценке возможного нежелательного действия примесей и вспомогательных

веществ. ПБП может быть получено на любой стадии производственного процесса, начиная от исходного сырья или промежуточного продукта до готовой лекарственной формы ГомЛП. Если промежуточный продукт не является безопасным, необходимо рассмотреть дополнительные меры для инактивации или удаления посторонних примесей и инфекционных агентов. Если эти меры оказываются неэффективными или не могут быть включены в технологический процесс, продукт признается небезопасным и непригодным к использованию.

Согласно рекомендациям НМА/HMPWG, сведения об оценке ПБР гомеопатических фармацевтических субстанций представляются при необходимости в регистрационном досье в виде отчета¹⁷, форма которого предусматривает корректное обоснование безопасности дозировки субстанций в препарате по данным научной литературы. Шаблон отчета представлен в Приложении 1.

По состоянию на 30 октября 2019 г. на сайте НМА/HMPWG опубликованы 4 части пополняемого списка, содержащего научно обоснованные

¹⁶ Points to consider on safety of homeopathic medicinal products from biological origin. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). April 2016.

¹⁷ Assessment report template first safe dilution. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2010_05_FSD_assessment_report_list.pdf

Таблица 3. Пример расчета первого безопасного разведения Acidum arsenicosum

Table 3. Example of calculation of the first safe dilution of Acidum arsenicosum

Матричная настойка / сырье / исходное вещество (научное название, ссылки на фармакопейные монографии)	Метод приготовления (ссылка на фармакопейную монографию)	Концентрация токсичного компонента (международная номенклатура, CAS#)	Параметр для первого безопасного разведения	Допустимое количество (мг/кг/сут; на основании PDE/TTC/(LHRD/100))	Ссылка	Метод расчета	Первое безопасное разведение	Примечания
Acidum arsenicosum As ₂ O ₃ HAB/Ph. Eur.	Ph. Eur. 3.1.1 (HAB 5a) Ph. Eur. 4.1.2 (Ph. Franç.)	As ₂ O ₃ : 0,95 — 1,06 % в D2 Mr = 197,84. Относительное содержание As в настойке = 75,76 %	PDE	0,3 мкг As кг/сут → 0,9 мкг As/сут (для новорожденного с массой тела 3 кг)	ICH guideline Q3D on elemental impurities (EMA/CHMP/ICH/353369/2013)	10 г D2 = 106 мг As ₂ O ₃ = 80,31 мг As → 10 г D7 = 0,8031 мкг As	D7	Вычисление PDE см. ICH Q3D. Вычисление PDE мышьяка: MRL = 0,0003 мг As/кг/сут × 3 кг (масса тела новорожденного) → 0,9 мкг As/сут (UF отсутствует)

Примечание. CAS# — уникальный численный идентификатор веществ, внесенных в реестр Chemical Abstracts Service; HAB — Немецкая гомеопатическая фармакопея; ICH Q3D (ICH guideline Q3D on elemental impurities) — гармонизированное руководство ICH Q3D по элементным примесям; Ph. Eur. — Европейская фармакопея; Ph. Franç. — Французская фармакопея; PDE — допустимая суточная экспозиция; TTC — порог токсикологического значения; LHRD — наименьшая рекомендуемая доза, применяемая у человека; MRL — максимальное допустимое содержание примеси; UF — факторы неопределенности (F_1-F_5) используются для расчета PDE.

Note. CAS# — the unique numerical identifier for substances listed in the Chemical Abstracts Service registry; HAB — German Homoeopathic Pharmacopoeia (Homöopathisches Arzneibuch); ICH Q3D — ICH guideline Q3D on elemental impurities; Ph. Eur. — European Pharmacopoeia; Ph. Franç. — French Pharmacopoeia; PDE — permitted daily exposure; TTC — threshold of toxicological concern; LHRD — lowest human recommended dose; MRL — maximum residue limit; UF — uncertainty factors (F_1-F_5) are used to calculate the PDE.

ПБР более 100 фармакопейных гомеопатических субстанций¹⁸. Разработанный формат предоставления данных предусматривает наличие сведений, подтверждающих корректность определения значений ПБР с учетом конкретного фармакопейного метода получения гомеопатической субстанции, обоснования выбора параметра безопасности и детализированного метода расчета ПБР, что позволяет провести расчет ПБР для человека любого возраста, в том числе новорожденных с массой тела от 3 кг. Пример расчета ПБР Acidum arsenicosum, входящего в первую часть этого списка, выполненный по установленному HMA/HMPWG образцу¹⁹, представлен в таблице 3.

ПРАВИЛА ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТАНЦИЙ В ГОМЕОПАТИИ²⁰

Косвенной характеристикой безопасности ГомЛП является подтверждение применения в гомеопатии матричных настоек и разведений на основании документов, прилагаемых к нижеследующим разделам. Документы (монография в гомеопатической фармакопее, описание в Материя Медика) должны быть представлены на языке оригинала и в переводе на русский язык.

(Документ, оформленный в рекомендуемом формате, размещается в модуле 2 регистрационного досье).

¹⁸ Consolidated list of first safe dilutions (FSD) LIST 1-4. November 2018.

¹⁹ Structure of the list of first safe dilutions. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010.

²⁰ Points to consider on the justification of homeopathic use of the stock. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). June 2012.

I. Активная фармацевтическая субстанция (название)²¹

I.1. Номенклатура (название)²²

Научное или иное название гомеопатической матричной настойки и гомеопатического сырья в соответствии с официальной фармакопейной монографией (при наличии).

Использование специфических названий гомеопатических субстанций должно быть подтверждено соответствующей ссылкой на источник литературы в разделе II.1.

I.2. Монография, регламентирующая метод получения матричной настойки или гомеопатического лекарственного препарата (название)

Метод изготовления препарата по гомеопатической технологии, описанный в Европейской фармакопее или, при отсутствии, в фармакопее, официально признанных в государствах-членах ЕС, должен быть указан с приложением монографии в разделе II.1.

Если статья на гомеопатическую матричную настойку включена в Европейскую фармакопею и/или в фармакопеи, официально признанные в государствах-членах ЕС, должна быть приведена ссылка на соответствующую монографию в фармакопее с приложением копии монографии в разделе II.2.

I.3. Материя Медика (название)

Информация этого раздела (при ее наличии) должна быть представлена в табличном формате (шаблон 1).

Детализированные сведения для каждого компонента, указанного в таблице, должны быть включены в приложение II.3.

Шаблон 1

Название Материя Медика издание/издатель/дата	Автор	Номера параграфа и страниц

Шаблон 2

Вид данных научной литературы	Поисковая система (если применимо)	Автор	Ссылка
Р: неофициальные фармакопеи Союза Н: документированная гомеопатическая традиция Л: другие ссылки на источник литературы Р: новые публикации (например, результаты экспериментальных исследований) Т: токсикологические данные, относящиеся к субстанции и сырью Ф: данные патологии Д: монографии Комиссии D С: монографии Комиссии С (только если субстанция изготовлена в соответствии с гомеопатическим методом, описанным в Европейской фармакопее или других фармакопеех, официальных на территории Евросоюза)			

²¹ Название должно соответствовать данным, представленным в модуле 3 (в т.ч. Справочнику наименований гомеопатического материала (проект)).

