

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

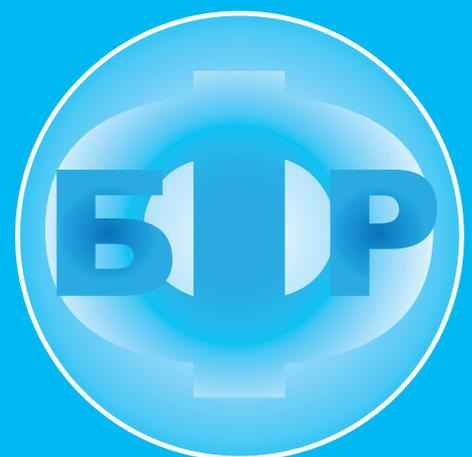
Том 8, № 2
Volume 8, No. 2
2020

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

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



Архив журнала размещен в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), «Российский индекс цитирования» (РИНЦ) «КиберЛенинка», Российская государственная библиотека, Академии Google (Google Scholar) и др.

Журнал входит в перечень ведущих периодических изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

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 не менее чем двумя рецензентами. Используется модель двойного слепого рецензирования.

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

Материалы заочных конференций не публикуются.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY [BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 1994 г., до 2006 г. назывался «Безопасность лекарств», в 2006–2012 гг. — «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.06 Психиатрия, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.09 Инфекционные болезни, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.30 Геронтология и гериатрия.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Лепяхин Владимир Константинович, главный редактор, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Романов Борис Константинович, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Аляутдин Ренад Николаевич, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Корсун Лилия Владимировна, ответственный секретарь редколлегии, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия);
Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)
Дроздов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсариневич, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)
Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)
Нейман Инесса, д-р фарм. наук, Пфайзер (Нью-Йорк, США)
Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Астахова Алла Васильевна, канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)
Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)
Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)
Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Чельцов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИЯ:

Смирнова Юлия Анатольевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Шестакова Алина Павловна, редактор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 1994, it was named *Safety of Medicines* in 1994–2006, and *Safety of Medicines and Pharmacovigilance* in 2006–2012.

It is an unparalleled publication covering pharmacotherapy issues that are associated with risks of adverse reactions. The journal publishes materials on medicine efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and streamlining of methods used for disease prevention and treatment, results of studies investigating mechanisms of action and adverse reactions of medicines, updated information about decisions of national regulatory authorities concerning restrictions on the marketing of medicines and variation of patient information leaflets due to changes in the safety profiles.

The journal publishes original research articles, reviews, clinical case studies pertaining to medical research and one of the following specialist fields: 14.03.06 Pharmacology, Clinical Pharmacology, 14.01.04 Internal Diseases, 14.01.05 Cardiology, 14.01.06 Psychiatry, 14.01.08 Pediatrics, 14.01.09 Infectious Diseases, 14.01.11 Nervous Diseases, 14.01.30 Gerontology and Geriatrics.

EDITORIAL BOARD:

Vladimir K. Lepakhin, Editor-in-Chief, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Boris K. Romanov, Deputy Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Renad N. Alyautdin, Deputy Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Lilia V. Korsun, Executive Editor, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medicinal Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Irkutsk, Russia)
Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);
Maxim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia);
Inessa Neyman, Dr. Sci. (Pharm.), Pfizer, Inc. (New York, USA)
Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)
Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL STAFF:

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Alina P. Shestakova, Editor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика)

О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова

Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени

А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Стратегия рациональной терапии острых респираторных инфекций у пациентов с коморбидной патологией

Т. А. Руженцова, Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Н. А. Мешкова, А. А. Гарбузов

Результаты социологического исследования по изучению информационной потребности специалистов системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов в формировании мастер-файла системы фармаконадзора

Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик, М. В. Проценко, Д. Г. Карапетян

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Анализ клинического случая длительного наблюдения за пациентом с коморбидной депрессией, особенности психофармакотерапии

В. В. Архипов, Е. К. Абакумова, Я. С. Дмитриева, Н. И. Зыкова, Ю. Р. Болсуновская

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация по мониторингу безопасности лекарственных средств

CONTENTS

REVIEWS

57 **Drug-Induced Heart Failure (Part 2: Mechanisms of Development, Clinic, Differential Diagnosis, Risk Factors, Treatment and Prevention)**

O. D. Ostroumova, I. V. Goloborodova

66 **Drug-Induced Fatty Liver Disease**

A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova

ORIGINAL ARTICLES

77 **Treatment of acute respiratory infections in patients with comorbid pathology: real practice**

T. A. Ruzhentsova, D. A. Khavkina, N. A. Meshkova, P. V. Chukhlyaev, A. A. Garbuzov

84 **Results of a sociological survey on the needs of drug safety monitoring specialists for information on the creation of the pharmacovigilance system master file**

N. G. Goloenko, R. I. Yagudina, A. Yu. Kulikov, V. G. Serpik, M. V. Protsenko, D. G. Karapetyan

CLINICAL OBSERVATIONS

90 **Analysis of the Clinical Case of Long-term Monitoring of a Patient with Comorbid Depression: Special Considerations of Psychopharmacotherapy**

V. V. Arkhipov, E. K. Abakumova, Ya. S. Dmitrieva, N. I. Zykova, Yu. R. Bolsunovskaya

RELEVANT INFORMATION

104 **Drug Safety Monitoring Information**

Журнал «Безопасность и риск» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-55538 от 7 октября 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва,

Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – Т57940,

в каталоге «Издания органов НТИ» агентства «Роспечать»,

агентства «Урал-Пресс» – 57940. Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография ООО «Буки Веди»:

115093, Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, стр. 2.

Подписано в печать: 17.06.2020

Journal "Safety and Risk of Pharmacotherapy" is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications.

Certificate PI No. FS77-55538 dated October 7, 2013

Founder: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products"

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription indices are provided in the catalogue

"Pressa Rossii" – T57940, in the Rospechat agency' catalogue

"Izdaniya organov NTI" – 57940. Print run: 100 copies. Free price.

Publisher "NEICON ISP" LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office "Buki Vedi" LLC:

1/58 Partiyny lane, Moscow 115093

Passed for printing: June 17, 2020

Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика)

*О. Д. Остроумова¹, И. В. Голобородова²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное 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. Сердечная недостаточность представляет собой сложный клинический синдром, обусловленный нарушением насосной функции сердечной мышцы, этиологически связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в абсолютном большинстве случаев требующий применения сложных терапевтических схем с назначением нескольких лекарственных средств одновременно. К настоящему времени известно несколько классов лекарственных средств (в том числе используемых при сердечной недостаточности), представители которых могут индуцировать развитие/прогрессирование сердечной недостаточности как у лиц, имеющих дисфункцию левого желудочка, так и у пациентов, не имеющих заболеваний сердца и сосудов. Цель работы: анализ и систематизация данных о механизмах развития, способах профилактики и терапии лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности при применении различных групп лекарственных средств. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность развивается на фоне применения блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), бета-адреноблокаторов, антиаритмических препаратов (дисопирамид, флекаинид, пропafenон, амиодарон, ибутилид, дофетилид дронедазон), антрациклинов (доксорубин) и других противоопухолевых средств (трастузумаб, бевацизумаб, инфликсимаб), гипогликемических препаратов (тиазолидиндионы, саксаглиптин, алоглиптин), нестероидных противовоспалительных средств, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. Выявлены различные механизмы развития сердечной недостаточности, ассоциированной с применением лекарственных средств. Развитие этой патологии может быть связано с кардиотоксическим действием конкретного препарата, а также с неблагоприятным воздействием на гемодинамику. Большое значение имеет наличие факторов риска развития сердечной недостаточности, включая специфические, характерные для групп лекарственных средств и отдельных препаратов. Выявление лекарственных средств, которые могут способствовать развитию/прогрессированию сердечной недостаточности, и возможных клинических проявлений этого состояния, своевременное информирование врачей и привлечение клинических фармакологов для оптимизации лечебного процесса может способствовать своевременной диагностике, лечению и профилактике сердечной недостаточности, вызванной применением лекарственных средств.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность; патогенез; факторы риска; блокаторы кальциевых каналов; бета-адреноблокаторы; антиаритмические препараты; антрациклины; гипогликемические препараты; глитазоны; нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования: Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):57–65. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-57-65>

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

Drug-Induced Heart Failure (Part 2: Mechanisms of Development, Clinical Signs, Differential Diagnosis, Risk Factors, Treatment and Prevention)

*O. D. Ostroumova¹, I. V. Goloborodova²

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

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

Abstract. Heart failure is a complex clinical syndrome caused by an impaired pumping function of the heart muscle, etiologically associated with cardiovascular disease and, in the vast majority of cases, requiring complex therapeutic regimens and simultaneous prescription of several drugs. To date, we know several classes of drugs (including those used for heart failure) which can induce development/progression of heart failure in both patients with left ventricular dysfunction, and in patients who do not have cardiovascular diseases. The aim of the study was to analyse and systematize data on development mechanisms, as well as methods of prevention and treatment of drug-induced heart failure when using different groups of drugs. It has been established that drug-induced heart failure is most often associated with the use of calcium channel blockers (verapamil, diltiazem, nifedipine), beta-blockers, antiarrhythmic drugs (disopyramide, flecainide, propafenone, amiodarone, ibutilide, dofetilide, dronedarone), anthracyclines (doxorubicin) and other antitumor drugs (trastuzumab, bevacizumab, infliximab), hypoglycemic drugs (thiazolidinediones, saxagliptin, alogliptin), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs,

including selective cyclooxygenase-2 inhibitors. The study revealed various mechanisms of heart failure development following drug treatment. In some patients, heart failure development is associated with the cardiotoxic effect of a particular drug, in others with adverse effects on hemodynamics. Much depends on risks of developing heart failure, including specific risks attributable to groups of drugs and individual drugs. The identification of drugs that can contribute to the development/progression of heart failure, and possible clinical manifestations of drug-induced heart failure, as well as provision of timely information to physicians, and engagement of clinical pharmacologists with the aim of optimizing treatment of patients can facilitate timely diagnosis, treatment and prevention of drug-induced heart failure.

Key words: heart failure; drug-induced heart failure; pathogenesis; risk factors; calcium channel blockers; beta-blockers; antiarrhythmic drugs; anthracyclines; hypoglycemic drugs; glitazones; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced heart failure (part 2: mechanisms of development, clinical signs, differential diagnosis, risk factors, treatment and prevention). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):57–65. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-57-65>

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

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем во всем мире. Внимание клиницистов по-прежнему уделяется этиологическим, патофизиологическим, клиническим аспектам, вопросам диагностики, лечения и профилактики этого синдрома. Одним из этиологических факторов развития/прогрессирования СН является применение лекарственных средств (ЛС). Это имеет особое значение при терапии пациентов с уже имеющейся СН, поскольку синдром имеет множественные разнообразные клинические проявления, сопровождается большим количеством сопутствующих патологических состояний, и в большинстве случаев такие пациенты получают несколько препаратов одновременно [1].

СН, развивающаяся или прогрессирующая вследствие применения ЛС, называется лекарственно-индуцированной [2]. Некоторые ЛС обладают способностью вызывать развитие/прогрессирование СН не только у пациентов, имеющих нарушение функции левого желудочка (ЛЖ), но и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Актуальность проблемы, распространенность лекарственно-индуцированной СН, а также факторы риска и основные группы ЛС, применение которых повышает риск развития или прогрессирования СН, были рассмотрены нами ранее [3].

Изучение и систематизация данных, касающихся особенностей патофизиологии влияния препаратов на сердечную мышцу, могут оказать помощь в предупреждении развития и управлении кардиотропными нежелательными реакциями ЛС.

Цель работы: анализ и систематизация данных о механизмах развития, способах профилактики и терапии лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности при применении различных групп лекарственных средств.

Патофизиологические механизмы развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Можно выделить следующие основные механизмы развития или усугубления СН под действием ЛС [1, 2]:

1) снижение сократимости миокарда (блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы (ББ), антиаритмические средства, антрациклины);

2) увеличение преднагрузки на миокард (глитазоны, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2));

3) увеличение постнагрузки на миокард (НПВС, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2).

Механизм возникновения СН на фоне терапии некоторыми ЛС (алоглиптин, саксаглиптин, ифосфамид и др.) остается неизвестным.

Блокаторы кальциевых каналов. БКК представляют собой гетерогенную группу ЛС, основной фармакологический эффект которых является торможение проникновения ионов кальция из внеклеточного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через кальциевые каналы L-типа. Представители БКК различаются между собой, в том числе по степени выраженности отрицательного инотропного действия на миокард [4]. Верапамил и дилтиазем оказывают наиболее сильное отрицательное инотропное действие, эти препараты не рекомендуются назначать пациентам с хронической СН (ХСН) и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <50% [5].

Нифедипин в экспериментах *in vivo* также демонстрировал сильный отрицательный инотропный эффект. Кроме того, следует учитывать и способность нифедипина влиять на нейрогуморальные механизмы регуляции кровообращения через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [6]. Связь нифедипина с развитием серьезных, требующих госпитализации обострений СН у пациентов с СН и низкой ФВ (СНнФВ) была продемонстрирована в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании U. Elkaayam с соавт. [7]. В настоящее время не вызывает сомнений, что нифедипин не следует использовать для терапии пациентов с дисфункцией ЛЖ.

БКК из группы дигидропиридина 2-го поколения в большей степени обладают избирательным действием в отношении сосудов и в меньшей степени снижают сократительную способность миокарда, чем препараты 1-го поколения, и, следовательно, меньше влияют на течение СН [8, 9]. Как фелодипин, так и амлодипин не были

ассоциированы с положительными эффектами при лечении пациентов с СН, но при приеме этих ЛС также не было отмечено развитие серьезных обострений СН по сравнению с плацебо. Эти данные позволяют предположить, что фелодипин и амлодипин можно относительно безопасно использовать для лечения таких клинических состояний, как АГ и стенокардия у пациентов с СНнФВ.

Бета-адреноблокаторы. ББ снижают сократимость миокарда за счет конкурентного антагонизма с катехоламинами (адреналином и норадреналином) в отношении β_1 -адренорецепторов. Препараты этой группы могут инициально (в начале лечения) усугублять течение СН, особенно если терапия начата с высоких доз ЛС или при быстром титровании дозы [2]. Однако использование карведилола, метопролола сукцината, бисопролола и небиволола в качестве постоянной терапии улучшало показатели ФВ ЛЖ и снижало частоту госпитализации и смертности от СН [2].

Антиаритмические ЛС. Многие ЛС из группы антиаритмиков способствуют развитию/прогрессированию СН посредством снижения сократимости миокарда. Дизопирамид, флекаинид, пропafenон обладают наиболее сильным отрицательным инотропным эффектом, тогда как амиодарон, ибутилид и дофетилид оказывают незначительное отрицательное инотропное действие на миокард. Дронедарон, в свою очередь, обладает способностью ухудшать течение СН, особенно у лиц с систолической дисфункцией ЛЖ, при этом механизм подобного действия остается неизвестным [10, 11].

Антрациклины и другие противоопухолевые ЛС. Механизмы антрациклин-индуцированной СН к настоящему времени выяснены не полностью. Ведущая патогенетическая роль при этом отводится оксидативному стрессу с развитием дисфункции клеток и их гибелью [1]. К другим возможным механизмам развития СН относят повреждение миокарда токсичными метаболитами антрациклинов, нарушение процессов β -адренергической стимуляции миокарда (адренергическая дисфункция), нарушение внутриклеточного транспорта кальция, снижение тканевого дыхания, стимулируемого аденозиндифосфатом, избыточное высвобождение вазоактивных соединений (гистамин, катехоламины) [12–14].

СН, вызванная антрациклинами, как правило, является необратимой [12]. Однако опубликованы данные клинических наблюдений, в которых показано полное исчезновение симптомов СН, вызванной доксорубицином [12, 15]. При этом механизм восстановления функциональной активности сердечной мышцы остается неизвестным [15]. Развитие доксорубицин-индуцированной СН в значительной степени зависит от дозы препарата, однако у пациентов с высоким риском

сердечно-сосудистых событий кардиотоксичность наблюдалась даже при его применении в низких дозах [16].

Механизм возникновения СН, индуцированной трастузумабом, неизвестен, но отличается от механизма кардиотоксичности антрациклинов — нежелательные реакции при применении трастузумаба связаны со снижением сократимости миокарда, а не с гибелью кардиомиоцитов [17]. Электронно-микроскопическое исследование тканей, полученных при биопсии миокарда у пациентов с трастузумаб-индуцированной СН, не показало типичных для некроза кардиомиоцитов ультраструктурных изменений [18]. Данные других исследований *in vivo* и *in vitro* позволили предположить, что механизм вызванной трастузумабом СН может быть частично опосредован инактивацией человеческих рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), которые располагаются на поверхности кардиомиоцитов [2, 19]. При этом нарушается взаимодействие рецепторов с нейрегулином-1 (белком из семейства эпидермального фактора, оказывающим антиапоптотическое действие) и блокируется передача соответствующих внутриклеточных сигналов [2, 19]. Трастузумаб-индуцированная СН, по-видимому, не связана с кумулятивной дозой этого препарата и в значительной степени обратима. Однако у некоторых пациентов снижение ФВ ЛЖ после прекращения терапии трастузумабом сохранялось [20, 21].

Бевацизумаб селективно связывается и ингибирует биологическую активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) на поверхности эндотелиальных клеток и эндотелиальных колониеобразующих клеток, что может привести к снижению ФВ ЛЖ и развитию СН путем подавления ангиогенеза [22].

Инфликсимаб с высокой аффинностью связывается с растворимой и трансмембранной формами фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), ингибируя связывание последнего с его рецептором [23]. У пациентов с ревматоидным артритом подобное действие препарата при наличии имеющихся факторов риска ССЗ — сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) — может вызвать развитие СН с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ [24].