Распоряжение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16.07.2019 № 114 «О плане мероприятий по формированию и совершенствованию единой системы нормативно-справочной информации Евразийского экономического союза на 2019–2020 годы».

²² То же.

I.4. Другие данные научной литературы (название)

Дополнительные данные нужно предоставлять лишь при отсутствии релевантных данных и убедительных доказательств в предыдущих разделах документа.

Соответствующие данные научной литературы могут, например, содержать классические гомеопатические тексты и документированные гомеопатические традиции, иные ссылки на литературу, новые публикации (например, результаты доступных экспериментальных исследований), описание симптомов интоксикации, относящихся к данной гомеопатической субстанции или сырью, результаты прувинга ГомЛП и др.

Соответствующая информация (со ссылкой на источники данных и метод поиска) должна быть представлена в табличном формате (шаблон 2).

Детализированные сведения, относящиеся к каждому компоненту, указанному в таблице, должны быть включены в раздел II.4.

II. Копии библиографических источников

Документы (монография в гомеопатической фармакопее, Материя Медика) должны быть представлены на языке оригинала с переводом на русский язык.

II.1. Номенклатура.

II.2. Монография, регламентирующая метод производства субстанции или гомеопатического препарата.

II.3. Материя Медика.

II.4. Другие библиографические источники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сходные регуляторные подходы в Российской Федерации, ЕАЭС и ЕС обуславливают необходимость использования единой научно-методической базы и унификации критериев экспертной оценки безопасности ГомЛП. Обоснование безопасности ГомЛП по данным научной литературы включает надлежащим образом документированное подтверждение применения фармацевтической субстанции в гомеопатии и подтверждение безопасности используемых дозировок действующих веществ (гомеопатических разведений). Оптимальным вариантом обоснования безопасности ГомЛП является определение ПБР по результатам полноценного изучения токсических свойств гомеопатической субстанции. Вместе с тем алгоритм оценки ПБР гомеопатической субстанции позволяет определить условия безопасного применения ГомЛП в зависимости от происхождения субстанции и способа ее применения у человека, в том числе при отсутствии достаточной токсикологической характеристики субстанции. Для ГомЛП, имеющих многолетний опыт применения, и в со-

став которых входят фармацевтические субстанции, включенные в фармакопеи, предоставляется обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности препарата в заявляемой области применения. При отсутствии необходимой информации требуется обосновать, каким образом может быть подтвержден допустимый профиль эффективности и безопасности ГомЛП.

Представленное в регистрационном досье обоснование безопасности ГомЛП по данным научной литературы, вследствие его особого значения для регистрации таких препаратов, требует тщательной экспертной оценки. Полнота и документированность данных научной литературы являются основными критериями корректности обоснования безопасности гомеопатических ЛС. Внедрение в отечественную регуляторную практику специализированной методической базы регистрационной экспертизы ГомЛП на основе принятых и разрабатываемых документов ЕАЭС и ЕС позволит обеспечить надлежащую оценку качества, эффективности и безопасности этой группы ЛС с учетом специфики их производства и особенностей медицинского применения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ОТЧЕТ ОБ ОЦЕНКЕ ПЕРВОГО БЕЗОПАСНОГО РАЗВЕДЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

1. Общие сведения.

1.1. Название НГМ / сырья / исходного материала.

1.2. Описание НГМ / сырья / исходного материала.

Например, для гомеопатической фармацевтической субстанции растительного происхождения указывают:

- название растения (биномиальное название и синонимы);
- используемую часть (части) растений;
- состояние растительного сырья (высушенное или свежее);
- метод получения;
- токсичные компоненты, включая их процентное содержание в гомеопатической фармацевтической субстанции / исходном сырье (необходимо привести библиографические ссылки).

1.3. Фармакопейные статьи/монографии, приведенные в Европейской фармакопее или национальных фармакопеях.

1.4. Прочие характеристики.

2. Критерии для определения первого безопасного разведения гомеопатической субстанции.

Необходимо выбрать критерий согласно алгоритму принятия решений.

- Субстанция разрешена в качестве пищи или компонента пищи (*перейти к разделу 3 отчета*).
- Максимальное количество субстанции $\leq 0,15 \times 10^{-3}$ мг/60 кг массы тела/сут (ТТС), доступны сведения о фитохимических или химических свойствах.
- Субстанция зарегистрирована как аллопатическое ЛС, для которого установлено отсутствие генотоксиче-

ских, канцерогенных и тератогенных свойств (*перейти к разделу 4 отчета*).

- Представлены сведения об изучении токсичности (токсикологическая монография, фармакопейная монография, научная литература), в том числе:

- PDE;

- ТТС

(*перейти к разделу 5 отчета «Токсикологические данные»*).

- Информация о токсичности недоступна при наличии достаточных сведениях о фитохимическом или химическом составе:

- ТТС.

- Информация о токсичности недоступна, отсутствует достаточная фитохимическая или химическая характеристика состава:

- C12/D24.

3. Субстанция разрешена в качестве пищи или компонента пищи.

Представить ссылки. Если это экстракт из пищевых продуктов или компонент пищи, должно быть установлено отсутствие токсикологического риска. В противном случае должна быть предоставлена максимальная разрешенная доза (со ссылкой), или следует перейти к разделу 5 «Токсикологические данные».

4. Субстанция зарегистрирована как аллопатический лекарственный препарат, для которого установлено отсутствие генотоксических, канцерогенных и тератогенных свойств.

Представить действующую версию ОХЛП (Summary of product characteristics, SmPC) для определения наименьшей рекомендуемой дозы для человека (LHRD).

5. Токсикологические данные.

Раздел содержит руководство по составлению обзора научной литературы о токсических свойствах сырья /

исходного материала / матричной настойки и/или основных компонентов сырья и компонентов, которые по данным научной литературы являются токсичными. Если заявитель не располагает информацией об отдельных видах токсичности, для подтверждения недостаточности опубликованных данных необходимо указать базы данных, в которых проводился поиск²³.

5.1. Острая токсичность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 1.

5.2. Токсичность при повторном введении.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 2.

5.3. Генотоксичность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 3.

Если вещество идентифицируется как генотоксикант без доказательства порогового характера генотоксического действия, применяется ТТС (максимальное количество субстанции $\leq 0,15 \times 10^{-3}$ мг/сут).

5.4. Канцерогенность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 4.

В некоторых случаях требуется также указать NOAEL/NOEL.

5.5. Репродуктивная токсичность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 5.

5.6. Прочие исследования.

В данном разделе приводятся значимые результаты, полученные при проведении прочих доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*.