Тиазолидиндионы (глитазоны). Использование глитазонов ассоциировано с задержкой жидкости и развитием СН. Так, W.H. Tang с соавт. [25] показали, что у пациентов, получавших глитазоны, объем плазмы крови увеличивался на 6–7%. В настоящее время точный механизм задержки жидкости неизвестен, предполагают, что он может быть связан с повышенной проницаемостью эндотелиальных клеток или влиянием глитазонов на почечную гемодинамику [1, 2]. Результаты исследований

показали, что задержка жидкости в организме, связанная с приемом глицеролинов, не поддается лечению петлевыми диуретиками, но обратима при прекращении терапии препаратами глицеролинов [26, 27]. Более поздние исследования показали, что диуретики, действие которых осуществляется на уровне дистальных почечных канальцев (гидрохлортиазид и спиронолактон), могут быть эффективными для уменьшения степени задержки жидкости, возникшей на фоне терапии глицеролинами [28, 29].

Нестероидные противовоспалительные средства, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2. НПВС представляют собой химически разнородную группу ЛС, имеющих сходный механизм действия, заключающийся в ингибировании фермента ЦОГ. Известно, что у пациентов с СН почечный гомеостаз поддерживается главным образом почечным простагландином E_2 , который обладает способностью ингибировать реабсорбцию натрия в толстом восходящем отделе петли Генле и в собирающих канальцах, а также противодействующим антидиуретическим эффектом вазопрессина в собирающих канальцах [2]. НПВС, ингибируя ЦОГ, нарушают выработку вазодилатирующего простагландина E_2 с нарушением почечного гомеостаза, задержкой натрия и воды и ухудшением симптомов СН [30, 31]. При одновременном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) НПВС вступают с ними в конкурентные взаимоотношения на уровне пролекарственных форм в процессе печеночного метаболизма (препараты этих групп проходят стадию гидролиза при участии неспецифических эстераз) [31]. Имеет значение и ослабление гипотензивного действия иАПФ из-за задержки жидкости и блокирования синтеза простагландинов в сосудистой стенке. Кроме того, применение комбинации НПВС + иАПФ + диуретики сопровождается увеличением риска развития острого повреждения почек [32]. Механизм задержки натрия и жидкости при применении препаратов из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 аналогичен таковому у других представителей группы НПВС [33].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Механизмы, с помощью которых ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) саксаглиптин и алоглиптин вызывали развитие СН или ухудшали состояние у пациентов при ее наличии, неизвестны [1].

Клиническая картина и дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Клиническая картина лекарственно-индуцированной СН не отличается от таковой для СН, обусловленной другими причинами, — ночной

кашель, кровохарканье, одышка, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, плевральный выпот, хрипы в легких, слабость, утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок, снижение когнитивной функции (особенно у пожилых пациентов), боль в животе, увеличение печени, чувство переполнения в животе, асцит, увеличение массы тела (>2 кг/нед), периферические отеки, сердцебиение, смещение верхушечного толчка влево, ритм галопа, гепатоюгулярный рефлюкс, расширение яремных вен, ноктурия, кахексия [34, 35].

СН, связанную с применением ЛС, зачастую трудно отличить от СН, появление или обострение которой вызвано такими причинами, как избыток натрия и жидкости в организме, ишемия/инфаркт миокарда, низкая приверженность пациента к медикаментозной терапии, неконтролируемая АГ, аритмии (особенно фибрилляция предсердий), поражение клапанов сердца, инфекции, нарушение функции почек, анемия, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем, тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность [2]. Подозрение на лекарственную обусловленность СН должно возникать, когда временная последовательность введения препарата (или увеличения его дозы), потенциально способного вызвать/усугубить течение СН, совпадает с появлением/усилением симптомов СН. Для большинства ЛС, вызывающих/усугубляющих течение СН, ухудшение симптомов начинается вскоре (в течение нескольких дней) после начала терапии препаратом или увеличения дозы [2].

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Наиболее важным фактором риска развития СН, вызванной применением ЛС, является наличие клинически выраженной или бессимптомной дисфункции ЛЖ [2]. Лица пожилого возраста в целом более восприимчивы к действию ЛС, в том числе, вероятно, и в отношении развития лекарственно-индуцированной СН [2]. Существуют также факторы риска, ассоциированные с использованием отдельных групп ЛС.

Антиаритмические ЛС. Преобладающим фактором риска развития СН, индуцированной антиаритмическими ЛС, является дисфункция ЛЖ у пациента [11]. Пациенты с СН обладают также высоким риском внезапной сердечной смерти [2]. Поскольку многие антиаритмики усугубляют симптомы СН, оценка соотношения риска и пользы применения конкретного препарата чрезвычайно важна для этой группы пациентов.

Антрациклины и другие противоопухолевые ЛС. К факторам риска развития антрациклин-

индуцированной СН относят кумулятивную дозу доксорубицина ≥ 550 мг/м² поверхности тела, режим терапии с интервалом 3 недели, пожилой возраст, сопутствующую лучевую терапию, затрагивающую область сердца, одновременное применение антрациклинов с циклофосфамидом, амсакрином, фторурацилом, дактиномицином, митрамицином, митомицином или винкристином [13, 14, 36].

Исследование D.D. Von Hoff с соавт. [36] показало, что повышенный риск развития СН связан с увеличением кумулятивных доз, а также со схемой применения доксорубицина. Было установлено, что терапия с введением еженедельных доз ЛС была ассоциирована со значительно более низкой частотой возникновения СН по сравнению со схемой терапии, предполагающей введение более высоких доз каждые 3 недели. Кроме того, риск развития доксорубицин-индуцированной СН возрастал с увеличением возраста пациентов, однако у детей моложе 15 лет частота возникновения этой патологии была выше, чем у взрослых. Результаты исследования показали, что такие факторы риска, как кумулятивная доза, схема приема и возраст пациента, оставались независимыми предикторами развития антрациклин-индуцированной СН после многофакторного анализа.

У детей факторами риска развития антрациклин-индуцированной СН являются высокая кумулятивная доза, лучевая терапия, затрагивающая область сердца, терапия в возрасте младше 4 лет, использование максимальной дозы в течение 1 недели (>45 мг/м² поверхности тела), первая неделя после начала терапии, использование даунорубицина, амсакрина, негроидная раса, женский пол, трисомия 21 [2].

Факторы риска СН, вызванной противоопухолевыми биологическими препаратами, включают пожилой возраст, высокий индекс массы тела, сопутствующую антигипертензивную терапию, трастузумаб-индуцированное снижение ФВ ЛЖ, одновременное использование антрациклинов, кумулятивную дозу антрациклинов, сопутствующую терапию таксанами и капецитабином, ревматоидный артрит, ишемическую болезнь сердца [2].

Тиазолидинионы (глитазоны). В ретроспективном обзоре W.H. Tang с соавт. [25] приведены результаты изучения частоты задержки жидкости у 111 пациентов с СД 2 типа и подтвержденной систолической СН, получавших глитазоны. Авторы отметили, что повышенный риск задержки жидкости наблюдался у женщин и у лиц, использовавших инсулин. При этом не было обнаружено связи между исходной тяжестью СН и развитием задержки жидкости.

К другим факторам риска развития СН при применении глитазонов относят имеющиеся у па-

циента дисфункцию ЛЖ, клинически выраженную ишемическую болезнь сердца в анамнезе (включая инфаркт миокарда), повышенное артериальное давление, гипертрофию ЛЖ, выраженные поражения митрального или аортального клапанов, возраст старше 70 лет, СД длительностью более 10 лет, отечный синдром, лечение петлевыми диуретиками, развитие периферических отеков или увеличение веса, сопутствующую терапию инсулином, хроническое заболевание почек [37].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Изучение сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 в большинстве случаев проводилось с участием пациентов, которые были отнесены к группе высокого риска сердечно-сосудистых событий и имели в анамнезе острый коронарный синдром, клинические события, связанные с атеросклерозом и дислипидемией, АГ, курение, возраст 55 лет и старше для мужчин и 60 лет и старше для женщин. Однако в ряде исследований было показано, что преобладающим фактором риска развития СН, ассоциированной с приемом иДПП-4, являлось наличие у пациентов дисфункции ЛЖ [38–40].

Профилактика лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Оптимальным способом профилактики лекарственно-индуцированной СН является исключение использования ЛС — потенциальных индукторов ее развития/прогрессирования, особенно у лиц с уже имеющейся дисфункцией ЛЖ.

Дилтиазем, верапамил, дизопирамид, флекаинид и пропafenон в связи с высокой частотой развития/усугубления СН при их применении не должны быть использованы для лечения пациентов, имеющих СН или бессимптомную дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ $<40\%$). В случае необходимости использования ББК у пациентов с СН применение фелодипина или амлодипина является более безопасной альтернативой по сравнению с недигидропиридиновыми ББК или нифедипином [2].

Профилактика СН, ассоциированной с применением ББ, достигается использованием только рекомендованных при СН препаратов этой группы (бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол), начальной терапией низкими дозами ББ и медленным титрованием доз, особенно в течение первых 6–8 недель терапии [2].

Имеются данные, что профилактика антрациклиновой кардиомиопатии достигается использованием антиоксидантов (коэнзима Q10, карнитина), предварительным введением антигистаминных препаратов, хромоглициевой кислоты, пробукола или дексразоксана (если кумулятивная доза доксорубицина достигла 300 мг/м² поверхности тела) [2, 41, 42]. Другие возможные

стратегии ограничения токсичности антрациклинов включают ограничение кумулятивной дозы, замену болюсного введения медленной инфузией и использование липосомальных антрациклинов вместо других форм препаратов [2, 41].

Тиазолидиндионы (глитазоны) усугубляют декомпенсацию, повышают риск задержки жидкости и тем самым увеличивают риск прогрессирования ХСН, поэтому они не рекомендованы для лечения пациентов при сочетании СД и СН [34, 35, 43]. Ингибиторы ДПП-4 не предотвращают развитие ХСН и также не могут считаться приоритетными к назначению больным при сочетании СД и СН [34, 35, 43]. Альтернативой глитазоном и средством выбора для лечения пациентов с СД и СН является метформин, безопасный в отношении развития/усугубления течения СН [34, 35, 43]. Кроме того, существует возможность использования препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (sodium-glucose transport protein 2, SGLT-2), обладающих натрий-уретическими и диуретическими свойствами. Препараты этой группы способны предотвращать риск развития и прогрессирования ХСН, в том числе и у пациентов с СД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [34, 35, 43].

Альтернативой НПВС могут служить ЛС нескольких групп, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, выбор препарата при этом зависит от целей терапии [2]. Для лечения остеоартрита у лиц с СН предпочтительными могут быть нефармакологические (например, физиотерапия) и фармакологические (например, ацетаминофен, внутрисуставные стероидные инъекции, глюкозамин) методы лечения. При необходимости назначения НПВС следует учитывать, что применение препаратов в низких дозах в течение короткого периода времени, как правило, связано с более низким риском развития нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий.

Лица, злоупотребляющие алкоголем, подвержены более высокому риску развития СН по сравнению с теми, кто его не употребляет, что связывают с индуцированным этанолом нарушением структуры и функции сократительного аппарата кардиомиоцитов, поэтому необходимо рекомендовать пациенту ограничить употребление алкоголя (не более 7 стандартных порций в неделю) [2, 35].

В случае необходимости назначения пациенту ЛС, потенциально способного вызвать развитие/усугубление течения СН, для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированной СН следует [1, 2]:

- предупредить пациента о возможности появления или ухудшения симптомов СН (одышка, потеря аппетита, быстрое увеличение веса, отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме

и/или боль в животе, сухой кашель, повышенная утомляемость, нарушение сна), а также о необходимости немедленного уведомления врача в случае развития таких симптомов;

- обучить пациента, а также членов его семьи распознавать симптомы СН, сообщить пациенту о необходимости ежедневного взвешивания для отслеживания изменений массы тела, которые могут указывать на задержку жидкости в организме (увеличение массы тела >1 кг/сут);

- предупредить пациента об опасности применения без назначения врача таких ЛС, как НПВС, препараты растительного происхождения, содержащие солодку, а также симпатомиметики, которые часто используются в качестве препаратов для лечения кашля и воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей;

- предупредить пациента о необходимости консультации с врачом до начала терапии любыми новыми ЛС, включая препараты безрецептурного отпуска.

Лечение лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

При обнаружении признаков СН на фоне применения того или иного ЛС прежде всего необходимо прекращение терапии препаратом-индуктором СН, а также назначение ЛС, используемых при стандартной терапии СН [44, 45]. Как правило, восстановление исходного состояния миокарда связано с периодом полураспада повреждающего агента при его элиминации (время, за которое концентрация препарата в крови уменьшается вдвое в сравнении с фазой его равновесного распределения). Исключение составляет доксорубин, поскольку восстановление миокарда начинается в среднем через 30 дней после введения последней дозы этого препарата [40]. Схема терапии пациентов с развившейся/обострившейся СН должна включать препараты с доказанной эффективностью, такие как ингибиторы иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ, ингибиторы неприлизина, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, в отдельных случаях — диуретики и/или дигоксин [34, 44].

Участие клинических фармакологов на разных этапах ведения пациентов способно оказать реальную помощь в выявлении лиц, подверженных риску развития/обострения СН, связанной с применением ЛС, а также в выявлении препаратов, вызывающих возникновение или прогрессирование СН. Кроме того, помощь клинического фармаколога необходима при определении способов лечения в условиях необходимости исключения ЛС, способных усугубить СН, и при контроле проведения эффективных лечебных и профилактических мероприятий. Клинический фармаколог

может оказать помощь в информировании пациентов, имеющих СН, об опасности и ограничениях использования некоторых препаратов безрецептурного отпуска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СН, являясь одной из наиболее важных, сложных и нерешенных медико-социальных и экономических проблем, по-прежнему остается в центре пристального внимания теоретиков и практиков медицины и требует постоянного динамического изучения и анализа этиологических, патогенетических, клинических и лечебных аспектов.

Проведенные анализ и систематизация данных научной литературы показали, что некоторые ЛС обладают способностью индуцировать развитие/прогрессирование СН как у пациентов, имеющих нарушение функции ЛЖ, так и у лиц без ССЗ. При этом если для одних ЛС механизмы негативного кардиотропного влияния определены, то для других неизвестны и требуют дальнейшего изучения. СН, индуцируемая антрациклинами и другими противоопухолевыми ЛС, развивается вследствие прямого кардиотоксического действия, свойственного этим препаратам. Развитие/усугубление СН при применении БКК, ББ, антиаритмических препаратов связывают со снижением сократительной функции миокарда, при применении неселективных НПВС или ингибиторов ЦОГ-2 — с провоцированием нейрогуморальных нарушений. Механизм влияния на развитие/прогрессирование СН гипогликемических препаратов остается не до конца изученным.

Особое значение в развитии лекарственно-индуцированной СН имеет наличие у пациента

факторов риска, учет и, по возможности, коррекция которых, наряду с исключением/ограничением использования ЛС — индукторов СН, играет основополагающую роль в терапии и профилактике лекарственно-индуцированной СН.

Для выявления препаратов, вызывающих развитие/прогрессирование СН, а также оптимизации схемы терапии пациентов с лекарственно-индуцированной СН является целесообразным привлечение клинических фармакологов. Широкая информированность медицинских работников о ЛС, применение которых может привести к развитию/прогрессированию СН, о механизмах их действия, факторах риска развития лекарственно-индуцированной СН, способах ее диагностики, лечения и профилактики является необходимым условием успешного лечения пациентов с ССЗ.

Вклад авторов. *О. Д. Остроумова* — идея, концепция и дизайн исследования, работа с источниками литературы, анализ данных, написание и редактирование текста; *И. В. Голобородова* — концепция и дизайн исследования, работа с источниками литературы, анализ данных, написание текста.

Authors' contributions. *Olga D. Ostroumova*—elaboration of the study idea, concept, and design; literature review; analysis of data; writing and revising the text; *Irina V. Goloborodova*—elaboration of the study concept and design; literature review; analysis of data; writing the text.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(6):e32–69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000426>
2. Al Hamarneh YN, Tsuyuki RT. Heart failure. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 501–21.
3. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть I: актуальность, распространенность, причины). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):23–35. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced heart failure (part 1: urgency, prevalence and causes). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):23–35 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35>
4. Parameshwar J, Poole-Wilson PA. The role of calcium antagonists in the treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1993;14(Suppl A):38–44. https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_a.38
5. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. *Drug Saf*. 1996;15(2):91–106. <https://doi.org/10.2165/00002018-199615020-00002>
6. Bohm M, Schwinger RH, Erdmann E. Different cardiodepressant potency of various calcium antagonists in human myocardium. *Am J Cardiol*. 1990;65(15):1039–41. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)91013-v](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91013-v)
7. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990;82(6):1954–61. <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.6.1954>
8. Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):308–14. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.04.004>
9. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96(3):856–63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.856>
10. Podrid PJ. Safety and toxicity of antiarrhythmic drug therapy: benefit versus risk. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(Suppl 6):S65–73.

11. Pfisterer M. Negative inotropic effects of antiarrhythmic drugs: a clinical point of view. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(Suppl 6):S44–7.
12. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, et al. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer*. 1997;21(6):301–60. [https://doi.org/10.1016/s0147-0272\(97\)80001-3](https://doi.org/10.1016/s0147-0272(97)80001-3)
13. Porembka DT, Lowder JN, Orlowski JP, Bastulli J, Lockrem J. Etiology and management of doxorubicin cardiotoxicity. *Crit Care Med*. 1989;17(6):569–72. <https://doi.org/10.1097/00003246-198906000-00019>
14. Кузьмина ТП, Давыдкин ИЛ, Терешина ОВ, Данилова ОЕ, Шпигель АС, Бетанели ТШ и др. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(1):34–42. [Kuzmina TP, Davydkin IL, Tereshina OV, Danilova OE, Shpigel AS, Betaneli TSh, et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(1):34–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190105>
15. Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity: report of three cases. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):814–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-6-814>
16. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(6):1213–25. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>
17. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900–2. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.827>
18. Ewer MS, Voelchik MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7820–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.300>
19. Степанова ЕВ, Зейналова КР. Механизмы резистентности к трастузумабу. *Российский биотерапевтический журнал*. 2011;10(3):3–8. [Stepanova EV, Zeinalova KR. Mechanisms of trastuzumab resistance. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*. 2011;10(3):3–8 (In Russ.)]
20. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459–67. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831060-00002>
21. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3525–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0106>
22. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):632–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.9129>
23. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–40. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2>
24. Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(19):1791–804. <https://doi.org/10.2146/ajhp100637>
25. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1394–8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00159-1)
26. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med*. 2001;52:239–57. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.239>
27. Woollerton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ*. 2002;166(2):219.
28. Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, Lorand D, Stewart M, Viberti G, et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3482–90. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060606>
29. Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. *Drug Saf*. 2007;30(9):741–53. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730090-00002>
30. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*. 2003;63(6):525–34. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363060-00001>
31. Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, Stricker BH. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Saf*. 1997;17(3):166–80. <https://doi.org/10.2165/00002018-199717030-00003>
32. Леонова МВ, Алимova ЭЭ, Еремина ЮН. Опасная комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств в клинической практике. *Фарматека*. 2016;(19):69–75. [Leonova MV, Alimova EE, Eremina YuN. Dangerous combination of angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics, and nonsteroidal antiinflammatory drugs in clinical practice. *Farmateka*. 2016;(19):69–75 (In Russ.)]
33. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62(11):1599–609. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262110-00003>
34. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграмбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6):8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(6):8–158 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
36. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
37. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):56–63. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.256>
38. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
39. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>

41. Чернов ВИ, Кравчук ТЛ, Зельчан РВ, Подоплекин ДМ, Гольдберг ВЕ. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;1(1):19–25. [Chernov VI, Kravchuk TL, Zelchan RV, Podoplekin DM, Goldberg VE. Possibility of drug prevention anthracycline-induced cardiotoxicity. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2015;1(1):19–25 (In Russ.)]
42. Евсина ОВ, Селиверстова ДВ. Подходы к профилактике кардиотоксичности у пациентов с онкологической патологией. *Кардиология*. 2018;58(S11):4–13. [Evsina OV, Seliverstova DV. Approaches to the prevention of cardiotoxicity in patients with oncological disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(S11):4–13 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2514>
43. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1):1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1–144 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
45. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, Giannetti N, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol*. 2007;23(1):21–45. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)70211-8](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70211-8)

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

Голобородова Ирина Васильевна, канд. мед. наук. *Irina V. Goloborodova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Статья поступила 21.01.2020

После доработки 20.04.2020

Принята к печати 29.05.2020

Article was received 21 January 2020

Revised 20 April 2020

Accepted for publication 29 May 2020

Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени

*А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

Резюме. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени (ЛЖБП) — это группа осложнений фармакотерапии, распространенность которых составляет около 10% от всех нежелательных реакций. Цель работы — анализ и систематизация данных о лекарственных средствах, применение которых может потенциально приводить к развитию ЛЖБП, а также о патофизиологических механизмах ее развития, способах диагностики, лечения и профилактики. Анализ данных научной литературы показал, что чаще всего данное осложнение возникало при приеме амиодарона, метотрексата, тамоксифена, вальпроевой кислоты и некоторых других лекарственных средств. Установлено, что основными факторами риска развития ЛЖБП являются коморбидность/полиморбидность и митохондриальная дисфункция. Показано, что в связи с отсутствием патогномичных клинических проявлений ЛЖБП оптимальной тактикой для постановки соответствующего диагноза является тщательный сбор анамнеза, в том числе лекарственного, использование шкал RUCAM и Нارانжо, анализ ряда биохимических показателей (аланиновой трансаминазы, аспаргиновой трансаминазы, билирубина, щелочной фосфатазы) крови и при необходимости биопсия печени. При развитии ЛЖБП необходимо по возможности отменить препарат, применение которого ассоциировано с возникновением нежелательной реакции, либо уменьшить его дозу, а также исключить факторы, которые потенциально могут ухудшать состояние пациента. Соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению препаратов, учет сопутствующей патологии и потенциально неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, а также проведение регулярного мониторинга состояния пациентов, принимающих лекарственные средства с известными гепатотоксическими эффектами, позволят специалистам практического здравоохранения осуществлять профилактику и своевременно выявлять случаи развития ЛЖБП.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени; лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени; нежелательные реакции лекарственных средств; коморбидность; полиморбидность; митохондриальная дисфункция

Для цитирования: Переверзев АП, Остроумова ОД. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):66–76. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76>

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

Drug-Induced Fatty Liver Disease

*A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova

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

Abstract. Drug-induced fatty liver disease (DIFLD) covers a group of adverse drug reactions whose prevalence accounts for about 10% of all adverse reactions. The aim of this review was to analyse and summarise data on medicines that can potentially lead to the development of DIFLD, as well as on the pathophysiological mechanisms of its development, methods of its diagnosis, treatment, and prevention. The analysis of scientific literature showed that most often this complication occurred following the use of amiodarone, methotrexate, tamoxifen, valproic acid, and some other medicines. It was demonstrated that the main risk factors for developing DIFLD are comorbidity/polymorbidity and mitochondrial dysfunction. Due to the lack of pathognomonic clinical manifestations of DIFLD the best approach to making diagnosis is to obtain a thorough medical history, including medication history, to use RUCAM and Naranjo scales, to analyse a number of blood chemistry parameters (alanine transaminase, aspartate transaminase, bilirubin, alkaline phosphatase), and, if necessary, to perform liver biopsy. Whenever DIFLD is observed in a patient, it is necessary, if possible, to discontinue the use of the medicine that caused the adverse reaction, or to lower its dose and to exclude the factors that may potentially affect the patient's condition. The following measures will help healthcare professionals to prevent and detect DIFLD in a timely manner: observing the requirements of the patient information leaflet, taking into account any comorbidity and potential adverse drug interactions, as well as regular monitoring of the condition of patients taking medicines with known hepatotoxic effects.

Key words: drug-induced liver injury; drug-induced fatty liver disease; adverse drug reactions; comorbidity; polymorbidity; mitochondrial dysfunction

For citation: Pereverzev AP, Ostroumova OD. Drug-induced fatty liver disease. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):66–76. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76>

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

Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени (ЛЖБП) — это серьезное осложнение фармакотерапии, ассоциированное с приемом ряда лекарственных средств (ЛС). Истинная распространенность поражений печени, ассоциированных с применением ЛС, неизвестна как по причине сокрытия (умышленного или неумышленного) пациентом информации обо всех принимаемых им ЛС и биологически активных добавках, так и в связи с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания. По разным данным, частота ЛЖБП составляет 3–10% от всех случаев развития нежелательных реакций (НР)¹ [1–10].

ЛЖБП морфологически может проявляться в форме стеатоза, стеатогепатита, фосфолипидоза. Это относительно редкое, однако клинически значимое осложнение фармакотерапии нередко остается недиагностированным ввиду того, что многие врачи склонны считать ЛЖБП сопутствующей патологией или осложнением основного заболевания, а не НР при применении ЛС [11].

Цель работы — анализ и систематизация данных о лекарственных средствах, которые могут потенциально приводить к развитию ЛЖБП, а также о патофизиологических механизмах ее развития, способах диагностики, лечения и профилактики.

Вопросы безопасности применения и гепатотоксичности ЛС растительного происхождения, биологически активных добавок к пище и продуктов питания остаются за рамками данного обзора.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

По данным Сети по изучению лекарственного поражения печени² (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN), которая была создана Национальным институтом диабета и заболеваний пищеварительной системы и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) с целью сбора и анализа информации о случаях тяжелого поражения печени на фоне приема ЛС, отпускаемых по рецепту и без рецепта, в том числе препаратов растительного происхождения и биологически активных добавок к пище, ЛЖБП наиболее часто протекает в форме стеатоза. Так, стеатоз наблюдался у 65 из 249 пациентов (26,2%) с ЛЖБП, у которых была выполнена биопсия печени [12]. Лекарственно-индуцированный стеатоз или стеатогепатит были диагностированы менее чем в 2% от всех случаев НАЖБП [13].

Повышенный риск развития ЛЖБП в виде микровезикулярного и макровезикулярного стеатоза, стеатогепатита и фосфолипидоза ассоциирован с применением некоторых фармакологических групп и отдельных ЛС (табл. 1).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Основными патогенетическими звеньями развития ЛЖБП являются дисфункция митохондрий, оксидативный стресс, нарушение переноса электронов в дыхательной цепи и образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS). Механизм возникновения **микровезикулярного стеатоза** обусловлен митохондриальной недостаточностью и последующим нарушением бета-окисления жирных кислот (ЖК), в результате чего в цитоплазме гепатоцитов происходит накопление недоокисленных ЖК в виде триглицеридов³ [13, 14]. В литературе и специализированных базах данных представлены сведения о том, что подобное поражение печени могут вызывать вальпроевая кислота, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, зидовудин, ретинол (витамин А) и некоторые другие ЛС⁴ [13].

Дальнейшее накопление триглицеридов в цитоплазме клеток печени вследствие нарушенного бета-окисления ЖК, а также присоединяющиеся нарушение секреции липопротеинов очень низкой плотности, увеличение захвата ЖК и индукция инсулинорезистентности приводят к развитию **макровезикулярного стеатоза**. Показано, что с развитием макровезикулярного стеатоза ассоциирован прием глюкокортикостероидов, тамоксифена, метотрексата, эстрогенов, препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний (кроме аспаргиназы, которая приводит к развитию преимущественно микровезикулярного стеатоза) и других ЛС⁵ [1–4, 11, 13].

Патогенез лекарственно-индуцированного **стеатогепатита** остается до конца не ясным. Считается, что оксидативный стресс, повышение уровней ROS и перекисного окисления ЖК с последующим развитием воспаления и фиброгенеза, опосредованного активацией клеток Купфера вследствие митохондриальной дисфункции и ингибирования митохондриальной дыхательной цепи, являются ключевыми звеньями патогенеза данного состояния. При этом повышение уровней ROS и перекисного окисления липидов способствует дальнейшему их повышению за счет повреждения ДНК в митохондриальной

¹ Larson AM, FACP, FAASLD, AGAF. Drug-induced liver injury. UpToDate®. <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>

² Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN. <https://dilin.org>

³ LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html

⁴ Там же.

⁵ Там же.

Таблица 1. Некоторые лекарственные средства, применение которых может быть ассоциировано с риском развития лекарственно-ассоциированной жировой болезни печени⁶ [3, 12–14]

Table 1. Some medicines that might be associated with the risk of developing drug-induced fatty liver disease⁶ [3, 12–14]

Группа лекарственных средств / препарат	Морфологические изменения*
Лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	
Пропранолол	Фосфолипидоз, стеатогепатит
Амиодарон	Микровезикулярный стеатоз, макровезикулярный стеатоз, фосфолипидоз, стеатогепатит
Блокаторы кальциевых каналов	Макровезикулярный стеатоз, микровезикулярный стеатоз
Тиклопидин	Микровезикулярный стеатоз
Варфарин	Макровезикулярный стеатоз
Ацетилсалициловая кислота	Микровезикулярный стеатоз
Лекарственные средства для химиотерапии онкологических заболеваний	
Фторурацил	Макровезикулярный стеатоз
Иринотекан	Макровезикулярный стеатоз
Цисплатин	Макровезикулярный стеатоз
Оксалиплатин	Макровезикулярный стеатоз
Метотрексат	Макровезикулярный стеатоз
Тамоксифен	Макровезикулярный стеатоз
Торемифен	Макровезикулярный стеатоз
Аспарагиназа	Микровезикулярный стеатоз
Лекарственные средства для химиотерапии инфекционных заболеваний	
Тетрациклины	Микровезикулярный стеатоз
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы	Микровезикулярный стеатоз
Ингибиторы протеазы	Микровезикулярный стеатоз
Мефлохин	Микровезикулярный стеатоз
Хлорохин	Фосфолипидоз
Противопаразитарные средства — производные сурьмы	Микровезикулярный стеатоз
Гентамицин	Фосфолипидоз
Ко-тримоксазол	Фосфолипидоз
Нестероидные противовоспалительные средства	
Ибупрофен	Микровезикулярный стеатоз
Индометацин	Микровезикулярный стеатоз
Сулиндак	Микровезикулярный стеатоз
Напроксен	Микровезикулярный стеатоз
Пироксикам	Микровезикулярный стеатоз
Толметин	Микровезикулярный стеатоз
Лекарственные средства стероидной структуры	
Глюкокортикостероиды	Макровезикулярный стеатоз
Эстрогены	Макровезикулярный стеатоз
Андрогены	Макровезикулярный стеатоз
Лекарственные средства для лечения заболеваний центральной нервной системы	
Вальпроевая кислота	Микровезикулярный стеатоз, стеатогепатит
Карбамазепин	Макровезикулярный стеатоз
Амантадин	Фосфолипидоз
Хлорпромазин	Фосфолипидоз
Трициклические антидепрессанты	Фосфолипидоз
Флуоксетин	Фосфолипидоз
Тиоридазин	Фосфолипидоз

⁶ LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html

Группа лекарственных средств / препарат	Морфологические изменения*
Другие лекарственные средства	
Ретинол (витамин А)	Микровезикулярный стеатоз
Хлорфенамин	Фосфолипидоз
Аминосалицилаты	Микровезикулярный стеатоз
Камфора	Микровезикулярный стеатоз
Оротовая кислота	Макровезикулярный стеатоз
Тамоксифен	Стеатогепатит

* Уровень доказательности для всех лекарственных средств, приведенных в таблице, — С (есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких опубликованных в литературе клинических случаев или данные специализированных баз данных нежелательных реакций).

* The level of evidence for all the medicines listed in the table is C: there is evidence of the adverse reaction development according to one or more published case reports or data from specialised databases of adverse reactions.

дыхательной цепи, а также индукции ядерного транскрипционного фактора каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и продукции таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α , *англ.* tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкин-8 (ИЛ-8), трансформирующий ростовой фактор бета (transforming growth factor beta, TGF- β) и фактор некроза опухоли-бета (ФНО- β , *англ.* tumor necrosis factor beta, TNF- β), которые обладают хемотаксическими, провоспалительными и профиброгенными эффектами. Наконец, активация NF- κ B активными формами кислорода может вызывать экспрессию гепатоцитами Fas-лиганда (FasL), что приводит к Fas/FasL-индуцированному апоптозу клеток печени. К ЛС, которые потенциально могут вызывать стеатогепатит, относятся тамоксифен, амиодарон, пропранолол, вальпроевая кислота и др.⁷ [15].

В научной литературе отмечается, что возможен переход лекарственно-индуцированного стеатоза в стеатогепатит. Предположительно, в основе этого процесса также лежит митохондриальная дисфункция, однако его механизм известен не полностью. Применение ЛС, которые могут нарушать окислительное фосфорилирование и дыхательную цепь в митохондриях, как правило, является этиологическим фактором развития лекарственно-индуцированного стеатогепатита [12, 13, 15].

Существует две основные гипотезы развития лекарственно-индуцированного **фосфолипидоза** — накопления в цитоплазме гепатоцитов и клеток Купфера характерных пластинчатых мембраносвязанных образований, представляющих собой скопление фосфолипидов или ганглиозидов [12, 13, 16]:

1) ЛС связывается напрямую с фосфолипидами, образуя комплексы ЛС–липид, которые не могут быть удалены из клетки и в связи с этим накапливаются в ней в форме лизосомальных или ламеллярных гранул;

2) ЛС оказывает прямое ингибирующее действие на активность фосфолипазы либо взаимодействует с фосфолипидами на двойном фосфолипидном слое мембраны лизосом, вызывая продукцию и накопление ламеллярных гранул в клетках печени.

Фосфолипидоз преимущественно развивается при применении ЛС, которые являются катионными амфифильными веществами, то есть имеют в своей структуре гидрофильные и гидрофобные участки. К таким ЛС относятся, например, амиодарон, флуоксетин, гентамицин и др.⁸ [12, 13, 16].

ФАКТОРЫ РИСКА

Среди факторов риска развития ЛЖБП эксперты Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) особо отмечают коморбидность/полиморбидность и митохондриальную дисфункцию [11].

Коморбидность/полиморбидность. Несмотря на то что вопрос влияния коморбидности/полиморбидности на риск возникновения ЛЖБП остается недостаточно изученным, данные исследований свидетельствуют, что ЛС оказывают синергичное с другими факторами риска влияние на патогенез и прогрессирование патологии печени. Способствовать возникновению ЛЖБП может наличие системной воспалительной реакции при дислипидемии, а также наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, хронических болезней печени, ожирения, метаболического синдрома и других заболеваний [11].

Метотрексат-ассоциированная ЛЖБП и степень ее тяжести также были ассоциированы с избыточным потреблением алкоголя, наличием сахарного диабета 2-го типа и ожирения. В одном из исследований было показано, что наличие у пациентов сахарного диабета 2-го типа и ожирения было ассоциировано с необходимостью проведения им трансплантации печени в связи с тяжелым лекарственно-индуцированным повреждением печени при лечении метотрексатом [11].

⁷ Там же.

⁸ Там же.

Факторы, предрасполагающие к повреждению митохондрий. Наличие у пациента факторов, предрасполагающих к повреждению митохондрий, независимо от их природы способствует повышению риска развития ЛЖБП [11]. Подробно механизм реализации негативных последствий митохондриальной недостаточности описан в разделе «Патофизиологические механизмы».

Среди факторов риска развития ЛЖБП обсуждаются пожилой и старческий возраст, женский пол, расовая принадлежность, избыточное употребление алкоголя, хронические заболевания печени в анамнезе, доза ЛС, печеночный метаболизм, липофильность ЛС, межлекарственные взаимодействия [11]. Однако роль этих факторов в развитии ЛЖБП требует дальнейшего изучения.