Образец 1

Идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы	Тестируемое вещество	Вид животных / пол / количество / группа	Доза / путь введения	Расчетная летальная доза (ЛД ₅₀) / максимальная нелетальная доза	Основные токсические эффекты

Образец 2

Идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Вид животных / пол / количество / группа	Доза / путь введения	Продолжительность	NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL (мг/кг/сут)	Основные токсические эффекты

Образец 3

Вид исследования / идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Тест-система	Концентрации / диапазон концентраций / доза / время экспозиции / использование (+/-) системы метаболизма	Результат: положительный / отрицательный / неоднозначный
Генные мутации в бактериях		Штаммы сальмонеллы	+/- S9	
Генные мутации в клетках млекопитающих		CHO-клетки, HGPRT-локус	+/- S9	
Хромосомные aberrации <i>in vivo</i>		Мыши, образование микро ядер в костном мозге	+/- S9	
Прочие				

Образец 4

Идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Доза / путь введения	Вид животных / количество животных	Основные токсические эффекты	Обнаруженные опухоли	Комментарии

²³ Рекомендуемые базы данных (неисчерпывающий перечень):

TOXNET. <http://toxnet.nlm.nih.gov>

PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

INCHEM. <http://www.inchem.org>

National Toxicology Program. <http://ntp.niehs.nih.gov>

Образец 5.

Идентификационный номер исследования, ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Вид животных; количество самок / группы	Доза / путь введения	Сроки введения	Основные токсические эффекты	NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL (мг/кг/сут)

Для каждого исследования необходимо указать: тестируемое вещество, тест-систему, дозу(ы)/концентрацию(и), путь введения, продолжительность эксперимента/экспозиции, основные результаты, установленные дозы, соответствующие отсутствию наблюдаемого эффекта или наименьшему наблюдаемому эффекту (NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL).

5.7. Токсикокинетические данные.

В разделе приводится информация о всасывании, распределении, метаболизме и выведении вещества.

Для каждого исследования необходимо указать: тестируемое вещество, тест-системы (*in vivo*, *in vitro*), дозу(ы)/концентрацию(и), продолжительность эксперимента, фармакокинетические параметры: максимальная концентрация вещества в крови (C_{max}), время достижения пиковой концентрации (T_{max}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC), объем распределения; сведения о метаболитах и т.д.

5.8. Данные по безопасности для человека.

В разделе приводятся все опубликованные данные по безопасности для человека НГМ и исходных материалов и/или основных компонентов и компонентов, токсические свойства которых были описаны в литературе.

Для каждого исследования необходимо указать: тестируемое вещество, дозу(ы), длительность приема, способ введения, основные выводы.

5.9. Заключение.

Для расчета PDE (мг/сут) может быть использована формула:

$$PDE = \frac{n \times 50}{F_1 \times (F_2 = 10) \times F_3 \times F_4 \times F_5}, \quad (2)$$

где n — дозы, соответствующие уровню NOEL или LOEL (если значение NOEL неизвестно).

В отчете должны быть приведены значения факторов (F_1-F_5), которые определяются, как указано выше, в соответствии с методикой расчета PDE и зависят от характера используемых экспериментальных данных²⁴:

$$\begin{aligned} F_1 &= (...) \\ F_2 &= 10 \\ F_3 &= (...) \\ F_4 &= (...) \\ F_5 &= (...) \end{aligned}$$

Должны быть представлены ссылки на результаты доклинического исследования, выбранного для расчета PDE.

Если вещество идентифицируется как генотоксикант, для которого отсутствуют доказательства порогового характера генотоксического действия, в качестве условно безопасной дозы используют порог токсикологического значения (TTC), соответствующий дозе субстанции $\leq 0,15 \times 10^{-3}$ мг/сут.

6. Интегральная оценка риска НГМ / сырья / исходного материала и/или основных компонентов и компонентов, токсичных по данным научной литературы.

Необходимо представить анализ информации, изложенной в разделах 3, 4 и 5.

Доклинические данные должны быть оценены с учетом популяции пациентов: дети (0–12 лет), женщины детородного возраста, беременные и кормящие женщины, пожилые люди и т. д.

7. Приемлемое количество (мг/кг/сут) НГМ / сырья / исходного материала / соединения.

Указываются:

- санитарно-гигиенические нормы потребления пищевых веществ;
- LHRD/100;
- PDE (мг/сут);
- TTC;
- C12/D24.

8. Первое безопасное разведение.

Приводится расчет ПБР согласно вышеописанной методике²⁵.

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.

²⁴ ICH harmonized guideline Q3C (R6). Impurities: guideline for residual solvents. ICH; 2019. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf

²⁵ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Relton C, Cooper K, Viksveen P, Fibert P, Thomas K. Prevalence of homeopathy use by the general population worldwide: a systematic review. *Homeopathy*. 2017;106(2):69–78. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2017.03.002>
2. Dossett ML, Davis RB, Kaptchuk TJ, Yeh GY. Homeopathy use by US adults: results of a National Survey. *Am J Public Health*. 2016;106(4):743–5. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.303025>
3. Colas A, Danno K, Tabar C, Ehreth J, Duru G. Economic impact of homeopathic practice in general medicine in France. *Health Econ Rev*. 2015;5:18. <https://doi.org/10.1186/s13561-015-0055-5>
4. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy*. 2010;99(4):231–42. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2010.05.006>
5. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JRT, Ford I. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:142. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-142>
6. Mathie RT, Fok YYY, Viksveen P, To AKL, Davidson JRT. Systematic review and meta-analysis of randomised, other-than-placebo controlled, trials of non-individualised homeopathic treatment. *Homeopathy*. 2019;108(2):88–101. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677481>
7. Lüdtke R, Rutten ALB. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(12):1197–204. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.015>
8. Hahn RG. Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(5):376–81. <https://doi.org/10.1159/000355916>
9. Vithoulkas G. Serious mistakes in meta-analysis of homeopathic research. *J Med Life*. 2017;10(1):47–9.
10. Goossens M, Laekeman G, Aertgeerts B, Buntinx F, ARCH study group. Evaluation of the quality of life after individualized homeopathic treatment for seasonal allergic rhinitis. A prospective, open, non-comparative study. *Homeopathy*. 2009;98(1):11–6. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2008.11.008>
11. Witt CM, Lüdtke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with chronic low back pain: a prospective observational study with 2 years' follow-up. *Clin J Pain*. 2009;25(4):334–9. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31819050bb>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук. *Rashid D. Subaev*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук. *Galina N. Engalycheva*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitriy V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 22.05.2019

После доработки 23.09.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 22 May 2019

Revised 23 September 2019

Accepted for publication 29 November 2019

Выявление и оценка сигналов по безопасности разрабатываемых лекарственных средств в выборке данных ограниченного объема