ДИАГНОСТИКА

ЛЖБП не имеет патогномичных клинических проявлений. В научной литературе описаны как бессимптомное повышение печеночных трансаминаз, так и развитие острой печеночной недостаточности при ЛЖБП. Важно отметить, что одно и то же ЛС может стать причиной возникновения различных морфологических вариантов ЛЖБП, а также острого или хронического процессов. При этом хронический процесс может возникать не только вследствие длительного приема ЛС, но и стать исходом острого процесса [3, 11].

Пациенты с ЛЖБП могут предъявлять жалобы на слабость, дискомфорт в правом подреберье, ухудшение аппетита, тошноту, рвоту. Самым важным методом, позволяющим провести дифференциальную диагностику ЛЖБП с поражением печени иной этиологии, является сбор анамнеза, особенно лекарственного.

Для определения степени достоверности причинно-следственной связи между приемом ЛС и ЛЖБП в соответствии с рекомендациями EASL [11], Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [17], Научного общества гастроэнтерологов России / Российского научного медицинского общества терапевтов (НОГР/РНМОТ) [3] рекомендуется использовать метод оценки достоверности причинно-следственной связи компании Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM). Если по шкале RUCAM количество баллов составляет 9 и более, то причинно-следственная связь между НР и приемом препарата «весьма вероятна», от 6 до 8 баллов — «вероятна», от 3 до 5 баллов — «возможна», от 1 до 2 баллов — «маловероятна»; 0 и менее баллов — «отсутствует» [3].

Определение степени достоверности причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием НР возможно также с помощью алгоритма Наранжо⁹.

При анализе биохимического состава крови заподозрить лекарственную этиологию нарушения функции печени можно при выявлении любого из следующих изменений:

- 1) повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) >2 верхних границ нормы (ВГН);
- 2) повышение уровня связанного билирубина >2 ВГН;
- 3) сочетание повышения активности аспаргиновой трансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы и уровня общего билирубина, при этом один из показателей >2 ВГН.

Также обязательно следует принимать во внимание уже имеющиеся у пациента заболевания печени (например, вирусные гепатиты А, В и С, аутоиммунный гепатит, НАЖБП и др.) [3].

Для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза ЛЖБП могут быть информативными генотипирование, ультразвуковое исследование печени и другие методы визуализации. Необходимо исключить иные причины, которые потенциально могли привести к нарушению функции печени, — гепатиты вирусной и иной этиологии, новообразования, токсическое повреждение печени на фоне приема алкоголя [11].

Биопсия печени не является обязательным методом исследования, но ее проведение может быть необходимо для уточнения степени тяжести повреждения печени. Как правило, гистологическая картина ЛЖБП зависит от препарата, вызвавшего заболевание, и от тяжести повреждения клеток печени [3, 11].

Микровезикулярный стеатоз характеризуется наличием в цитоплазме клетки нескольких мелких жировых вакуолей без смещения ядра на периферию. Как правило, такие гистологические изменения характерны для острого поражения печени и сопровождаются повышением уровня аминотрансфераз, а в ряде случаев — лактоацидозом и острой печеночной недостаточностью. **Макровезикулярный стеатоз** характеризуется наличием одной гигантской жировой вакуоли (гистологический признак отличия от микровезикулярного стеатоза), занимающей почти все пространство внутри гепатоцита, со смещением ядра клетки на периферию¹⁰ [11, 13, 14, 18].

Гистологическая картина **стеатогепатита** складывается из стеатоза, лобулярного воспаления,

⁹ Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>

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

¹⁰ Там же.

гепатоклеточного повреждения (печеночно-клеточной баллонной дистрофии с гиалиновыми тельцами Мэллори или без них) и в ряде случаев — перисинусоидального фиброза. Развитие лекарственно-индуцированного стеатогепатита может быть как ухудшением состояния пациентов с предшествующим стеатозом, так и поражением печени *de novo* [11, 13, 14, 18].

Фосфолипидоз. Лекарственно-индуцированный фосфолипидоз характеризуется следующими особенностями: избыточное накопление фосфолипидов в клетках; ультраструктурные признаки мембранозных ламеллярных включений преимущественно лизосомального происхождения; накопление в клетках ЛС в сочетании с повышенным уровнем фосфолипидов; обратимость патологических изменений после отмены ЛС, которое явилось причиной развития фосфолипидоза [16, 19].

Ведение пациентов с ЛЖБП

В случае выявления у пациента ЛЖБП необходимо по возможности отменить препарат, применение которого ассоциировано с возникновением НР. Улучшение состояния пациента на фоне отмены препарата в совокупности с данными анамнеза и информацией о потенциальной гепатотоксичности препарата в научной литературе может подтвердить лекарственную этиологию поражения печени. В случае невозможности отмены препарата следует рассмотреть возможность уменьшения его дозы. Необходимо также рекомендовать исключение факторов риска, в том числе нелекарственных, которые потенциально могут способствовать ухудшению состояния пациента (в частности, употребление алкоголя). При наличии для ЛС специфического антидота рекомендуется его введение [20–22].

В диетических рекомендациях пациенту необходимо указать на необходимость коррекции количества белка в зависимости от состояния пациента и сопутствующей патологии, ограничения потребления тугоплавких жиров (бараний, свиной и др.), жареных блюд и продуктов, богатых холестерином¹¹. Некоторые исследователи рекомендуют рассмотреть возможность назначения витамина Е в качестве антиоксиданта, защищающего клеточные мембраны от перекисного окисления, однако эффективность витамина Е требует дальнейшего изучения¹².

¹¹ Барановский АЮ, ред. *Диетология*. 5-е изд. СПб.: Питер; 2017.

¹² Там же.

¹³ LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html

¹⁴ Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>

ПРОФИЛАКТИКА

С целью профилактики ЛЖБП можно рекомендовать следующие действия¹³ [11, 12]:

- соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, касающихся рекомендованной дозы и длительности терапии;

- выявление потенциальных межлекарственных взаимодействий, которые могут привести к усилению гепатотоксичности проводимой терапии;

- регулярный мониторинг ряда биохимических параметров (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы) у пациентов, принимающих ЛС с известными гепатотоксическими свойствами;

- борьба с полипрагмазией — следует избегать назначения нескольких ЛС с одинаковым механизмом действия (например, НПВС) или нескольких ЛС, содержащих одно и то же активное вещество.

Прием любых ЛС, в том числе растительного происхождения, и биологически активных добавок к пище, возможен только после консультации врача. Пациенту следует избегать избыточного потребления алкоголя, воздействия химических веществ (соединения ртути, бора, бария, фосфора, хрома и др.), которые потенциально могут оказывать гепатотоксическое действие¹⁴ [11, 13].

Отдельные препараты, прием которых ассоциирован с развитием ЛЖБП

Амиодарон — антиаритмический препарат III класса, применяется для лечения суправентрикулярных и желудочковых аритмий. Прием данного ЛС может быть ассоциирован с риском развития большого количества НР (в том числе серьезных и с летальным исходом), таких как нарушение функции щитовидной железы, нейропатия зрительного нерва, периферическая нейропатия, пульмо- и гепатотоксические реакции. Как правило, гепатотоксические реакции наблюдаются в двух клинических случаях: быстрое внутривенное введение амиодарона (обычно в случае лечения пароксизмальных нарушений ритма сердца) и длительное применение препарата *per os*. В случае острого тяжелого гепатита, развивавшегося после внутривенной инфузии амиодарона, нарушения функции печени возникали у пациентов в течение ближайших нескольких часов или

дней. В большинстве случаев эти изменения были обратимыми, однако зарегистрированы отдельные случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом¹⁵ [14, 15, 25]. Иногда при повторном назначении амиодарона (уже *per os*) пациентам тяжелые гепатотоксические реакции отсутствовали, что позволило некоторым авторам выдвинуть предположение о токсическом влиянии полисорбата 80, использовавшегося в качестве растворителя для лекарственных форм для внутривенного применения¹⁶ [14, 15, 25].

При длительном системном введении амиодарона бессимптомное повышение уровней АЛТ и АСТ до 3 ВГН наблюдалось у 40–80% пациентов [15]. Латентный период, как правило, варьировал от нескольких недель до нескольких лет; более чем у 90% пациентов он составлял ≥ 90 суток. Данный процесс в большинстве случаев был обратимым, однако после отмены препарата могло потребоваться несколько недель или даже месяцев для того, чтобы биохимические показатели вернулись к нормальным значениям [15].

В практическом руководстве Североамериканского общества по электрокардиостимуляции и электрофизиологии / Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (North American Society of Pacing and Electrophysiology / Heart Rhythm Society, NASPE/HRS) пациентам, получающим терапию амиодароном в течение 6 месяцев и более, рекомендовано контролировать функции печени (уровень печеночных трансаминаз) [15, 26, 28]. Нарушение функции печени с клинической симптоматикой на фоне приема амиодарона отмечалось у 1–3% пациентов [15].

Среди морфологических вариантов амиодарон-индуцированной ЛЖБП наиболее распространенной патологией был стеатоз (макро- и микровезикулярный). Другими частыми морфологическими изменениями печени были стеатогепатит, набухание гепатоцитов, наличие телец Мэллори, фиброза, появление ацидофильных телец и пенистых клеток [15, 20, 25]. Описаны случаи цирроза печени, ассоциированного с приемом амиодарона [15, 28]. При этом у некоторых пациентов отмечалась тенденция к прогрессированию поражения печени даже после отмены препарата¹⁷ [15]. На фоне приема амиодарона наблюдались также случаи печеночно-клеточного некроза, напоминающего синдром Рея, в отдельных случаях присутствовали признаки гранулематозного повреждения [15]. Отмечено, что потенциальными факторами риска развития

повреждения печени на фоне приема амиодарона являлись правожелудочковая сердечная недостаточность, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатоз и прием других ЛС, обладающих гепатотоксическим действием¹⁸ [15].

Выделяют несколько механизмов повреждающего действия амиодарона на клетки печени. Так, амиодарон и его основной липофильный метаболит дезэтиламиодарон накапливаются в печени в значительном количестве, что может приводить к возникновению фосфолипидоза¹⁹ [15, 18]. Возникновение амиодарон-ассоциированного фосфолипидоза может быть опосредовано и косвенно — за счет влияния гена стеароил-КоА-десатуразы (stearoyl-CoA desaturase, SCD), регулирующего биосинтез жирных кислот, который вызывает усиление синтеза фосфолипидов и гиперэкспрессию ланостеролсинтазы, участвующей в синтезе холестерина [15].

Установлено, что амиодарон может влиять на экспрессию нескольких генов. В эксперименте на мышцах при использовании этого ЛС наблюдалась насыщенность двух ядерных рецепторов (андрогенного и ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа), что вызывало повышение содержания липидов в печени [15]. На фоне терапии амиодароном также были насыщены рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) — PPAR α и PPAR γ [15]. В исследованиях *in vitro* на клетках человеческой гепатомы НераRG, которые подвергли воздействию амиодарона, было выявлено образование везикулярного стеатоза, характеризующегося избыточным накоплением триглицеридов в совокупности с появлением жировых везикул и гиперэкспрессией некоторых генов, вовлеченных в липогенез (*SREBP1*, *FAS*, *ACL*), а также образование вкраплений²⁰ [15].

Другой важный механизм, с которым связано появление микровезикулярных жировых включений в гепатоцитах на фоне приема амиодарона, — митохондриальная дисфункция вследствие накопления амиодарона и его активного метаболита в митохондриях и блокада транспорта электронов дыхательной цепи [15, 20, 25, 28].

Дронедарон — антиаритмический препарат III класса. Как и амиодарон, является производным бензофуранила. Данные о развитии гепатотоксических реакций на фоне использования дронедаарона противоречивы. В соответствии с ними частота варьирует от 0,5 до 12% [15]. Описаны

¹⁵ LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html

¹⁶ Там же.

¹⁷ Там же.

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

²⁰ Там же.

также два случая необходимости трансплантации печени в связи с нарушением ее функций через 4,5 и 6 месяцев после начала терапии дронедароном [29]. В связи с этим Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало обязательное мониторирование функции печени на фоне терапии дронедароном [29]. Как и в случае с амиодароном, в основе патогенеза развития дронедарон-индуцированной ЛЖБП лежит ингибирование бета-окисления в митохондриях гепатоцитов [15].

Тамоксифен — антиэстрогенный препарат, который используется для лечения рака груди. Применение тамоксифена часто было ассоциировано с развитием стеатогепатоза, гораздо реже — с возникновением стеатогепатита или цирроза печени²¹ [11, 16], сопровождавшихся повышением печеночных трансаминаз [3]. Связь между приемом тамоксифена и развитием ЛЖБП выявлена, в частности, в крупном клиническом исследовании: риск развития поражения печени у пациентов, получавших терапию данным препаратом, был в 2 раза выше (отношение рисков 2,0; 95% доверительный интервал 1,1–3,5) по сравнению с пациентами, его не принимавшими [11, 16]. Ни у одного из пациентов, включенных в данное исследование, не был выявлен цирроз печени (средний период наблюдения составил 8,7 года). Однако в другом регистровом исследовании у пациентов, принимавших тамоксифен, неалкогольный стеатогепатит диагностировался в 2,2% случаев, а у двух пациентов был выявлен гистологически подтвержденный цирроз печени [11, 16, 30].

Факторами риска развития ЛЖБП на фоне приема тамоксифена являлись избыточная масса тела или ожирение, метаболический синдром, женский пол [11, 16].

Патофизиологические механизмы развития ЛЖБП на фоне приема тамоксифена изучены недостаточно, но считается, что ее возникновение обусловлено ингибированием активности эстрогенов и окислением ЖК в митохондриях²² [16]. Часто терапия данным препаратом приводила к повышению уровня триглицеридов в крови, что является фактором риска развития неалкогольного стеатогепатита. Прием этого препарата наиболее часто был ассоциирован с развитием именно стеатогепатита, особенно у пациентов с повышенным индексом массы тела, гипергликемией и гиперлипидемией [11, 16, 30].

Глюкокортикостероиды часто вызывают стеатоз, редко — стеатогепатит²³ [16, 30]. Точный механизм

развития поражения печени на фоне приема препаратов этой группы неизвестен. В исследованиях *in vitro* было показано, что дексаметазон ингибирует митохондриальное бета-окисление и тем самым приводит к развитию стеатоза [16, 30].

Вальпроевая кислота — противоэпилептическое ЛС, которое широко применяется в клинической практике. Поражения печени являются достаточно частым осложнением терапии данным препаратом. Бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз при приеме препарата наблюдалось приблизительно у 44% пациентов и, как правило, не сопровождалось повышением уровня билирубина в крови²⁴ [15, 32, 33]. В большинстве случаев эти симптомы исчезали самостоятельно после отмены препарата или уменьшения его дозы. Стеатоз печени наблюдался приблизительно у 61% пациентов, принимавших вальпроевую кислоту. При этом на фоне приема вальпроевой кислоты возможен переход микровезикулярного стеатоза в макровезикулярный и стеатогепатит. В основе этого процесса лежит нарушение бета-окисления жирных кислот в митохондриях. Другим механизмом развития стеатоза печени, вызванного приемом вальпроевой кислоты, является изменение ее метаболизма в печени. Около 30–50% вальпроевой кислоты метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, но часть ее проходит конъюгацию с коэнзимом А, глутатионом, карнитином и другими аминокислотами. Другой путь метаболизма — окислительные реакции в митохондриях, особенно бета-окисление (около 40% метаболизма). В случае микровезикулярного стеатоза, как правило, именно влияние на бета-окисление играет ключевую роль, приводя к митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу. Образование вальпроил-КоА приводит к деплеции интрамитохондриального ацетил-КоА, тем самым влияя на бета-окисление жирных кислот, нарушая продукцию АТФ и ингибирование карнитин-пальмитойлтрансферазы I (carnitine palmitoyltransferase I, CPT1) [15, 32, 33].

В исследовании *in vivo* на изолированных гепатоцитах крыс было выявлено вальпроат-индуцированное повышение продукции ROS, разрыв цепи переноса электронов и повышение перекисного окисления липидов наряду со снижением уровня глутатиона. Индукция набухания митохондрий, коллапс потенциала на мембранах митохондрий и выход цитохромов на фоне приема вальпроевой кислоты могут свидетельствовать о прямом повреждающем действии данного ЛС и активации внутреннего сигнального пути апоптоза клеток [15].

²¹ Там же.

²² Там же.

²³ Там же.

²⁴ Там же.

Риск поражения печени на фоне приема вальпроевой кислоты повышается при ее одновременном применении с салицилатами²⁵.

Антидотом для вальпроевой кислоты является карнитин [34].

Антиретровирусные ЛС. Повышение уровня печеночных трансаминаз — довольно частая НР при применении антиретровирусных препаратов, которая наблюдалась приблизительно у 20–40% пациентов. При наличии сопутствующих вирусного гепатита В и/или С частота ЛЖБП, ассоциированной с приемом препаратов этой группы, возросла и могла составлять ≥60%, при этом приблизительно у 10% пациентов наблюдались тяжелые поражения печени²⁶ [15, 35]. Прием практически всех антиретровирусных ЛС был ассоциирован с риском развития гепатотоксических реакций, при этом с развитием стеатоза наиболее часто был ассоциирован прием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). В двух крупных кросс-секционных исследованиях было показано, что распространенность НАЖБП у пациентов с ВИЧ составила 31–37%, при этом факторами риска развития стеатоза были повышение уровня трансаминаз до лечения, мужской пол, повышенный индекс массы тела, нарушения липидного обмена (по данным биохимического анализа крови) и прием НИОТ [15, 35]. Как правило, в основе поражения печени при терапии антиретровирусными ЛС лежит прямое гепатотоксическое действие препаратов: ингибирование человеческой ДНК-полимеразы γ , развитие митохондриальной дисфункции и повышение уровня лактата в гепатоцитах. Другой потенциальный механизм повреждения печени — ингибирование печеночно-клеточной аутофагальной активности, что приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий, повышению продукции ROS, повышенной готовности к развитию апоптоза, снижению пролиферации и повышению внутриклеточного накопления липидов [15, 35].

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, применяемый в клинической практике для терапии злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний. В большинстве случаев нарушение функции печени наблюдалось при длительном применении препарата²⁷, хотя имеются описания отдельных случаев острого нарушения функции печени на фоне приема больших доз метотрексата²⁸ [15]. Умеренное повышение аминотрансфераз было описано у 50% пациентов, получавших длительную

терапию метотрексатом²⁹ [15, 36]. По другим данным, нарушение функции печени отмечалось у 6–24% пациентов³⁰ [15]. Тяжелые поражения печени в виде фиброза и цирроза были зарегистрированы у 4–5% пациентов, а приблизительно в 0,07% случаев потребовалось проведение трансплантации печени в связи с нарушением ее функции [15]. Гистологическая картина метотрексат-индуцированной ЛЖБП зависит от тяжести повреждения и характеризуется жировой дистрофией, ядерным полиморфизмом, некрозом гепатоцитов, наличием инфильтрата в портальных трактах и фиброза (как правило, перипортального или перивенулярного). К факторам риска развития метотрексат-индуцированного поражения печени относят наличие предшествующего заболевания печени (НАЖБП, хронические вирусные гепатиты В и/или С), избыточное потребление алкоголя, ожирение, нарушение липидных показателей крови и сахарный диабет. Точный механизм развития повреждения печени изучен недостаточно, но считается, что главную роль в нем играют оксидативный стресс, повышение уровня ROS и снижение клеточных защитных механизмов [15, 36].

В соответствии с рекомендациями EASL (2019 г.) [11] и НОГР/РНМОТ (2020 г.) [3] для профилактики, своевременного выявления и в случае необходимости коррекции поражений печени пациентам, получающим амиодарон, метотрексат и тамоксифен, требуются дополнительное внимание и скрининг ряда показателей (АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы), отражающих возможные нарушения функции этого органа.

В отечественных клинических рекомендациях для врачей «Лекарственные поражения печени», опубликованных РГА в 2019 г. [19], представлены сведения из глобальной базы данных НР VigiBase о частоте встречаемости лекарственных поражений печени, их классификация и перечень ЛС, которые наиболее часто вызывают тяжелые нарушения функции печени, в том числе с летальным исходом. Отдельно рассмотрены эпидемиологические данные по лекарственному поражению печени, критерии, типы, степени тяжести, патогенез, фенотипы, диагностика и дифференциальная диагностика, методы оценки причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени, способы оценки прогноза течения, методы лечения и профилактики поражения печени. Представленные в рекомендациях таблицы, схемы и справочный материал значительно облегчают восприятие материала для практикующих врачей.

²⁵ Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>

²⁶ LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html

²⁷ Kremer JM. Hepatotoxicity associated with chronic low-dose methotrexate for nonmalignant disease. <https://www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-associated-with-chronic-low-dose-methotrexate-for-nonmalignant-disease>

²⁸ LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html

²⁹ Там же.

³⁰ Там же.

В рекомендациях НОГР/РНМОТ (2020 г.), посвященных лекарственным поражениям печени [3], представлен перечень ЛС и наиболее характерные вызываемые ими типы повреждения печени. Также рассмотрены эпидемиологические данные, классификация, типы, диагностика и дифференциальная диагностика, клиническая картина, лечение лекарственных поражений печени, вопросы организации оказания медицинской помощи таким пациентам и критерии оценки ее качества. Очень важным является раздел, касающийся лекарственных поражений печени у беременных и тактики ведения таких пациенток.

Данные рекомендации представляют значительную ценность для российских специалистов практического здравоохранения, так как способствуют повышению настороженности врачей и позволяют эффективно и своевременно диагностировать и принимать необходимые меры для коррекции лекарственных поражений печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЛЖБП является достаточно серьезным осложнением фармакотерапии, диагностика которого может представлять сложность для специалистов практического здравоохранения. Тщательный сбор анамнеза, особенно лекарственного, исключение иной патологии, которая потенциально может привести к развитию данного осложнения, могут помочь в постановке диагноза. Проведенный анализ данных научной литературы позволил выявить ряд препаратов, которые чаще остальных могут вызывать развитие ЛЖБП: амиодарон, дронедазон, тамоксифен, вальпроевая кислота, метотрексат, глюкокортикостероиды, антиретровирусные ЛС.

В случае выявления у пациента ЛЖБП необходимо, по возможности, отменить препарат, применение которого ассоциировано с возникновением нежелательной реакции, а в случае невозможности отмены — рассмотреть вариант уменьшения его дозы. При наличии у ЛС специфического антитела рекомендуется его введение (в настоящее время для рассмотренных в данной статье ЛС антитодот существует только для вальпроевой кислоты — карнитин). Также следует рекомендовать пациенту консультацию диетолога для коррекции рациона питания. Соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, борьба с полипрагмазией, регулярный контроль за состоянием пациента, учет сопутствующей патологии и потенциальных межлекарственных взаимодействий способствуют профилактике развития ЛЖБП.

Вклад авторов. *А. П. Переверзев* — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ данных литературы; написание, редактирование и доработка рукописи; *О. Д. Остроумова* — работа с источниками литературы, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи. **Authors' contributions.** *Anton P. Pereverzev*—elaboration of the study concept and design; literature review, analysis of literature data; writing, revising, and editing of the text; *Olga D. Ostroumova*—literature review; revising of the text; approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chalasanani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–66; quiz 967. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>
- Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):115–22. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375953>
- Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Хлынова ОВ, Алексеенко СА, Арямкина ОЛ, Бакулин ИГ и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):29–54. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, Alekseenko SA, Aryamkina OL, Bakulin IG, et al. Medicinal liver damage in adults. *Ekspierimental'naiia i klinicheskaiia gastroenterologiiia = Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):29–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>
- Буеверов АО. Лекарственные поражения печени. *PMЖ.* 2012;(3):107. [Bueverov AO. Medicinal liver damage. *RMZh = RMI.* 2012;(3):107 (In Russ.)]
- Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(7):876–87. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0214-RA>
- Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63(2):503–14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016>
- Галимова СФ. Лекарственные поражения печени (Часть 1). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;22(3):38–48. [Galimova SF. Drug-induced liver injuries (Part 1). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012;22(3):38–48 (In Russ.)]
- Баласаниянц ГС. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(8):48–53. [Balasanyants GS. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015;(8):48–53 (In Russ.)]
- Мордык АВ, Иванова ОГ, Нагибина ЛА, Ситникова СВ, Марьехина ОА. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(9):47–53. [Mordyk AV, Ivanova OG, Nagibina LA, Sitnikova SV, Marekhina OA. Drug-induced liver lesions and their management in the manifestations of tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015;(9):47–53 (In Russ.)]
- Иванова ДА. Лекарственное поражение печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии: вопросы эпиде-

- миологии, диагностический подход. *Медицинский альянс*. 2015;(1):98–9. [Ivanova DA. Drug-induced liver injury on the background of anti-tuberculosis chemotherapy: epidemiology, diagnostic approach. *Meditsinskiy al'yans = Medical Alliance*. 2015;(1):98–9 (In Russ.)]
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
 12. Malinowski SS, Riche DM. Chapter 38. Hepatic and cholestatic diseases. In: Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 845–76.
 13. Тулгаа Л, Цэрэндаш Б, Игнатьева ЛП. Жировой гепатоз — как один из актуальных вопросов гепатологии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2005;(4):17–22. [Tulga L, Tserendash B, Ignatieva LP. Fatty liver as one of the actual problems of hepatology. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2005;(4):17–22 (In Russ.)]
 14. Miele L, Liguori A, Marrone G, Biolato M, Araneo C, Vaccaro FG, et al. Fatty liver and drugs: the two sides of the same coin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):86–94.
 15. Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:168905. <https://doi.org/10.1155/2015/168905>
 16. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: an overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol*. 2015;14(6):789–806. <https://doi.org/10.5604/16652681.1171749>
 17. Dash A, Figler RA, Sanyal AJ, Wamhoff BR. Drug-induced steatohepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(2):193–204. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1246534>
 18. Breiden B, Sandhoff K. Emerging mechanisms of drug-induced phospholipidosis. *Biol Chem*. 2019;401(1):31–46. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0270>
 19. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–31. [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
 20. Pavlik L, Regev A, Ardayfio PA, Chalasani NP. Drug-Induced Steatosis and Steatohepatitis: The search for novel serum biomarkers among potential biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Drug Saf*. 2019;42(6):701–11. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-00790-2>
 21. Yang L, Zhong X, Li Q, Zhang X, Wang Y, Yang K, et al. From the cover: potentiation of drug-induced phospholipidosis *in vitro* through PEGylated graphene oxide as the nanocarrier. *Toxicol Sci*. 2017;156(1):39–53. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw233>
 22. Коренская ЕГ, Парамонова ОВ. Лекарственные поражения печени — одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83. [Korenskaya EG, Paramonova OV. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190355>
 23. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *Медицинский Совет*. 2017;(5):100–7. [Pimanov SI, Makarenko EV. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(5):100–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-100-107>
 24. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int*. 2015;35(7):1801–8. <https://doi.org/10.1111/liv.12836>
 25. Tsuda T, Tada H, Tanaka Y, Nishida N, Yoshida T, Sawada T, et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1629-8>
 26. Kum LC, Chan WW, Hui HH, Wong GW, Ho SS, Sanderson JE, et al. Prevalence of amiodarone-related hepatotoxicity in 720 Chinese patients with or without baseline liver dysfunction. *Clin Cardiol*. 2006;29(7):295–9. <https://doi.org/10.1002/clc.4960290705>
 27. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*. 2007;4(9):1250–9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.07.020>
 28. Huang CH, Lai YY, Kuo YJ, Yang SC, Chang YJ, Chang KK, et al. Amiodarone and risk of liver cirrhosis: a nationwide, population-based study. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:103–12. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S174868>
 29. In brief: FDA warning on dronedarone (Multaq). *Med Lett Drugs Ther*. 2011;53(1359):17.
 30. Kim TH, Kim YB, Cheong JY, Cho SW, Kim SS. Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Soonchunhyang Med Sci*. 2018;24(1):81–4. <https://doi.org/10.15746/sms.18.014>
 31. Shimizu H, Shimizu T, Takahashi D, Asano T, Arai R, Takakuwa Y, et al. Corticosteroid dose increase is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease and contralateral osteonecrosis of the femoral head: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2468-5>
 32. Gayam V, Mandal AK, Khalid M, Shrestha B, Garlapati P, Khalid M. Valproic acid induced acute liver injury resulting in hepatic encephalopathy—a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(5):311–4. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1514933>
 33. Najafi N, Heidari R, Jamshidzadeh A, Fallahzadeh H, Omid M, Abdoli N, et al. Valproic acid-induced hepatotoxicity and the protective role of thiol reductants. *Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(2):63–70.
 34. Трухан ДИ. Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;(12):182–7. [Trukhan DI. Role and location of L-carnitine in cytoprotection and correction of metabolic processes in patients with metabolic syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(12):182–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187>
 35. Neukam K, Mira JA, Collado A, Rivero-Juárez A, Monje-Agudo P, Ruiz-Morales J, et al. Liver toxicity of current antiretroviral regimens in HIV-infected patients with chronic viral hepatitis in a real-life setting: the HEPAVIR SEG-HEP Cohort. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148104>
 36. Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 2017;9(26):1092–100. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i26.1092>

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>

Статья поступила 14.02.2020
После доработки 27.04.2020
Принята к печати 29.05.2020

Article was received 14 February 2020
Revised 27 April 2020
Accepted for publication 29 May 2020

Стратегия рациональной терапии острых респираторных инфекций у пациентов с коморбидной соматической патологией

*Т. А. Руженцова¹, Д. А. Хавкина¹, Н. А. Мешкова², П. В. Чухляев¹, А. А. Гарбузов¹

¹Федеральное бюджетное учреждение науки
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора,
ул. Новогиреевская, д. 3а, Москва, 111123, Российская Федерация

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

Резюме. В статье рассмотрены особенности течения острых респираторных инфекций у пациентов с коморбидной соматической патологией. Актуальность этого вопроса обусловлена отягощенным течением острых респираторных инфекций у данной категории больных и особенностями сочетания этиотропной терапии инфекционных заболеваний с пожизненной терапией хронической патологии. **Цель работы:** на клиническом примере обосновать оптимальную тактику терапии гриппа, сопровождающегося осложнениями, у коморбидного пациента. **Результаты:** анализ клинического примера показал, что неблагоприятное течение острой респираторной инфекции у пациента было обусловлено отсутствием своевременной этиотропной противовирусной терапии, нежелательными реакциями при применении парацетамола на фоне терапии статинами, а также воздействием продуктов распада возбудителя пневмонии, явлениями общей интоксикации и иммунным ответом. Отягощенный анамнез способствовал развитию тяжелых осложнений. Предложена стратегия выбора наиболее эффективной и безопасной тактики лечения острых респираторных инфекций у коморбидного пациента. **Выводы:** острые респираторные инфекции у пациентов с хронической патологией — ситуация повышенного риска, поскольку имеется высокий риск развития осложнений. Осложнения могут возникать как за счет особенностей инфекционного процесса, так и за счет неблагоприятного сочетания лекарственных средств. Схемы лечения гриппа и других ОРВИ у пациентов с коморбидной соматической патологией должны быть эффективными и своевременными. При коморбидной патологии особое значение имеет раннее назначение противовирусной терапии. При выборе схемы лечения необходимо проводить оценку потенциальной пользы фармакотерапии и ассоциированных с ней рисков, в том числе для препаратов, назначенных пациенту ранее.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции; грипп; сердечно-сосудистые заболевания; парацетамол; антибактериальные препараты; противовирусные препараты; статины; нежелательные реакции

Для цитирования: Руженцова ТА, Хавкина ДА, Мешкова НА, Чухляев ПВ, Гарбузов АА. Стратегия рациональной терапии острых респираторных инфекций у пациентов с коморбидной соматической патологией. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(2):77–83. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-77-83>

***Контактное лицо:** Руженцова Татьяна Александровна; ruzhenцова@gmail.com

Strategy of Rational Therapy of Acute Respiratory Infections in Patients with Comorbidity

*Т. А. Ruzhentsova¹, Д. А. Khavkina¹, Н. А. Meshkova², П. В. Chukhlyayev¹, А. А. Garbuzov¹

¹Central Research Institute of Epidemiology,
3a Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russian Federation

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

Abstract. The paper discusses specific features of acute respiratory infections (ARI) progression in patients with comorbidity. The relevance of this study is accounted for by severe progression of ARIs in this group of patients, as well as by specific considerations of combining causal treatment of infections with life-long treatment of chronic diseases. **The aim of the study** was to use a clinical case to substantiate an optimal treatment strategy for influenza and associated complications in a comorbid patient. **Results:** the analysis of the clinical case showed that an unfavourable course of ARI in the patient was due to the lack of timely antiviral therapy, adverse effects of paracetamol during statin therapy, exposure to pneumonia pathogen degradation products, general intoxication, and immune response. The compromised medical history contributed to the development of severe complications. The paper proposes a strategy for selecting the most effective and safe approach to the treatment of ARIs in a comorbid patient. **Conclusions:** ARIs in patients with chronic diseases entail increased risks of complications that may arise both due to specific characteristics of the infection and unfavourable combination of drugs. Treatment regimens for influenza and other ARIs in comorbid patients should be effective and timely. Early antiviral treatment is especially important in patients with comorbidity. When choosing a treatment regimen, it is necessary to assess potential benefits of pharmacotherapy as well as associated risks, including those related to previously prescribed medicines.

Key words: acute respiratory infections; influenza; cardiovascular diseases; paracetamol; antimicrobial drugs; antivirals; statins; adverse reactions

For citation: Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Meshkova NA, Chukhlyaev PV, Garbuzov AA. Strategy of rational therapy of acute respiratory infections in patients with comorbidity. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):77–83. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-77-83>

***Corresponding author:** Tatiana A. Ruzhentsova; ruzhencova@gmail.com

Острые респираторные инфекции (ОРИ) на сегодняшний день остаются наиболее распространенной патологией как среди детского, так и среди взрослого населения России¹. Инфекционно-воспалительные изменения дыхательных путей различной этиологии в большинстве случаев завершаются благоприятно в короткие сроки [1, 2]. Возбудители, несмотря на их полиморфизм, вызывают сходную клиническую картину заболевания с катаральными изменениями верхних дыхательных путей. Однако у некоторых пациентов развиваются осложнения, затрагивающие различные органы и системы. Причиной этого могут стать как прямое или опосредованное влияние возбудителей, так и нежелательные реакции, связанные с проводимой терапией, особенно при сочетании препаратов с однонаправленным побочным действием. Нередко причиной неблагоприятных исходов является обострение на фоне ОРИ хронической соматической патологии, в первую очередь бронхо-легочной и сердечно-сосудистой [1–3]. Именно среди этих пациентов наиболее высока смертность от сердечной недостаточности, инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, нарушений сердечного ритма во время и после эпизодов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа [2].

Во всем мире ежегодно регистрируется значительный прирост смертности в период сезонного увеличения заболеваемости ОРИ, особенно при превышении эпидемических порогов по ОРВИ. Значительную долю тяжелых больных в сезонный подъем заболеваемости ОРИ составляют пациенты с коморбидной патологией, нередко сочетанной, с одновременным поражением сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, пищеварительной, эндокринной и других систем². Большинство таких пациентов находятся в возрасте старше 60 лет, однако все чаще отмечается коморбидность и среди работоспособного населения [4–6].

Для пациентов с коморбидной соматической патологией характерны нарушения иммунного ответа, высок риск активации эндогенной персистирующей флоры, с чем нередко связано затяжное течение интеркуррентных заболеваний, стертая картина лабораторных показателей, трудности дифференциальной диагностики ОРИ и обострений хронической патологии. Эти особенности коморбидного пациента обуславливают высокий

риск ошибок в выборе лечебной тактики и, как следствие, снижение качества оказания медицинской помощи с недостаточным результатом [4–6].

Цель работы — на клиническом примере обобщить оптимальную тактику терапии гриппа, сопровождающегося осложнениями, у коморбидного пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Проанализированы данные амбулаторной карты пациента за период с 01.05.2015 по 30.05.2015, предоставленные пациентом данные лабораторной диагностики, рентгенографии, а также заключения, составленные специалистами других учреждений. На использование анонимных данных пациента было получено информированное согласие.