*Б. К. Романов, Н. И. Зыкова, Р. Н. Аляутдин, Ю. В. Олефир

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

Резюме. Актуальность разработки алгоритмов формализованного поиска и анализа сигнальной информации в национальных и отраслевых базах данных по фармаконадзору связана с увеличением в последние годы количества поступающей в них информации неоднородного качества. Цель работы — разработка подхода к выявлению и оценке сигналов по безопасности лекарственных средств в базе данных экспертного учреждения, содержащей сообщения о случаях серьезных нежелательных явлений (СНЯ), возникших при проведении клинических исследований. Особенностью данного подхода является возможность его применения в базах данных ограниченного объема, не позволяющих использовать статистические методы оценки диспропорциональности, как при анализе международных баз данных, содержащих миллионы сообщений (VigiBase, EudraVigilance). Предлагаемый подход заключается в оценке информации по нескольким параметрам: двум дискриминационным (национальная принадлежность центра проведения клинического исследования и признак отнесения сообщения к документам клинического исследования, не являющимся CIOMS-формой) и четырем экспертным (отнесение серьезного нежелательного явления к разряду серьезной нежелательной реакции, непредвиденность серьезной нежелательной реакции, степень достоверности причинно-следственной связи, отношение пользы и риска). Результатом применения подхода явилась разработка модуля «Сигналы» в базе данных «СНЯ» экспертного учреждения. Модуль «Сигналы» предназначен для расчета значения рейтинга сигнальной информации, выраженность которого позволяет эксперту уверенно выявлять сигналы по безопасности лекарственных средств и проводить дальнейшую работу с ними, а также принимать научно обоснованное экспертное решение о необходимости выработки административного решения по клиническому исследованию или о дальнейшем наблюдении за его проведением. Авторы считают возможным использование разработанного подхода в отраслевых, национальных и международных базах данных фармаконадзора дорегистрационного и пострегистрационного уровня.

Ключевые слова: безопасность лекарственных средств; сигнал; отношение пользы и риска; серьезное нежелательное явление; мониторинг; фармаконадзор; клиническое исследование; база данных

Для цитирования: Романов БК, Зыкова НИ, Аляутдин РН, Олефир ЮВ. Выявление и оценка сигналов по безопасности разрабатываемых лекарственных средств в выборке данных ограниченного объема. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):216–220. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-216-220>

***Контактное лицо:** Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

Identification and Evaluation of Safety Signals of Drugs Currently under Development Using a Limited Data Set

*B. K. Romanov, N. I. Zyкова, R. N. Alyautdin, Yu. V. Olefir

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

Abstract. A recent increase in the number of safety signals of varying quality being submitted to the national and industry databases calls for the development of formalized search and analysis algorithms. The aim of the study was to develop an approach to identification and evaluation of safety signals in the database of an expert institution containing notifications of serious adverse events (SAE) that occurred during clinical trials. A specific feature of this approach is that it can be used in limited databases which, unlike international databases containing millions of reports (VigiBase, EudraVigilance), preclude the use of statistical methods for measurement of disproportionality. The proposed approach consists in evaluation of several criteria: two discriminatory ones (the geographic location of the clinical trial site and the type of report — whether

it belongs to clinical trial documents other than the CIOMS form), and four expert criteria (whether a serious adverse event is a serious adverse reaction, whether the serious adverse reaction is predictable or not, the degree of reliability of the cause-effect relationship, and the benefit-risk ratio). The application of this approach resulted in the development of the «Signals» module of the expert institution's SAE database. The «Signals» module is designed to calculate the rating of safety signals which can be used for conclusive identification and management of safety signals, and provides basis for scientifically well-grounded expert decisions on the need for administrative action on the clinical trial or its further monitoring. The developed approach can be used in the industry, national, and international pre- and post-authorization pharmacovigilance databases.

Keywords: drug safety; signal; benefit-risk ratio; serious adverse event; monitoring; pharmacovigilance; clinical trial; database

For citation: Romanov BK, Zykova NI, Alyautdin RN, Olefir YuV. Identification and evaluation of safety signals of drugs currently under development using a limited data set. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):216–220. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-216-220>

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

Различия в подходах к выявлению и оценке сигналов по безопасности лекарственных средств (ЛС) для медицинского применения в базах данных по фармаконадзору определяются количеством и качеством информации, включенной в эти базы. По мере развития национальных и отраслевых систем фармаконадзора, которое сопровождается увеличением объемов оперируемой информации разного качества, становится актуальным переход от «ручного» экспертного подхода к современным компьютерным технологиям формализации поиска информации и анализа отобранных данных [1]. За последние несколько лет российская система фармаконадзора вышла на показатели валидности, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения, и смогла достичь высоких показателей качества экспресс-отчетности, в том числе и качества информации, направляемой в Уппсальский центр мониторинга безопасности лекарственных средств [2]. Эти позитивные изменения повлекли за собой необходимость разработки новых подходов к выявлению и оценке сигналов по безопасности как в национальных базах данных систем фармаконадзора государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), так и в отраслевых компьютерных системах фармаконадзора коммерческих и общественных организаций в случае наличия в них достаточного количества зарегистрированных или разрабатываемых ЛС [1]. Такие базы данных содержат меньше информации, чем глобальные международные базы данных, использующие огромные массивы данных для анализа их диспропорциональности (например, VigiBase¹ — база данных зарегистрированных ЛС Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств и EudraVigilance² — база данных зарегистрированных и разрабатываемых ЛС Европейского агентства по лекарственным средствам), но больше информации, чем единичные сообщения о случаях серьезных нежелательных явлений (СНЯ), для ана-

лиза которых бывает достаточно одного профильного специалиста в области клинических исследований или клинической фармакологии [3–6].

Для выявления сигналов по безопасности ЛС в глобальных международных базах данных используется комплексный подход, заключающийся в поиске искусственным интеллектом статистических диспропорциональностей (байесовские методы) в информации о случаях СНЯ и в дальнейшей экспертной обработке сообщений, выделенных машинной логикой. Этот подход хорошо зарекомендовал себя и позволил за последние годы выявить более 100 сигналов по безопасности ЛС в базе данных VigiBase [7]. Однако такой подход не может быть применен для выявления сигналов в базе данных экспертного учреждения, поскольку такая база данных имеет существенно меньший (по сравнению с VigiBase и EudraVigilance) объем данных. Кроме того, существуют ограничения, связанные с невозможностью использования модулей искусственного интеллекта в силу требований национального законодательства (в части хранения данных и их конфиденциальности), и различия в источниках получения информации и ее видах, что оказывает влияние на порядок обработки этой информации.

В связи с этим, а также с учетом отсутствия компьютеризированных механизмов выявления сигналов в Единой базе фармаконадзора ЕАЭС и в национальных базах фармаконадзора государств — членов ЕАЭС, включая новую версию российской автоматизированной информационной системы Росздравнадзора, объединившую в себе две базы данных («Фармаконадзор» и Мониторинг клинических исследований лекарственных средств — «МКИЛС»), представляется актуальной разработка подхода к выявлению и оценке сигналов по безопасности в базе данных с относительно небольшим количеством сообщений, в том числе на этапе внесения данных в эту базу.

¹ <http://www.vigiaccess.org>

² <https://eudravigilance.ema.europa.eu>

Цель работы — разработка подхода к выявлению и оценке сигналов по безопасности лекарственных средств в компьютерной базе данных экспертного учреждения, содержащей сообщения о случаях серьезных нежелательных явлений, возникших при проведении клинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). База данных «СНЯ» экспертного учреждения была создана в 2013 г. для анализа и обобщения информации по безопасности клинических исследований, на проведение которых было выдано разрешение Минздрава России. Материалом исследования стали 38 273 обращения, содержащие в своем составе 62 462 сообщения о случаях СНЯ при проведении клинических исследований, направленные разработчиками ЛС в Совет по этике Минздрава России. Оттуда они были переданы в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках выполнения государственного задания за период с 1 июля 2012 г. по 31 декабря 2016 г. Объем этих данных превышал возможность их качественной ручной обработки в связи с ограниченными кадровыми и временными ресурсами экспертной организации. При этом он был примерно в 2000 раз меньше, чем количество сообщений о проблемах с безопасностью ЛС в международных базах данных — VigiBase и EudraVigilance.

При разработке подхода были использованы парадигма о единстве принципов обнаружения и оценки сигналов для фармаконадзора дорегистрационного и пострегистрационного уровня и принцип сквозной оценки отношения пользы и риска, которые в ближайшее время (ориентировочно уже в 2020 г.) будут приняты во всех государствах Европейского союза и ЕАЭС в качестве нового международного стандарта (CIOMS-IV — CIOMS-XII), разработанного Советом международных организаций по медицинским наукам (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS). При этом принималась во внимание различная «плотность» поступления сообщений (удельное количество сообщений в единицу времени для популяции пациентов) для разрабатываемых и для зарегистрированных ЛС — у разрабатываемых препаратов, в силу активного наблюдения за испытуемыми, плотность поступления сообщений может на несколько порядков превышать плотность поступления сообщений после регистрации препарата. В качестве ключевого признака сигнала принималось отсутствие

ранее известной информации о нем в материалах клинического исследования (протокол исследования и брошюра исследователя).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный подход к выявлению и оценке сигналов по безопасности ЛС заключался в оценке информации, поступившей в базу данных экспертного учреждения, с использованием шести следующих параметров.

Два индивидуальных параметра (оцениваются для каждого отдельного сообщения) являлись дискриминационными. Они обосновывали «невключение» сообщений из общей выборки в дальнейший анализ.

1. Национальная принадлежность центра проведения клинического исследования (российский или зарубежный), а также необходимость дальнейшего рассмотрения возможности выработки административного решения в случае поступления сообщения из Российской Федерации (такие сообщения вносились в базу данных с отметкой «РФ»), так как только в этом случае имеется возможность прямого административного воздействия на статус клинического исследования (в форме регуляторного решения).

2. Признак отнесения сообщения к CIOMS-форме. Необходимость оценки по данному параметру связана с тем, что наряду с CIOMS-формами в экспертное учреждение поступали сообщения об изменении статуса клинического исследования (завершение, приостановка и др.) и периодические отчеты по безопасности разрабатываемого ЛС.

Четыре экспертных параметра использовались для формализованного проведения оценки включенной в анализ информации, что позволило ограничить субъективность экспертной оценки.

1. Отнесение случая СНЯ к разряду серьезной нежелательной реакции (СНР). Проводили по стандартным критериям: наличие в сообщении информации о смерти или угрозе жизни пациента, потребности в госпитализации или ее продлении, временной или стойкой потере трудоспособности или инвалидизации, развитии врожденных аномалий или необходимости участия медицинского персонала для предотвращения последствий воздействия препарата.

2. Непредвиденность СНР. Оценивали по наличию или отсутствию ее описания в материалах клинического исследования (протокол исследования и брошюра исследователя).

3. Степень достоверности причинно-следственной связи. Оценивали с помощью способов, представленных в главе 2 «Руководства по экспертизе лекарственных средств»³.

³ Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2019. С. 24–43.

4. Отношение пользы и риска (ОПР). Эта оценка традиционно осуществляется по отдельным показаниям (включая off-label) и является наиболее сложным видом экспертной работы. Для формализации подхода к экспертизе были использованы актуальные научно обоснованные методы оценки ОПР:

- единые принципы оценки ОПР на всем протяжении жизненного цикла ЛС (в полном объеме — начиная со второй фазы клинических исследований). Это позволяет унифицировать разработанный подход и переносить его практически на любые базы данных, в том числе включающие информацию об инновационных ЛС;

- комплексный анализ ОПР с учетом массива данных, использованных при принятии решения, и плотности их поступления (удельного количества сообщений на единицу времени). Это требуется для формализации решения о необходимости регуляторного решения и для обоснования своевременной и адекватной ответной реакции со стороны разработчиков на возможные административные воздействия и связанные с ними возможные финансовые и репутационные потери;

- учет специальных ситуаций, в том числе для хорошо изученных ЛС, а также «гибридных», комбинированных или орфанных ЛС;

- использование преимущественно качественных методов анализа. Для определения применимости метода использовались следующие критерии: характер необходимых данных, параметры проблемы, время для принятия решения (различное для СНЯ с летальным и нелетальным исходами). Не использовались устаревшие модели оценки (метод TURBO). Предпочтение отдавалось качественному «Методу троек», многокритериальному анализу решений и методу формализованной экспертной оценки, которые были реализованы с учетом возможного восприятия рисков и оценки качества жизни испытуемыми и пациентами, а также специалистами здравоохранения (данное моделирование осуществляется в условиях работы 4–6 клинических фармакологов с различной специализацией в условиях открытого офиса);

- экспертное установление «порога» принятия административного решения (величина риска или количество поступивших сообщений для конкретного ЛС с учетом объемов его потребления целевой аудиторией);

- экспертная оценка чувствительности национальной системы лекарственного обеспечения к риску возникновения дефектуры ЛС при отсутствии терапевтической замены. Это особенно важно для принятия решений в экстренных ситуациях (при летальных исходах СНЯ или при поступлении нескольких сообщений о СНЯ после

применения одной серии ЛС) и при клинических исследованиях ЛС «first-in-class».

Итогом разработки подхода к выявлению и оценке сигнальной информации стал модуль «Сигналы», который дополнил внедренную и успешно функционирующую в экспертном учреждении систему мониторинга безопасности клинических исследований «СНЯ».

Для разработки модуля «Сигналы» в базе данных «СНЯ» специалистами Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было подготовлено техническое задание, переданное в Отдел разработки программного обеспечения этого же учреждения.

Интерфейс модуля «Сигналы» представлен прострочным выводом сообщений о тех случаях СНЯ, которые произошли в Российской Федерации, описаны в виде CIOMS-форм, имеют высокую степень достоверности причинно-следственной связи («Связано», «Вероятно связано», «Возможно связано») и требуют выработки административного решения или перехода к наблюдению.

Интерфейс модуля «Сигналы» содержит следующие поисковые поля:

- 1) описание СНЯ;
- 2) торговое наименование ЛС;
- 3) международное непатентованное наименование ЛС (МНН);
- 4) критерий отнесения СНЯ к СНР, указывающий параметр оценки данных;
- 5) цифровой параметр (от 0 и выше) «Значение рейтинга», указывающий на наличие и значимость сигнальной информации (чем выше значение рейтинга, тем выше вероятность зачисления информации в разряд сигнальной). Максимальное значение рейтинга, достигнутое в этом модуле, составило 2580 для разрабатываемого ЛС, назначение которого испытуемым приводило к возникновению потребности в их госпитализации.