Мужчина С., 48 лет, обратился за независимой консультативной помощью к врачу медицинского центра «Интергрупп» 01.05.2015 в связи с ухудшением состояния на 7-й день от начала заболевания с жалобами на сильно выраженную слабость, ломоту и боли в мышцах, нарушение ориентирования в пространстве, практически полное отсутствие аппетита, тошноту, жидкий стул без примесей 3–4 раза в сутки.

Из анамнеза: заболел 7 дней назад с повышением температуры тела до 39 °С, головной болью, сухим кашлем. Самостоятельно принимал парацетамол до 3 таблеток в сутки (суммарная доза 1500 мг/сут).

Эпидемиологический анамнез: контактов с инфекционными больными не было, в неблагоприятные по эпидемиологической обстановке районы в течение 3 лет не выезжал. Социально-бытовые условия удовлетворительные. Пациент 3 года назад перенес острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, постоянно принимает аторвастатин 40 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, кандесартан 8 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут. Эпизодически употребляет крепкие спиртные напитки в дозе 0,2–0,5 л. Курит по 8–10 сигарет в день более 30 лет.

По данным обследования врачом по месту жительства (на 1-е сутки от момента начала заболевания): состояние удовлетворительное, частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в минуту. Зев гиперемирован. Аускультативно над всей

¹ Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018 г. Роспотребнадзор; 2019. https://www.gospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277

² Заболеваемость отдельными инфекционными болезнями. Заболеваемость населения. Здравоохранение. Российский статистический ежегодник 2019. Федеральная служба государственной статистики. https://gks.ru/bgd/regl/b19_13/Main.htm

поверхностью легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 90 ударов в минуту, артериальное давление (АД) — 120/75 мм рт. ст., температура тела — 37,7 °С. Живот мягкий безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см.

Диагноз: ОРВИ. *Лечение:* обильное питье, парацетамол 500–1000 мг/сут, полоскание горла растворами антисептиков. Назначенная ранее терапия ишемической болезни сердца (ИБС) продолжена по прежней схеме.

На 2-е сутки от момента начала заболевания был проведен экспресс-тест на грипп — положительный. С учетом положительной динамики (улучшение общего самочувствия, снижение температуры тела до 37,2 °С), терапия оставлена в прежнем объеме.

На 4-е сутки врачом по месту жительства отмечено ухудшение состояния. Усилился кашель, появилась мокрота желтоватого цвета, температура тела — 38–39 °С. При осмотре: состояние средней тяжести. ЧДД — 24 в минуту. Зев гиперемирован. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание с выраженным ослаблением справа ниже угла лопатки, там же выслушиваются крепитирующие хрипы. ЧСС — 120 ударов в минуту. АД — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненность при поверхностной пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см.

Диагноз: правосторонняя пневмония. На рентгенограмме — признаки полисегментарной пневмонии в нижней доле правого легкого. По результатам бактериологического исследования мокроты выявлен *Streptococcus pneumoniae*.

Лечение: линезолид 600 мг 2 раза/сут до 10 дней, амброксол 30 мг 3 раза/сут, парацетамол 500–1000 мг 1–2 раза/сут при повышении температуры тела выше 38,0 °С, болевом синдроме. Ранее назначенная терапия была продолжена.

Через 3 дня (на 7-е сутки от начала заболевания) температура тела не превышала 36,8 °С, кашель уменьшился. Однако общее состояние резко ухудшилось, появились новые жалобы, с которыми пациент обратился за независимой консультацией к специалисту.

При осмотре: состояние тяжелое. Температура тела — 36,5 °С, ЧДД — 18 в минуту. Зев — без особенностей. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, проводится во все отделы, справа ниже угла лопатки отмечено небольшое количество сухих хрипов. ЧСС — 108 ударов в минуту. АД — 94/62 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненность при поверхностной пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см.

По данным лабораторного обследования: аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 1250 Ед/л,

аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 1470 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 1180 Ед/л, билирубин общий — 45 мкмоль/л. НВsAg — отрицательно, анти-НСV — отрицательно, анти-НАV — отрицательно.

Диагноз: токсический (лекарственный) гепатит, рабдомиолиз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подбор эффективной и безопасной лекарственной терапии ОРИ для пациентов с коморбидной патологией требует мультидисциплинарного подхода с учетом особенностей таких пациентов. В клиническом примере показано развитие тяжелых осложнений у пациента, связанных непосредственно с воздействием вируса гриппа и развитием нежелательных реакций при применении лекарственной терапии на фоне обострения имеющихся у пациента хронических заболеваний.

Развитие осложнений при гриппе (табл. 1) следует ожидать уже с первых суток от момента появления начальных симптомов ОРИ.

На этом этапе основное значение имеет прямое действие вируса на ткани. Возможно возникновение шоковых состояний, респираторного дистресс-синдрома с отеком легких и легочными кровотечениями, поражений центральной нервной системы. С третьих суток ожидаются поздние осложнения, связанные в большинстве случаев с активизацией бактериальной флоры. К ним относятся поражения лор-органов, нижних дыхательных путей, септические состояния. Возможно развитие миокардитов различной этиологии (как вирусной, так и бактериальной), а также поражения других органов и тканей, что представлено в таблице 1. Развитие гепатитов и рабдомиолиза на этой стадии может быть обусловлено как действием возбудителей, так и проводимой лекарственной терапией [6–8].

При составлении схемы лечения ОРИ для пациентов с коморбидной патологией необходимо также учитывать возможность взаимодействия используемых лекарственных средств, поскольку причиной развития осложнений нередко становятся неблагоприятные сочетания препаратов (табл. 2).

Механизм гепатотоксического действия парацетамола, часто применяемого в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства при ОРИ, хорошо изучен. Он связан с накоплением в организме метаболита парацетамола — N-ацетил-n-бензохинонимина, вызывающего некроз клеток печени и почечных канальцев. При приеме терапевтических доз препарата этот метаболит инактивируется за счет конъюгации с глутатионом, который вырабатывается во всех тканях организма, но наибольшее количество его синтезируется под

Таблица 1. Ранние и поздние осложнения гриппа [6–8]

Table 1. Early and late complications of influenza [6–8]

Ранние осложнения (до 2 суток от начала заболевания)	Поздние осложнения (начиная с 3 суток от начала заболевания)
<p>Пневмония Респираторный дистресс-синдром Менингиты, менингоэнцефалиты Инфекционно-токсический шок Легочное кровотечение</p>	<p>Пневмония Отиты, синуситы Миокардит Гломерулонефрит Менингиты, менингоэнцефалиты Гепатит Рабдомиолиз Сепсис</p>

Таблица 2. Нежелательные комбинации лекарственных средств [9–14]

Table 2. Undesirable drug combinations [9–14]

Лекарственные средства для лечения острых респираторных инфекций	Лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	Результат межлекарственного взаимодействия
Макролиды	Статины	Усиление гепатотоксичности лекарственных средств
Макролиды	Блокаторы кальциевых каналов	Риск развития жизнеугрожающих нежелательных реакций (нарушения сердечного ритма, гипотензия, шок)
Кларитромицин	Тикагрелор, ранолазин	Выраженное увеличение периода полувыведения
Ибупрофен	Ацетилсалициловая кислота	Снижение антитромботического эффекта
Парацетамол (ацетаминофен)	Амиодарон, статины, варфарин	Усиление гепатотоксичности лекарственных средств

действием глутатионсинтетазы печени. Очевидно, что в случаях печеночной недостаточности, в частности у пациентов с поражениями печени алкогольного генеза, следует ожидать недостаток выработки инактивирующих ферментов. Таким образом, применение парацетамола в сочетании с другими препаратами в одних ситуациях может привести к накоплению токсичных метаболитов, в других — к накоплению действующих веществ лекарственных препаратов (статинов, амиодарона, варфарина) с усилением их основного эффекта и увеличением количества и степени выраженности нежелательных реакций [10].

Учитывая приведенные патогенетические механизмы, можно сделать заключение, что в описанном клиническом примере основное значение в формировании осложнений имел прием парацетамола на фоне поражений печени, развившегося в результате регулярного употребления алкоголя, что спровоцировало проявления гепатита. Последующее накопление аторвастатина в печени, связанное с прогрессированием печеночной недостаточности, могло способствовать развитию рабдомиолиза. У коморбидных пациентов с сочетанной соматической и инфекционной патологией влияния полипрагмазии суммируются.

В основе взаимодействия нередко лежит вовлечение при биотрансформации действующих веществ одной системы ферментов печени — системы цитохромов P450, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению концентрации ранее подобранных лекарственных средств при назначении антибактериальной терапии, например кларитромицина [13, 14]. Однако назначенный пациенту в описанном клиническом примере линезолид, антибиотик из группы оксазолидинонов, не взаимодействует с системой цитохромов P450, данные о значимом поражении печени при его применении отсутствуют [13, 14]. Поэтому назначение линезолида в описанной ситуации при развитии пневмонии было корректным.

Следует учитывать, что как поражения печени, так и поражения мышечной ткани могут быть индуцированы возбудителями ОРИ [13, 14]. При активном антибактериальном действии назначенного препарата происходит массивный выброс в кровотоки продуктов распада бактерий, среди которых наибольшее поражающее действие на нижние дыхательные пути имеет пептидогликан, высвобождающийся при разрушении стенки пневмококка. Это вещество токсично для

Таблица 3. Лекарственные средства, которые следует применять с осторожностью у больных с коморбидной патологией [5, 6, 8]

Table 3. Medicines that require careful use in patients with comorbidity [5, 6, 8]

Лекарственные средства	Зарегистрированные нежелательные реакции	Возможность применения при наличии показаний у пациентов с коморбидной патологией
Фторхинолоны	Кардиотоксичность (наименее выражена у левофлоксацина)	С осторожностью в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний
Макролиды	Кардиотоксичность	С осторожностью в связи с повышением риска развития острого инфаркта миокарда, аритмий и внезапной сердечной смерти
Кларитромицин	Удлинение интервала QT	Рекомендуется применение с контролем уровня калия в крови и контролем методом электрокардиографии
Цефалоспорины	Повышение риска кровотечений	Необходим контроль показателей коагулограммы
Бета-2-адреномиметики	Развитие тахикардии, нарушения ритма, нарастание ишемии	Необходим контроль методом электрокардиографии, контроль фракции выброса левого желудочка, общего периферического сопротивления сосудов
Антихолинергические препараты	Гипертензия, нарушения ритма, нарастание ишемии	Необходим контроль клинического состояния

соединительной ткани и клеток печени, что также могло способствовать развитию гепатита³.

Частой ошибкой при лечении пациентов с коморбидной патологией является неоправданное назначение антибактериальной терапии на ранних сроках, когда преобладает вирусная этиология ОРИ. Антибиотики существенно подавляют микробиом, способствуя угнетению иммунного ответа, возникновению нарушений пищеварения и дисэлектролитных изменений на фоне антибиотик-ассоциированной диареи [15].

Назначение антибактериальной терапии абсолютно оправдано при развитии бактериальных осложнений или вирусных поражений с высоким риском присоединения бактериальной флоры, к которым относятся пневмонии. При этом следует отметить, что при назначении многих лекарственных средств необходимо проведение мониторинга показателей биохимического анализа крови и коагулограммы с целью своевременного выявления и коррекции нежелательных реакций. Контроль требуется в первую очередь при назначении антибактериальной (при назначении макролидов или фторхинолонов), бронхолитической терапии, бета-2-агонистов и антихолинергических лекарственных средств, поскольку их применение ассоциировано с возрастанием риска удлинения интервала QT и развитием связанных с этим жизнеугрожающих пароксизмов нарушения ритма сердца (табл. 3). Также при их применении отмечена возможность прогрессирования артериальной гипертензии и нарастания ишемии миокарда [5,

6, 8]. При назначении цефалоспоринов возрастает риск кровотечений, что требует клинического и лабораторного контроля, особенно у пациентов, получающих антиагреганты или антикоагулянты, а также злоупотребляющих алкоголем [5, 6, 8].

В то же время при предполагаемой или доказанной вирусной этиологии ОРИ пациентам с коморбидной патологией показана этиотропная противовирусная терапия. Во многих исследованиях было продемонстрировано значительное снижение числа осложнений при назначении противовирусной терапии на ранних сроках ОРИ [16–19]. В описанном нами клиническом случае развитие пневмонии наиболее вероятно было обусловлено отсутствием активной противовирусной терапии у пациента с хроническим бронхитом, обусловленным длительным воздействием табачного дыма. Своевременное назначение препаратов с прямым противовирусным действием могло бы снизить риск развития осложнений.

Максимальный эффект от противовирусной терапии отмечается в случаях, когда лечение было начато не позднее 48 ч без ожидания лабораторной верификации диагноза. Однако при развитии осложнений, тяжелом и пролонгированном течении заболевания нередко сохраняется активность вирусов, что обуславливает необходимость назначения противовирусной терапии и на более поздних сроках [16–19].

Для большинства основных используемых для лечения гриппа и ОРВИ лекарственных средств (табл. 4) отмечены хорошая переносимость

³ Зверев ВВ, Бойченко МН, ред. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебник. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

Таблица 4. Основные препараты с прямым противовирусным действием, применяемые в России⁴

Table 4. The main drugs with direct antiviral action that are used in Russia⁴

Препарат	Основные показания	Схема назначения	Курс лечения
Осельтамивир	Грипп	Внутрь 75 мг 2 раза/сут	5 сут
Занамивир	Грипп	Ингаляционно 10 мг 2 раза/сут	5 сут
Умифеновир	ОРВИ, грипп	Внутрь 200 мг 4 раза/сут	5 сут
Риамилловир	ОРВИ, грипп	Внутрь 250 мг 3 раза/сут	5 сут
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	ОРВИ, грипп	Внутрь 90 мг 1 раз/сут	5–7 сут
Инозин пранобекс	ОРВИ, инфекции, вызванные вирусами группы герпеса	1000 мг 3–4 раза/сут	5–14 сут

Примечание. ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции.

Note. ОРВИ—acute respiratory viral infections.

и отсутствие какого-либо взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые получают пациенты с коморбидной соматической патологией на постоянной основе.

Серьезные нежелательные реакции, возникающие при взаимодействии препаратов для лечения ОРВИ прямого противовирусного действия с препаратами других групп, известны только для некоторых из них, в частности для осельтамивира. Так, одновременный прием осельтамивира и соталола может приводить к удлинению интервала QT, что требует дополнительного контроля методом электрокардиографии и, по мере необходимости, своевременной коррекции нарушений ритма, поскольку заболевания, связанные с аритмогенными процессами в сердечной мышце, нередко составляют ядро соматической патологии у пожилых лиц и коморбидных пациентов [20–22]. Одновременное применение осельтамивира и антикоагулянтов (варфарина) повышает риск кровотечений, в связи с чем таким пациентам рекомендовано проводить дополнительный контроль показателя международного нормализованного отношения (МНО) с последующей возможной коррекцией дозы варфарина [22].

ВЫВОДЫ

1. ОРИ у пациентов с коморбидной хронической соматической патологией являются ситуацией повышенного риска.

2. Осложнения у таких пациентов могут развиваться как в связи с особенностями протекания инфекционного процесса (частые обострения соматических патологий на фоне острого инфекционного заболевания), так и при использовании

потенциально опасных сочетаний лекарственных средств.

3. Схемы лечения гриппа и других ОРВИ у пациентов с коморбидной соматической патологией должны быть своевременными и достаточно эффективными. При коморбидной патологии особенно необходимо раннее назначение противовирусной терапии. При выборе схемы лечения необходимо проводить оценку потенциальной пользы фармакотерапии и ассоциированных с ней рисков, в том числе для препаратов, назначенных пациенту ранее.

Вклад авторов. Т. А. Руженцова — сбор и анализ клинических данных, анализ данных обследований, утверждение версии рукописи для публикации; Д. А. Хавкина — написание текста, анализ полученных результатов, редактирование и доработка рукописи; Н. А. Мешкова — анализ патогенеза, редактирование статьи; П. В. Чухляев — сбор, систематизация и анализ данных; А. А. Гарбузов — работа с источниками литературы.