Полученные в модуле «Сигналы» результаты выявления и оценки сигнальной информации могут быть выведены в формате электронной таблицы Microsoft Excel, что облегчает их дальнейшее использование.

Разработанный модуль не требует дополнительной индивидуальной настройки и специальной подготовки сотрудников, интуитивно понятен в использовании. Модуль будет непрерывно модифицироваться в соответствии с развитием методов анализа данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы создан модуль «Сигналы» для выявления и оценки сигнальной информации в базе данных «СНЯ»

экспертного учреждения, содержащей материалы по безопасности клинических исследований. Модуль «Сигналы» был разработан на основе формализованного способа расчета значения рейтинга для сигнальной информации. Работа модуля позволяет эксперту критериально идентифицировать сигналы по безопасности ЛС, облегчает дальнейшее проведение формализованной оценки этой сигнальной информации, а также выработку научно обоснованного экспертного заключения о необходимости административного регуляторного решения по клиническому исследованию ЛС или о дальнейшем наблюдении за его проведением. Использование разработанного подхода возможно в отраслевых, национальных и международных базах данных

фармаконадзора дорегистрационного и пострегистрационного уровня.

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. Логиновская ОА, Романов БК, Колбин АС, Ястребова Н, Доморошченков КВ, Колбатов ВП и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре. *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):38–42. [Loginovskaya OA, Romanov BK, Kolbin AS, Yastrebova N, Domoroshchenkov KV, Kolbatov VP, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(3):38–42 (In Russ.)]
2. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования — итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники*. 2019;(3):8–14. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium. Zhurnal o rynke lekarstv i meditsinskoy tekhniki = Remedium. Journal about the Russian Market of Medicines and Medical Equipment*. 2019;(3):8–14 (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-8-14>
3. Perez C, Olivier P, Lortal B, Duranton S, Montastruc JL, Colin AL, et al. Detection of drug safety signals from clinical trials data: Role of SUSARs. *Pharmacol Res*. 2018;131:218–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.010>
4. Hoffman KB, Dimbil M, Tatonetti NP, Kyle RF. A pharmacovigilance signaling system based on FDA regulatory action and post-marketing adverse event reports. *Drug Saf*. 2016;39(6):561–75. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0409-x>
5. Star K, Sandberg L, Bergvall T, Choonara I, Caduff-Janosa P, Edwards IR. Paediatric safety signals identified in VigiBase: methods and results from Uppsala Monitoring Centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(5):680–9. <https://doi.org/10.1002/pds.4734>
6. Загородникова КА. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире — методологические подходы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):11–5. [Zagorodnikova KA. Organization of pharmacovigilance in the world — methodological approaches. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2015;(1):11–5 (In Russ.)]
7. Кошечкин КА, Олефир ЮВ. Оценка эффективности внедрения информационных систем для экспертизы лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):191–6. [Koshechkin KA, Olefir YuV. Assessment of the effectiveness of implementation of information systems for medicines evaluation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):191–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-191-196>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

Зыкова Наталия Игоревна, *Nataliia I. Zyкова*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-6307>

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

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

Статья поступила 23.10.2019

После доработки 26.11.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 23 October 2019

Revised 26 November 2019

Accepted for publication 29 November 2019

Мониторинг зарубежной информации по безопасности лекарственных средств

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 23 административных решения, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: амитриптилин, дулоксетин, кветиапин, ламотриджин, топирамат, фенитоин, артикаин, эpineфрин, бупивакаин, оксибутирин, декслансопрозол, пантопрозол, эзомепразол, фамотидин, кетоконазол, миноциклин, хинолоны и фторхинолоны (циноксацин, ципрофлоксацин, флумеквин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, пипемидовая кислота, прулифлоксацин, руфлоксацин), антиретровирусные препараты (абакавир, долутегра- вир, ламивудин, зидовудин, атазанавир, кобицистат, эмтрицитабин, тенофовир, дарунавир, диданозин, рилпивири- н, эфавиренз, энфувиртид, этравирин, фосампренавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, мара- виро, ралтегравир, рилпивири- н, неврапин, саквинавир, ти- прана- вир), препараты прямого противовирусного действия (даклата- свир, дасабувир, элбас- вир, grazoprevir, glecaprevir, pibrentasvir, sofosbuvir, ombitasvir, ritonavir).

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

Для цитирования: Мониторинг зарубежной информации по безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):221–226. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-221-226>

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

Monitoring of Foreign Drug Safety Information

Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recoil 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 23 administrative decisions. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: amitriptyline, duloxetine, quetiapine, lamotrigine, topiramate, phenytoin, articaine, epinephrine, bupivacaine, oxybutynin, dexlansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, famotidine, ketoconazole, minocycline, quinolone and fluoroquinolone (cinoxacin, ciprofloxacin, flumequine, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, pipemidic acid, prulifloxacin and rufloxacin), antiretrovirals (abacavir, abacavir, dolutegravir, lamivudine, zidovudine, atazanavir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, darunavir, didanosine, rilpivirine, efavirenz, enfuvirtide, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, maraviroc, raltegravir, rilpivirine, nevirapine, saquinavir, tipranavir), direct-acting antiviral drugs (daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, glecaprevir, pibrentasvir, sofosbuvir, ombitasvir, ritonavir).

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

For citation: Monitoring of foreign drug safety information. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):221–226. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-221-226>

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

Данная информация носит справочный характер

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ *Антидепрессанты*

Амитриптилин — антидепрессант, ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина пресинаптическими нервными окончаниями нейронов, вызывает накопление моноаминов в синаптической щели и усиливает постсинаптическую

активацию нейронов. При длительном применении снижает функциональную активность β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов головного мозга, восстанавливает функциональное равновесие нейромедиаторных систем, нарушенное при депрессивных состояниях.

В апреле 2018 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk

Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств (ЛС), содержащих амитриптилин, информацией о риске развития синдрома сухого глаза¹.

Дулоксетин — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, повышает эффективность серотонинергической и норадренергической передачи в центральной нервной системе. Обладает центральным механизмом угнетения болевого синдрома, что в первую очередь проявляется повышением порога болевой чувствительности при болевом синдроме нейропатической этиологии. Применяется для лечения депрессии и болевой формы диабетической нейропатии.

В сентябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дулоксетин, информацией о риске развития интерстициальной болезни легких и эозинофильной пневмонии².

Нейролептики

Кветиапин — атипичный антипсихотик, блокатор серотонинергических (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), дофаминергических (D₁, D₂, D₃, D₄), адренергических (α₁, α₂), гистаминовых (H₁) рецепторов. Аффинитет кветиапина к рецепторам ранжируется по убыванию следующим образом: H₁ > α₁ > 5-HT_{2A} > α₂ > D₂ > 5-HT_{1A} > D₁ > 5-HT_{2C} > D₃ > D₄, где H₁ и группа α (особенно α₁) ответственны за неспецифический седативный эффект, группа 5-HT (особенно 5-HT_{2A}) — за негативную симптоматику, D (особенно D₂) — за антипсихотическое нейролептическое и экстрапирамидное действие. Препарат применяется для лечения острых и хронических психозов.

В ноябре 2018 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих

кветиапин, информацией о риске развития гепатита, некроза печени и печеночной недостаточности³.

Противосудорожные средства

Ламотриджин — противосудорожный препарат, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирует мембраны нейронов и ингибирует высвобождение глутаминовой кислоты, играющей ключевую роль в возникновении эпилептических припадков, а также тормозит деполаризацию, вызванную глутаматом. Применяется для лечения эпилепсии и предупреждения нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанные эпизоды) у взрослых с биполярным аффективным расстройством.

С 1994 по 2017 г. в мире было выявлено 8 случаев гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанных с применением ламотриджина у детей и взрослых (все случаи были признаны серьезными и требовали госпитализации). В 7 случаях у пациентов наблюдалось улучшение состояния после прекращения приема ламотриджина и проведения терапии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Один случай имел смертельный исход. У всех пациентов была проведена биопсия костного мозга, которая показала картину гемофагоцитоза. Кроме того, у всех пациентов наблюдалась вероятная временная связь между началом применения ламотриджина и развитием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который расценивался как тяжелая нежелательная реакция (НР) с отсроченным проявлением симптомов (приблизительно от 1 до 4 недель).

В ноябре 2018 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ламотриджин, информацией о риске развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза⁴.

Топирамат — противосудорожный препарат, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполаризации мембраны нейрона. Повышает частоту активации гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) ГАМК_A-рецепторов и, как следствие, увеличивает

¹ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9–12 April 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/211744/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf

² 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

³ SEROQUEL XR (NDA-022047) (QUETIAPINE FUMARATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/29/2018 (SUPPL-33). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=142>

⁴ Lamotrigine and international reports of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Health Product InfoWatch — November 2018 (HLH). https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-november-2018.html#_Review_article

ГАМК-индуцированный поток ионов хлора внутрь нейрона, потенцируя тормозную ГАМКергическую передачу. Препятствует активации глутаматных рецепторов каинатом подтипа каинат/АМПК (альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) и угнетает возбуждающую глутаматергическую передачу. Уменьшает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. Применяется для лечения эпилепсии.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Лекарственные взаимодействия» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих топирамат, информацией о риске снижения международного нормализованного отношения и протромбинового времени при совместном применении топирамата с непрямыми антикоагулянтами, в частности варфарином⁵.

Фенитоин — противосудорожное средство, производное гидантоина. Оказывает противосудорожное, антиаритмическое, анальгезирующее и миорелаксирующее действие. Применяется для лечения эпилепсии и желудочковых аритмий.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Особые указания и меры предосторожности» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фенитоин, информацией о риске развития брадикардии и остановки сердца⁶.

Местноанестезирующие средства

Артикаин+эпинефрин — местный анестетик. Применяется для инфильтрационной и проводниковой анестезии (в том числе в стоматологии при экстирпации зуба, пломбировании полости, obtачивании зубов для коронок).

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих артикаин+эпинефрин, информацией о риске развития метгемоглобинемии⁷.

Бупивакаин+эпинефрин — местный анестетик. Обратимо блокирует проведение импульса по нервному волокну за счет влияния на натриевые каналы, оказывает схожие эффекты на возбуждаемые мембраны в головном мозге и миокарде. Применяется для интраоперационной и послеоперационной анестезии. Добавление эпинефрина (альфа- и бета-адреномиметика), вызывающего спазм сосудов, к анестетику из группы амидов бупивакаину приводит к усилению и удлинению действия препарата.

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бупивакаин+эпинефрин, информацией о риске развития метгемоглобинемии⁸.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Оксибутинин — неселективный блокатор М3-холинорецепторов, снижает тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта, желче- и мочевыводящих путей (особенно гладкой мускулатуры мочевого пузыря), матки. Применяется для лечения недержания мочи.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих оксибутинин, информацией о риске развития нарушения поведения⁹.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ

Декслансопразол — ингибитор протонного насоса, подавляет секрецию желудочного сока путем угнетения H^+/K^+-ATP -азы в париетальных клетках желудка. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты. Применяется для лечения эрозивного эзофагита и облегчения прояв-

⁵ TOPAMAX (NDA-020844) (TOPIRAMATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 16/19/2018 (SUPPL-49). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetymedwatch/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1064>

⁶ DILANTIN-125 (NDA-008762) (PHENYTOIN) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/18/2018 (SUPPL-62). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetymedwatch/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=135>

⁷ ORABLOC (NDA-022466) (ARTICAIN HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/02/2018 (SUPPL-5). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetymedwatch/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1730>

⁸ BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE W/EPINEPHRINE (NDA-022046) (BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/02/2018 (SUPPL-9). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetymedwatch/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1725>

⁹ DITROPAN XL (NDA-020897) (OXYBUTYNIN CHLORIDE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/26/2018 (SUPPL-36). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetymedwatch/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=412>

лений изжоги, для симптоматического лечения рефлюкс-эзофагита.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих декслансопразол, информацией о риске развития полипов фундальных желез желудка¹⁰.

Пантопразол — ингибитор H^+/K^+ -АТФ-азы, блокирует конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты, снижает уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке. Пантопразол обладает собственной противомикробной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Применяется для лечения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, синдрома Золлингера—Эллисона, рефлюкс-эзофагита, в составе комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori*.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пантопразол, информацией о риске развития полипов фундальных желез желудка¹¹.

Эзомепразол — ингибитор H^+/K^+ -АТФ-азы, правовращающий изомер омепразола. Снижает секрецию соляной кислоты в желудке за счет специфических целевых механизмов действия. Применяется для лечения рефлюкс-эзофагита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.

В августе 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эзомепразол, информацией о риске развития полипов фундальных желез желудка¹².

Фамотидин — блокатор гистаминовых H_2 -рецепторов III поколения, подавляет продукцию соляной кислоты, как базальную, так и стимулированную гистамином, гастрином и в меньшей степени ацетилхолином, а также снижает актив-

ность пепсина. Применяется для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера—Эллисона, для профилактики синдрома Мендельсона при проведении общей анестезии.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фамотидин, информацией о риске развития рабдомиолиза, интерстициальной пневмонии и удлинения интервала QT¹³.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Кетоконазол — противогрибковое средство, тормозит синтез эргостерола, необходимого для синтеза клеточной стенки грибов, нарушает проницаемость клеточной стенки. Применяется для лечения поражений кожи, волос и ногтей, вызванных дерматофитами или дрожжевыми грибами, микозов желудочно-кишечного тракта и глаз, кожного лейшманиоза, себорейного дерматита, системных микозов, грибкового сепсиса, вагинального кандидоза и микозов у больных с иммунодефицитом.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих кетоконазол, информацией о риске развития хейлита¹⁴.