Authors' contributions. Tatiana A. Ruzhentsova—obtaining and analysis of clinical data, analysis of examination data, approval of the final version of the paper for publication; Daria A. Khavkina—writing the text, analysis of the obtained results, revision and editing of the paper; Natalia A. Meshkova—analysis of pathogenic mechanisms, editing of the paper; Pavel V. Chukhlyaev—obtaining, systematisation and analysis of data; Alexander A. Garbuzov—literature review.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

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

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pearce DC, McCaw JM, McVernon J, Mathews JD. Influenza as a trigger for cardiovascular disease: an investigation of serotype, subtype and geographic location. *Environ Res*. 2017;156:688–96. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.024>
- Han J, Mou Y, Yan D, Zhang YT, Jiang TA, Zhang YY, et al. Transient cardiac injury during H7N9 infection. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(2):117–25. <https://doi.org/10.1111/eci.12386>
- Deng LH, Zeng YL, Feng P, Liu YL, Wang LC, Bai Y, et al. Clinical characteristics of critical patients with pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Chengdu, China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(1):49–55. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1100168>
- Dong M, Liu T, Li G. Association between acute infections and risk of acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2011;147(3):479–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.035>
- Wiegand JA, Torgersen C, Bloechlinger S, Takala J, Dünser MW. Influenza A(H1N1) infection and severe cardiac dysfunction in adults: a case series. *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(3–4):120–3. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1520-0>
- Tseng GS, Hsieh CY, Hsu CT, Lin JC, Chan JS. Myopericarditis and exertional rhabdomyolysis following an influenza A (H3N2) infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:283. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-283>
- Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):274–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>
- Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):869–76. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004>
- Pinson GM, Beall JW, Kyle JA. A review of warfarin dosing with concurrent acetaminophen therapy. *J Pharm Pract*. 2013;26(5):518–21. <https://doi.org/10.1177/0897190013488802>
- Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(6):173–82. <https://doi.org/10.1177/2042098617690485>
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
- Рафальский ВВ, Крикова АВ, Багликов АН. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антигемботического препарата. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(7):102–7. [Rafalskij VV, Krikova AV, Baglikov AN. Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid as an anti-thrombotic agent. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(7):102–7 (In Russ.)]
- Wen YC, Hsiao FY, Lin ZF, Fang CC, Shen LJ. Risk of stroke associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during acute respiratory infection episode. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(6):645–51. <https://doi.org/10.1002/pds.4428>
- Дехнич АВ, Хачатрян НН. Новые и старые оксазолидиноны. Тедизолид и линезолид — в чем отличия? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):121–9. [Dekhnich AV, Hachaturyan NN. New and old oxazolidinones: tedizolid vs. linezolid. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):121–9 (In Russ.)]
- Руженцова ТА, Плоскирева АА, Алешина НИ, Астрина ОС, Мешкова НА, Иванова ИА и др. Возможность повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2019;17(2):46–52. [Ruzhentsova TA, Ploskireva AA, Aleshina NI, Astrina OS, Meshkova NA, Ivanova IA, et al. Increasing treatment efficacy in children with acute respiratory viral infections. *Infektsionnye bolezni* = *Infectious Diseases*. 2019;17(2):46–52 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-2-46-52>
- Тихонова ЕП, Кузьмина ТЮ, Андропова НВ, Тюшевская ОА, Елистратова ТА, Кузьмин АЕ. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):215–23. [Tikhonova EP, Kuzmina TY, Andronova NV, Tyushevskaya OA, Elistratova TA, Kuzmin AE. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* = *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):215–23 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-215>
- Токин ИИ, Цветков ВВ, Голобоков ГС. Сравнительная клинико-экономическая оценка двух альтернативных схем противовирусной терапии больных гриппом. *Журнал инфектологии*. 2018;10(2):110–6. [Tokin II, Tsvetkov VV, Golobokov GS. Comparative clinical and economic evaluation of two alternative antiviral therapy regimens for influenza patients. *Zhurnal infekologii* = *Journal Infectology*. 2018;10(2):110–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-110-116>
- Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, Minina E, Putilovskiy M, Andrianova E, et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int J Infect Dis*. 2016;51:47–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.002>
- Arabi H, Zaid AA, Alreefi M, Alahmed S. Suspected Oseltamivir-induced bradycardia in a pediatric patient: a case report from King Abdullah Specialist Children's Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Clin Pract*. 2018;8(4):1094. <https://doi.org/10.4081/cp.2018.1094>
- Wells Q, Hardin B, Raj SR, Darbar D. Sotalol-induced torsades de pointes precipitated during treatment with oseltamivir for H1N1 influenza. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1454–7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.07.025>
- Wagner J, Abdel-Rahman SM. Oseltamivir-warfarin interaction in hypoplastic left heart syndrome: case report and review. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1333–6. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2578>
- Shah SP, Patel KM, Subedi R, Gambhir HS. Review of potential drug interaction between Oseltamivir and Warfarin and why it is important for emergency medicine physicians. *Am J Emerg Med*. 2017;35(8):1207.e3–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.040>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Руженцова Татьяна Александровна, д-р мед. наук. Tatiana A. Ruzhentsova, Dr. Sci. (Med). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6945-2019>
Хавкина Дарья Александровна. Daria A. Khavkina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5919-9841>
Мешкова Наталья Андреевна. Natalia A. Meshkova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3904-7108>
Чухляев Павел Владимирович. Pavel V. Chukhlyayev. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-1215>
Гарбузов Александр Александрович. Alexander A. Garbuzov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3378-8418>

Статья поступила 25.03.2020
После доработки 08.06.2020
Принята к печати 17.06.2020

Article was received 25 March 2020
Revised 8 June 2020
Accepted for publication 17 June 2020

Результаты социологического исследования по изучению информационной потребности специалистов системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов в формировании мастер-файла системы фармаконадзора

*Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик, М. В. Проценко, Д. Г. Карапетян

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. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза обязывают разработчиков и держателей регистрационных удостоверений лекарственных средств внедрять систему фармаконадзора, которая должна быть описана при помощи мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ). Анализ открытых источников информации выявил недостаточность данных, раскрывающих вопросы формирования МФСФ. В связи с этим создание МФСФ и поддержание в нем сведений на актуальном уровне может вызвать затруднения у специалистов по фармаконадзору. **Цель работы:** выявление информационных потребностей специалистов системы фармаконадзора путем проведения социологического исследования. **Материалы и методы:** использованы информационно-аналитические методы (обзор и анализ нормативной документации, научной литературы) и социологический метод (анкетирование специалистов системы фармаконадзора). **Результаты:** определены разделы мастер-файла, при составлении которых возникали затруднения у специалистов: источники получения данных по безопасности; приложения к мастер-файлу; система качества; изменения в системе фармаконадзора, которые могут инициировать дополнительный запрос уполномоченными органами и другие. **Выводы:** установлены наиболее востребованные темы для дополнительного обучения — «Документы системы фармаконадзора» и «Мастер-файл системы фармаконадзора». Полученные результаты проведенного исследования являются перспективными для формирования и актуализации дополнительных программ повышения квалификации специалистов сферы фармаконадзора.

Ключевые слова: мастер-файл; система фармаконадзора; лекарственный препарат; система управления рисками; система качества системы фармаконадзора; источники получения данных по безопасности; приложения к мастер-файлу

Для цитирования: Голоенко НГ, Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Проценко МВ, Карапетян ДГ. Результаты социологического исследования по изучению информационной потребности специалистов системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов в формировании мастер-файла системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):84–89. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-84-89>

***Контактное лицо:** Голоенко Наталья Григорьевна; Goloenko@expmed.ru

Results of a Sociological Survey on the Needs of Drug Safety Monitoring Specialists for Information on the Creation of the Pharmacovigilance System Master File

*N. G. Goloenko, R. I. Yagudina, A. Yu. Kulikov, V. G. Serpik, M. V. Protsenko, D. G. Karapetyan

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

Abstract. The Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union oblige developers and marketing authorisation holders to implement a pharmacovigilance system that has to be described in the pharmacovigilance system master file (PSMF). Analysis of public sources revealed lack of data describing the creation of a PSMF. Therefore, the creation of a PSMF and keeping it up to date may prove challenging for pharmacovigilance specialists. **The aim of the study** was to identify information needs of pharmacovigilance specialists by carrying out a sociological survey. **Materials and methods:** the authors used information analysis methods (review and analysis of regulatory documents and scientific literature) and sociological methods (a questionnaire for pharmacovigilance specialists). **Results:** the analysis helped to identify the following master file sections that present problems for specialists: sources of safety data; annexes to the master file; quality system; changes in the pharmacovigilance system that may result in an additional request from the competent authorities, etc. **Conclusions:** the authors identified the most relevant topics for additional training: “Pharmacovigilance system documents” and “Pharmacovigilance system master file”. The results of the study are helpful for elaboration and updating of additional training programmes for pharmacovigilance specialists.

Key words: master file; pharmacovigilance system; medicinal product; risk management system; pharmacovigilance quality system; sources of safety data; annexes to master file

For citation: Goloenko NG, Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpic VG, Protsenko MV, Karapetyan DG. Results of a sociological survey on the needs of drug safety monitoring specialists for information on the creation of the pharmacovigilance system master

file. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):84–89. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-84-89>

*Corresponding author: Natalya G. Goloenko; Goloenko@expmed.ru

Мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ) предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения ее соответствия требованиям законодательства государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС)¹. Важно отметить, что МФСФ является наиболее существенным звеном в системе фармаконадзора, так как позволяет надлежащим образом осуществить планирование и проведение аудитов системы фармаконадзора держателем регистрационного удостоверения (ДРУ), а также инспектирование системы фармаконадзора уполномоченными органами государств — членов ЕАЭС. На регистрационном и пострегистрационном этапах изучения безопасности лекарственного препарата МФСФ позволяет осуществить общую оценку системы фармаконадзора уполномоченными органами государств — членов ЕАЭС.

Анализ литературы в научных журналах показал, что статьи, раскрывающие вопросы формирования МФСФ, составляют малую часть от общего числа публикаций по фармаконадзору. За период с июля 2015 г. по январь 2020 г. было опубликовано только 3 статьи по данной тематике. В одной из них были рассмотрены все возможные варианты описания системы фармаконадзора ДРУ лекарственного средства, возможные типы мастер-файла системы фармаконадзора и входящие в его состав стандартные операционные процедуры [1]. Во второй работе была показана роль мастер-файла системы фармаконадзора в планировании аудитов и инспекций [2]. Третья статья содержала описание обязательных элементов и предназначение МФСФ [3].

В связи с недостатком информации в открытых источниках создание МФСФ и поддержание в нем сведений на актуальном уровне может вызвать затруднения у специалистов по фармаконадзору. Исследований по изучению информационных потребностей специалистов по фармаконадзору для формирования МФСФ ранее не проводились, что определяет значимость данной работы.

Цель работы — выявление информационных потребностей специалистов по фармаконадзору для создания мастер-файла системы фармаконадзора.

Для достижения цели исследования необходимо было реализовать следующие задачи:

- разработать анкету для проведения опроса специалистов по фармаконадзору;
- провести анкетирование;
- обработать результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы две группы методов: информационно-аналитические и социологические [4].

Информационно-аналитические методы включали обзор и анализ нормативной документации. Материалами исследования явились следующие документы.

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 3 апреля 2020 г.).

2. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87).

Социологический метод использовали для анкетирования специалистов по фармаконадзору с целью изучения их информационных потребностей по вопросам формирования МФСФ. Учитывая разный уровень подготовки и опыт работы в системе фармаконадзора, респонденты были разделены на две группы в соответствии с уровнем программы повышения квалификации, на которой они обучались: базовую или продвинутую.

По программе базового уровня обучались специалисты с небольшим опытом работы в области фармаконадзора. В процессе обучения представители фармкомпаний получали знания теоретических основ системы фармаконадзора. В программе продвинутого уровня принимали участие практикующие сотрудники по фармаконадзору. На этой программе они изучали расширенные темы по фармаконадзору и получали ответы на вопросы, возникающие в процессе выполнения служебных обязанностей.

Для проведения опроса была разработана анкета — список вопросов, направленных на оценку знаний по требованиям к структуре и содержанию МФСФ для сотрудников компаний держателей и/или владельцев регистрационных удостоверений ЛП [5].

Социологическое исследование по оценке информационных потребностей по вопросам формирования МФСФ проводили на малой выборке специалистов по фармаконадзору, объем которой

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».



Рис. 1. Распределение респондентов, обучавшихся по программе базового уровня, по занимаемым должностям
Примечание. УЛФ — уполномоченное лицо по фармаконадзору.

Fig. 1. Positions of respondents who were trained in the basic level programme

Note. УЛФ—authorised pharmacovigilance officer.

не превышал 100 единиц². Всего было проанкетировано по 40 человек в двух группах. В результате было получено 37 анкет респондентов базового уровня и 36 — продвинутого, забракованные бланки в исследовании не использовали. Изучение проводили в период с 1 по 3 квартал 2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первая часть анкеты была направлена на изучение социального статуса респондентов, что позволило определить влияние занимаемой должности и стажа работы участников анкетирования на их знание требований Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 по вопросам формирования МФСФ. На основании полученных данных было установлено, что среди опрошенных программы базового уровня преобладали специалисты/менеджеры (29%) и специалисты по фармаконадзору (26%) (рис. 1).

Среди обучавшихся по программе продвинутого уровня по сравнению с базовым уровнем было больше специалистов/менеджеров по фармаконадзору (47%) и специалистов/менеджеров по регистрации (21%) (рис. 2).

Опыт работы в системе фармаконадзора позволяет специалистам выносить объективные суждения и принимать профессиональные решения. Установлено, что около половины слушателей (48%) базового уровня работали в системе фармаконадзора первый год. У 44% опрошенных стаж работы был от 1 года до 5 лет. Только 8% слушателей работали в системе фармаконадзора от 6 до 10 лет (рис. 3).



Рис. 2. Распределение респондентов, обучавшихся по программе продвинутого уровня, по занимаемым должностям
Примечание. УЛФ — уполномоченное лицо по фармаконадзору.

Fig. 2. Positions of respondents who were trained in the advanced level programme

Note. УЛФ—authorised pharmacovigilance officer.

У опрошенных, обучавшихся по программе продвинутого уровня, продолжительность стажа работы в системе фармаконадзора была иной. Значительная часть интервьюируемых (64%) работала от 1 года до 5 лет. Первый год работала только пятая часть респондентов (21%) (рис. 4).

Вторая часть анкеты была направлена на выявление понимания специалистами фармаконадзора разделов и содержания МФСФ. Сначала была выявлена информированность респондентов о наличии МФСФ в компании. Большая часть (76%) опрошенных, проходивших обучение по программе базового уровня, и все (100%) слушателей продвинутого уровня ответили, что в компании МФСФ разработан. Учитывая высокий процент положительных ответов, опрос был продолжен.

Требования к МФСФ представлены в документе «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», утвержденном Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87. Пункт 3 документа «Мастер-файл системы фармаконадзора» имеет 8 разделов, включающих 25 подразделов. По результатам проведенного опроса были выявлены 7 подразделов в 4 разделах, которые вызвали наибольшие затруднения у опрошенных специалистов в обеих группах (табл. 1).

Для отражения понимания специалистами требований к МФСФ проблемным подразделам были присвоены ранги³. В процессе ранжирования придерживались двух правил.

1. Наименьшей доли правильных ответов присваивали меньший ранг, равный единице.

² Балинова В. С. Статистика в вопросах и ответах: Учебное пособие. М.: ТК Велби, Изд-во Проспект; 2004.

³ Болодурин ИП, Тарасова ТН, Арапова ОС. Системный анализ: учеб. пособие. Оренбург: ОГУ; 2013.

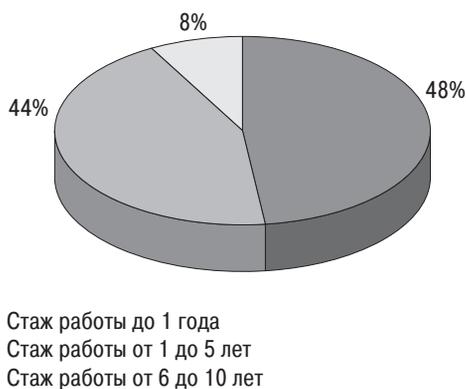


Рис. 3. Распределение респондентов, обучавшихся по программе базового уровня, по стажу работы

Fig. 3. Years of employment of respondents who were trained in the basic level programme

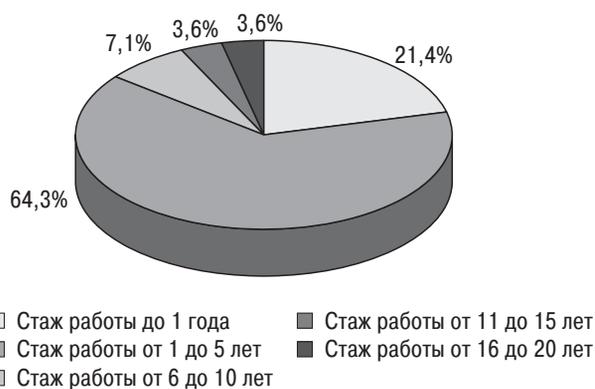


Рис. 4. Распределение респондентов, обучавшихся по программе продвинутого уровня, по стажу работы

Fig. 4. Years of employment of respondents who were trained in the advanced level programme

Таблица 1. Оценка подразделов мастер-файла системы фармаконадзора, вызвавших затруднения у респондентов, обучавшихся по программе базового и продвинутого уровней

Table 1. Evaluation of the sub-sections of the master file that caused difficulties for the basic and advanced level respondents

Подразделы мастер-файла системы фармаконадзора*	№ п/п	Базовый уровень		№ п/п	Продвинутый уровень	
		Доля правильных ответов по подразделам	Ранг		Доля правильных ответов по подразделам	Ранг
3.5.1	1	0,37	1	1	0,39	1
3.4.3	2	0,40	3	2	0,46	2
3.4.7	3	0,40	3	3	0,53	4,5
3.4.8	4	0,40	3	4	0,53	4,5
3.1.1	5	0,46	5	—	—	—
3.2.1	6	0,52	6,5	5	0,52	3
3.2.2	7	0,52	6,5	6	0,64	6

Примечание. «—» подраздел не вызвал затруднений у специалистов этой группы.

Note. —this is subsection didn't cause any problems for the specialists of this group.

* В соответствии с «Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87.

* In accordance with the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union adopted by Decision No. 87 of the Council of the Eurasian Economic Commission on November 3, 2016.

Наибольшему значению доли правильных ответов присваивали ранг, соответствующий количеству ранжируемых значений.

2. Объектам с одинаковой выраженностью свойств присваивали один и тот же ранг, представляющий собой среднее значение тех рангов, которые они получили бы, если бы не были равны.

При ранжировании правильных ответов слушателей, обучавшихся по программе базового уровня, оценивали 7 подразделов ($n = 7$). При ранжировании правильных ответов слушателей продвинутого уровня оценивали только 6 подразделов ($n = 6$), поскольку подраздел 3.1.1 не вызвал затруднений у специалистов (уровень правильных ответов составил 70%). Была проведена проверка правильности ранжирования, заключающаяся в сравнении суммы столбцов упорядоченного ряда и рангового значения.

Как следует из данных таблицы 1, подраздел МФСФ 3.5.1 «Уполномоченные органы государств-членов могут запросить информацию о...» был самым проблемным для респондентов двух групп (первый ранг по сложности). Если в системе фармаконадзора произошли важные изменения, уполномоченные органы государств — членов ЕАЭС могут запросить дополнительную информацию. Около трети участников (37%), обучавшихся по программе базового уровня, знали, что необходимо указать изменения в информации о передаваемых или переносимых данных. Представители программы продвинутого уровня также испытывали трудности, отвечая на вопрос по данному подразделу (правильные ответы дали 39% опрошенных).