Миноциклин — антибиотик группы тетрациклинов, оказывает бактериостатическое действие на клетки чувствительных штаммов микроорганизмов за счет обратимого ингибирования синтеза белка на уровне 30S-субъединиц рибосом. Обладает широким спектром антибактериальной активности. Применяется для лечения инфекций кожи, пятнистой лихорадки Скалистых гор и других риккетсиозов, сыпного и брюшного тифа, Ку-лихорадки, инфекций дыхательных путей, орнитоза, трахомы, инфекций канала шейки матки и заднего прохода у взрослых, циклической лихорадки, чумы, туляремии, холеры, бруцеллеза,

¹⁰ DEXILANT (NDA-022287) (DEXLANSOPRAZOLE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/07/2018 (SUPPL-30). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=517>

¹¹ PANTOPRAZOLE SODIUM (NDA-209463) (PANTOPRAZOLE SODIUM) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/10/2018 (SUPPL-5). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1693>

¹² NEXIUM (NDA-021153) (ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/07/2018 (SUPPL-53). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=521>

¹³ PEPCID (NDA-019462) (FAMOTIDINE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/21/2018 (SUPPL-39). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1609>

¹⁴ EXTINA (NDA-021738) (KETOCONAZOLE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/20/2018 (SUPPL-7). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1610>

сифилиса, гонореи, листериоза, сибирской язвы, ангины Венсана и актиномикоза.

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих миноциклин, информацией о риске развития лимфаденопатии¹⁵.

Хинолоны и фторхинолоны (циноксацин, ципрофлоксацин, флуфеквин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, пипемидовая кислота, прулифлоксацин и руфлоксацин) — антибактериальные ЛС широкого спектра действия с активностью в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Применяются при инфекционных заболеваниях, в том числе опасных для жизни, когда альтернативные антибактериальные ЛС недостаточно эффективны.

В июле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фторхинолоны, информацией о риске развития гипогликемии и гипогликемической комы, а также НР, связанных с психическим здоровьем¹⁶. Для каждого препарата группы фторхинолонов в разделе «Особые указания и меры предосторожности» описаны НР, связанные с психическим здоровьем. При этом для отдельных препаратов НР различаются. В инструкциях по медицинскому применению препаратов целесообразно НР, связанные с психическим здоровьем (нарушение внимания, дезориентация, возбуждение, нервозность, нарушение памяти и бред), выделить из НР со стороны центральной нервной системы в отдельную подгруппу.

В сентябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фторхинолоны, информацией о риске развития аневризмы и расслоения аорты (особенно у пожилых пациентов)¹⁷.

В декабре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований было

принято аналогичное решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фторхинолоны (пероральная, инъекционная формы), информацией о риске развития расслоения и разрыва аорты. FDA также рекомендовало не назначать фторхинолоны пациентам с аневризмой аорты или подверженным риску развития аневризмы аорты (при атеросклеротических изменениях сосудов, гипертонии и некоторых генетических заболеваниях, таких как синдромы Марфана, Элерса–Данлоса), а также пожилым пациентам. Пациентов следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении симптомов, позволяющих предположить аневризму аорты (внезапная сильная боль в области живота, груди и спины)¹⁸.

В ноябре 2018 г. Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ЕМА на основании результатов обзора PRAC/ЕМА принял решение приостановить продажу препаратов, содержащих цинкоксацин, флуфеквин, налидиксовую кислоту и пипемидовую кислоту¹⁹.

CHMP рекомендовал дополнить информацию для медицинских работников и пациентов сведениями о серьезных потенциальных НР (тендиниты, разрывы сухожилий, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, депрессия, хроническая усталость, нарушения памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), которые могут возникнуть на фоне приема фторхинолонов и спустя некоторое время после лечения. Следует отказаться от применения фторхинолонов при первых признаках НР со стороны мышц, сухожилий или суставов (боль и воспаление), а также нервной системы (признаки нейропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость). Рекомендовано не использовать фторхинолоны при лечении инфекций, которые не являются тяжелыми и могут пройти без терапии антибактериальными препаратами (например, инфекции горла); при лечении небактериальных инфекций (например, небактериального хронического простатита); для предотвращения диа-

¹⁵ MINOCIN (NDA-050445) (MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/16/2018 (SUPPL-30). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1753>

¹⁶ FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. [07-10-2018]. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>

¹⁷ 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

¹⁸ FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. FDA Drug Safety Communication. [12-20-2018]. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>

¹⁹ Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Press release 16/11/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>

реи путешественников или повторных инфекций нижних мочевых путей, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря; для лечения легких или умеренных бактериальных инфекций, если другие обычно рекомендуемые антибактериальные средства не могут быть использованы.

Фторхинолоны следует использовать с особой осторожностью у лиц с повышенным риском повреждения сухожилий: пожилых, с заболеваниями почек, получающих терапию системными кортикостероидами, а также перенесших трансплантации органов²⁰.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Антиретровирусные препараты (абакавир, долутегравир, ламивудин, зидовудин, атазанавир, кобицистат, эмтрицитабин, тенофовир, дарунавир, дидазозин, рилпивириин, эфавиренз, энфувиртид, этравирин, фосампренавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, маравирик, ралтегравир, рилпивириин, невирапин, саквинавир, типранавир) и их комбинации. Применяются для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей.

В июле 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению антиретровирусных препаратов и их комбинаций информацией о риске развития аутоиммунного гепатита²¹.

В сентябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих абакавир+долутегравир+ламивудин, информацией о риске увеличения массы тела²².

Препараты прямого противовирусного действия (даклатасвир, дасабувир, элбасвир, grazoprevir, glecaprevir, пибрентасвир, софосбувир, омбитасвир, ритонавир) и их комбинации. Применяются для лечения вирусного гепатита С.

У некоторых пациентов на фоне приема препаратов прямого противовирусного действия наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови (гипогликемия). В октябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению препаратов прямого противовирусного действия и их комбинаций информацией о риске развития дисгликемии. Рекомендовано строго контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, принимающих эти препараты, и при необходимости корректировать схему лечения диабета²³.

Софосбувир — ЛС, действующее как пангенотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С, необходимой для репликации вируса. Представляет собой нуклеотидное пролекарство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активного аналога уридинтрифосфата (GS-461203). С помощью полимеразы NS5B соединение GS-461203 может встраиваться в строящуюся цепочку РНК вируса гепатита С и действовать как обрыватель цепи. Применяется для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов в комбинации с другими ЛС.

В сентябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих софосбувир, информацией о риске развития ангионевротического отека²⁴.

*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.*

²⁰ Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Press release 16/11/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>

²¹ 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

²² TRIUMEQ (NDA-205551) (ABACAVIR SULFATE; DOLUTEGRAVIR SODIUM; LAMIVUDINE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/06/2018 (SUPPL-14). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=167>

²³ 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

²⁴ VOSEVI (NDA-209195) (SOFOSBUVIR; VELPATASVIR; VOXILAPREVIR) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/27/2019 (SUPPL-4). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1361>



**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) — **T57940**