Шестой ранг был присвоен правильным ответам респондентов, обучавшихся по программе

продвинутого уровня, по подразделу 3.2.2 «Передача обязанностей по мастер-файлу». На вопросы по этому разделу правильный ответ дали 64% опрошенных.

На основании правильных ответов участников анкетирования, обучавшихся по программе базового уровня, ранг 6,5 был присвоен подразделам 3.2.1 «Местонахождение» и 3.2.2 «Передача обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора». Эти разделы были оценены как наименее сложные, потому что около половины слушателей программы базового уровня (52%) знали, что МФСФ должен находиться на территориях государств — членов ЕАЭС. И столько же участников опроса (52%) дали правильный ответ о том, что уполномоченное лицо по фармаконадзору необходимо информировать в случае изменения установленной договоренности о представлении МФСФ в уполномоченные органы.

Ранжирование подразделов МФСФ позволило установить, что профессиональный опыт и знания участников опроса незначительно повлияли на уровень понимания информации, содержащейся в некоторых подразделах МФСФ. Средний уровень знаний на основании правильных ответов респондентов (табл. 1) составил 51% у представителей программы продвинутого уровня и 43% — базового уровня. Это свидетельствовало о скрытой образовательной потребности специалистов системы фармаконадзора.

Следующая часть вопросов анкеты была направлена на выявление образовательных потребностей участников исследования. Почти все опрошенные (96%) группы базового уровня выразили желание пройти дополнительное обучение по фармаконадзору. Ими были выделены наиболее востребованные темы для обучения: «Документы системы фармаконадзора» (70%) и «Мастер-файл системы фармаконадзора» (59%). Также были отмечены «Другие» темы для обучения (40%): «Подготовка отчета по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата (РОБ), периодического отчета по безопасности лекарственного препарата (ПОБ), плана управления рисками (ПУР)», «Аудит системы фармаконадзора».

Большая часть респондентов продвинутой группы (92%) также отметила необходимость дополнительного обучения по темам «Документы системы фармаконадзора» (45%) и «Мастер-файл системы фармаконадзора» (28%). Четверть опрошиваемых (25%) отметили «Другие» темы: «Подготовка отчета по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата (РОБ), периодического отчета по безопасности лекарственного препарата (ПОБ), плана управления рисками (ПУР)», «Анализ соотношения риск-польза», «Рутинные процессы, включая репортирование сообщений»,

«Фармаконадзор при клинических исследованиях лекарственных препаратов».

Анализ полученных результатов позволил установить, что из 25 подразделов МФСФ, к которым установлены требования Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87, трудными для понимания респондентами оказались 7 подразделов. На вопросы по остальным 18 подразделам обучавшиеся по программам базового и продвинутого уровней дали правильные ответы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были установлены проблемные для понимания респондентами разделы МФСФ. В то же время была выявлена высокая потребность в дополнительном обучении по фармаконадзору. Наиболее актуальными темами для дополнительного обучения стали «Документы системы фармаконадзора» и «Мастер-файл системы фармаконадзора». Полученные результаты являются перспективными для формирования и актуализации дополнительных программ повышения квалификации, которые будут востребованы специалистами фармаконадзора.

Требования общего рынка лекарственных средств ЕАЭС, направленные на взаимную заинтересованность государств-членов в обеспечении безопасности лекарственных препаратов, обуславливают целесообразность проведения дополнительного обучения и повышения уровня знаний специалистов фармаконадзора по вопросам формирования МФСФ.

Вклад авторов. *Н. Г. Голоенко* — разработка анкет, сбор данных исследования; составление программы в Excel, внесение данных исследования в программу Excel; обработка данных в этой программе, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста, обобщение результатов исследования; формулировка выводов; ответственность за все аспекты работы; *Р. И. Язудина* — идея и планирование исследования, существенный вклад в концепцию и дизайн работы, критический пересмотр ее содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *А. Ю. Куликов* — анализ и обобщение данных литературы, сбор данных литературы, консультации по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальной работы; *В. Г. Серник* — консультации по созданию программы для обработки результатов опроса в Excel, работа с графическим материалом; *М. В. Проценко* — проведение анкетирования, сбор и систематизация данных анкетирования, консультации по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ; *Д. Г. Каранетян* — сбор материала исследования (анкет), перевод текста.

Authors' contributions. *Natalya G. Goloenko*—elaboration of the questionnaire, collection of data; creating a programme for processing the survey results in Excel, uploading data to this programme, analysis and interpretation of results,

writing and editing the text, summarising the results, preparation of conclusions, overall responsibility for all aspects of the study; **Rozha I. Yagudina**—elaboration of the study idea, a significant contribution to the study concept and design, revising the text, approving the final version of the paper for publication; **Andrey Yu. Kulikov**—collection, analysis and systematisation of literature data, providing consultation on implementation of individual stages of experimental work; **Yyacheslav G. Serpik**—consultation on creating a programme for processing the survey results in Excel, preparation of graphics; **Marina V. Protsenko**—carrying out the survey, collection and systematisation of survey data, consultation on implementation of individual stages of experimental work; **Diana G. Karapetyan**—collection of study material (questionnaires), translation of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовой мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(2):11–27. [Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA. Typical pharmacovigilance system master file (PSMF). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(2):11–27 (In Russ.)]
2. Глаголев СВ, Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН. Рекомендации по планированию и проведению аудита системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(3):5–13. [Glagolev SV, Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN. Guidelines for the planning and implementation of pharmacovigilance systems audit. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(3):5–13 (In Russ.)]
3. Асеская ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72. [Asetskaya IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in the Eurasian Economic Union. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
4. Голоенко НГ, Ягудина РИ, Романов БК, Карапетян ДГ, Куликов АЮ, Проценко МВ и др. Анализ результатов социологического опроса по унификации типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(3):190–6. [Goloenko NG, Yagudina RI, Romanov BK, Karapetyan DG, Kulikov AYU, Protsenko MV, et al. Results of an opinion poll devoted to unification of instructions for interchangeable medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(3):190–6 (In Russ.)]
5. Ягудина РИ, Голоенко НГ. Анализ результатов социологического опроса специалистов по оценке организации лекарственного обеспечения населения. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2015;(4):12–8. [Yagudina RI, Goloenko NG. Analysis of results of sociological questionnaire of specialists in an assessment of the organization of provision of medicines of the population. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya = Current Drug Supply Management*. 2015;(4):12–8 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Голоенко Наталья Григорьевна, канд. фарм. наук. *Natalya G. Goloenko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1862-1513>

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, профессор. *Rozha I. Yagudina*, Dr. Sci. (Pharm.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Куликов Андрей Юрьевич, канд. мед. наук. *Andrey Yu. Kulikov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7025-1185>

Сerpик Вячеслав Геннадьевич, канд. фарм. наук. *Yyacheslav G. Serpik*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6896-2842>

Проценко Марина Валерьевна, канд. фарм. наук. *Marina V. Protsenko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9700-4881>

Карапетян Диана Гамлетовна. *Diana G. Karapetyan*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0075-1424>

Статья поступила 06.02.2020

После доработки 16.06.2020

Принята к печати 17.06.2020

Article was received 6 February 2020

Revised 16 June 2020

Accepted for publication 17 June 2020

Анализ клинического случая длительного наблюдения за пациентом с коморбидной депрессией, особенности психофармакотерапии

*В. В. Архипов, Е. К. Абакумова, Я. С. Дмитриева, Н. И. Зыкова, Ю. Р. Болсуновская

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

Резюме. Депрессия, связанная с соматическими заболеваниями, занимает значимое место в структуре депрессивных расстройств, а ее течение имеет ряд клинических особенностей по сравнению с классической. **Цель работы:** анализ особенностей течения коморбидной сосудистой депрессии, ее диагностики и методологии подбора психофармакотерапии на примере клинического случая. **Результаты:** проведен детальный ретроспективный клинический анализ медицинской документации случая длительного (более трех лет) динамического наблюдения за пациентом с коморбидной сосудистой депрессией. Рассмотрена тактика подбора фармакотерапии тревожно-депрессивного расстройства на фоне цереброваскулярной болезни — хронической ишемии головного мозга, атеросклероза брахиоцефальных артерий, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца — атеросклеротического кардиосклероза. Основное внимание уделено особенностям фармакотерапии сосудистой депрессии, обусловленным многообразием клинической картины коморбидных личностных расстройств, динамической трансформацией соматических, неврологических и психических симптомов и синдромов у пациента. Показана необходимость систематизации научно-методологических подходов к оценке возможных рисков при применении психотропных препаратов. **Выводы:** подбор рациональной психофармакотерапии коморбидной сосудистой депрессии следует осуществлять с учетом данных об эффективности препарата в отношении преобладающих в клинической картине симптомов, а также возрастных и гендерных характеристик пациента, степени компенсированности органов и систем, генетических, личностных и социальных особенностей, влияющих на течение заболевания. Использование комплексного мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению коморбидных личностных расстройств, а также внедрение в клиническую практику методологии персонализированной медицины для оценки состояния пациента с учетом изменений его соматического, неврологического, психического статусов и результатов психологического тестирования позволят повысить эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: коморбидная депрессия; тревожно-депрессивные расстройства; астено-депрессивные расстройства; хроническая ишемия головного мозга; персонализированный междисциплинарный подход; резистентность психофармакотерапии

Для цитирования: Архипов ВВ, Абакумова ЕК, Дмитриева ЯС, Зыкова НИ, Болсуновская ЮР. Анализ клинического случая длительного наблюдения за пациентом с коморбидной депрессией, особенности психофармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(2):90–103. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-90-103>

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

Analysis of the Clinical Case of Long-term Monitoring of a Patient with Comorbid Depression: Special Considerations of Psychopharmacotherapy

*V. V. Arkhipov, E. K. Abakumova, Ya. S. Dmitrieva, N. I. Zyкова, Yu. R. Bolsunovskaya

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

Abstract. Depression associated with somatic diseases ranks high among other depressive disorders and has a number of specific clinical features as compared to classic depression. **The aim of the study** was to analyse specific features of comorbid depression clinical course, its diagnosis, and methodology for the selection of psychopharmacotherapy—using a clinical case as an example. **Results:** the authors carried out a detailed retrospective clinical analysis of medical records of long-term (over three years) dynamic monitoring of a patient with comorbid vascular depression. They explored the tactics of selecting pharmacotherapy for anxiety-depressive disorder given the underlying chronic cerebral ischemia, atherosclerosis of brachiocephalic arteries, arterial hypertension, and atherosclerotic cardiosclerosis. The primary focus was on specific aspects of vascular depression pharmacotherapy that were governed by a diverse clinical picture of comorbid personality disorders, dynamic transformation of somatic, neurological, and psychic symptoms and syndromes in a patient. The paper highlights the need for alignment of scientific and methodological approaches to assessment of potential risks associated with the use of psychotropic medicines. **Conclusions:** the choice of rational psychopharmacotherapy for vascular depression should be governed by the data on the drug efficacy for the prevailing clinical symptoms, by the age and gender characteristics of the patient, by compensation status of organs and systems, as well as by genetic, personal, and social characteristics that affect the disease progression. The use of a comprehensive multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of comorbid personality disorders, as well as implementation of personalised medicine methodology in clinical practice in order to assess the patient's condition as influenced by changes in his/her somatic, neurological, psychic status and the results of psychological testing, will increase the efficacy and safety of treatment.

Key words: comorbid depression; anxiety-depressive disorders; astheno-depressive disorders; chronic cerebral ischemia; personalised interdisciplinary approach; psychopharmacotherapy resistance

For citation: Arkhipov VV, Abakumova EK, Dmitrieva YaS, Zykova NI, Bolsunovskaya YuR. Analysis of the clinical case of long-term monitoring of a patient with comorbid depression: special considerations of psychopharmacotherapy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):90–103. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-90-103>

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

По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) входят в десятку самых значимых проблем здравоохранения¹ [1, 2]. Депрессия, связанная с соматическими заболеваниями, имеет ряд особенностей по сравнению с классической [3]. Коморбидная сосудистая (постинсультная) депрессия (КСД) часто описывается как личностное расстройство с преобладанием астенического и апатического компонентов, замедленности мышления и двигательной заторможенности [1, 4] либо личностное расстройство с преобладанием выраженной тревожности [4–6].

Помимо свойственных депрессии состояний подавленности, тоски и тревоги, больные с коморбидной депрессией склонны к детальному анализу своих ощущений и возможных причин их возникновения, что способствует усугублению симптоматики. Часто даже у интеллектуально и физически сохранных пациентов с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) — хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) 2–3 степени и перенесших инсульт (без выраженных речевых расстройств, когнитивных нарушений и неврологической симптоматики) основными являются жалобы исключительно соматического характера, что существенно затрудняет диагностику ТДР и требует проведения специального диагностического тестирования² [7].

Существует множество различных тестов, шкал и опросников для выявления тревоги и депрессии и определения степени их выраженности (шкалы Гамильтона, Монтгомери–Асберга, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкалы депрессии Цунга, Бека и др.). Одним из современных скрининговых методов обследования является опросник психического здоровья пациента PHQ-9 (Patient Health Questionnaire, PHQ), который используется неврологами и врачами общей практики для оценки степени выраженности тревоги и депрессии³ [8, 9]. При этом постановка диагноза КСД требует консультации психиатра и системного коллегиального подхода к назначению психотропных препаратов с оценкой риска и безопасности их применения⁴ [8, 9].

Лечение и реабилитация пациентов с КСД имеют комплексный характер. Терапия основного заболевания должна сопровождаться устранением психотравмирующей ситуации и изменением образа жизни пациента, поскольку основной причиной развития депрессивной симптоматики является хронический стресс. Для снижения остроты восприятия психотравмирующей ситуации и уменьшения внутренней напряженности у пациента назначают психотропные препараты, используют психотерапевтические методики⁵ [2, 9, 11]. ТДР являются фактором, осложняющим лечение и реабилитацию пациентов с цереброваскулярной патологией, что также должно быть учтено при подборе фармакотерапии [12].

Цель работы — анализ особенностей течения коморбидной сосудистой депрессии, ее диагностики и методологии подбора психофармакотерапии на примере клинического случая.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи.

1. Оценка клинических и методологических подходов к диагностике КСД на конкретном клиническом случае пациента с ЦВБ: ХИГМ.
2. Детальный ретроспективный анализ карты стационарного больного и амбулаторных карт пациента за 3 года наблюдений.
3. Анализ причин возможной лекарственной резистентности и нежелательных реакций (НР), наблюдаемых при применении психотропных средств.
4. Обсуждение и обоснование имевших место сложностей при назначении и замене психотропных лекарственных средств, особенностей комплекса, значения персонализированных подходов к назначению психотропных препаратов на примере конкретного пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный динамический клинический анализ данных карт стационарного больного и амбулаторных карт пациента за период с ноября 2016 г. по июнь 2019 г. Информированное согласие пациента на анонимное представление данных получено.

¹ Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>

² Кукес ВГ, Стародубцев АК, Ших ЕВ. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

³ Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2018.

⁴ Кукес ВГ, Стародубцев АК, Ших ЕВ. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

⁵ Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2018.

Наблюдение за выраженностью депрессии на амбулаторном приеме осуществляли при помощи динамического тестирования пациента по модифицированному компьютеризированному русскоязычному варианту опросника PHQ-9. Для выявления выраженности тревожных и депрессивных симптомов также использовались шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) и шкала депрессии Гамильтона (The Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 1962 г.р. (54 года), находился на стационарном лечении в неврологическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ» г. Москвы с 09.11.2016 по 20.11.2016.

Диагноз при поступлении: острое нарушение мозгового кровообращения (НМК).

Клинический диагноз при выписке.

Основной: ЦВБ. Острая гипертоническая энцефалопатия.

Фоновые: артериальная гипертензия 3 стадии, 3 степени, крайне высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), гипертонический криз от 09.11.2016 ЦВБ: ХИГМ 3 степени, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), ТДР с паническими атаками.

Сопутствующие: ишемическая болезнь сердца (ИБС): атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Состояние после стентирования 23.04.2011, операции баллонной ангиопластики со стентированием передней межжелудочковой артерии от 23.06.2016. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Дорсопатия поясничного отдела позвоночника, хронический гастрит (вне обострения).

Жалобы при поступлении: на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, шум в голове, неустойчивость при ходьбе, онемение в левых конечностях, общую слабость, страх смерти.

Анамнез заболевания: поступил в неврологическое отделение из консультативно-диагностического центра с направительным диагнозом острое НМК от 09.11.2016. Более 10 лет страдает артериальной гипертензией, максимальный подъем артериального давления (АД) — до 220/120 мм рт. ст., оптимальное давление на фоне приема препаратов — 130/80 мм рт. ст. Регулярно принимает гипотензивные препараты: бисопролол 10 мг 1 раз/сут, периндоприл 1 раз/сут. С 2015 г. принимает аторвастатин 10 мг 1 раз/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз/сут (утро).

По данным выписного эпикриза из Одинцовской центральной районной больницы, 04.08.2016 у пациента была наблюдалась транзиторная ишемическая атака с неврологической симптоматикой в виде вестибулярных расстройств

и левостороннего легкого гемипареза, которая регрессировала в течение суток. Компьютерную томографию не проводили.

Анамнез жизни: рос и развивался без особенностей, перенес детские инфекции, часто болел ОРВИ. Приехал в Москву из Татарстана. В 1985 г. окончил МГУ по специальности «юриспруденция». Проживает в Москве в отдельной квартире. Женат, взрослые дети живут отдельно. Имеет свой бизнес, с которым связаны частые стрессовые ситуации. Со слов жены: «имеет резкий, жесткий, решительный характер». За пределы Москвы и области в течение года не выезжал. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

С 2011 г. — нестабильная стенокардия, по данным коронарной ангиографии выявлен стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) в среднем сегменте 60%, выполнена ТЕКА со стентированием пораженного сегмента ПНА стентом Endeavor. С марта 2016 г. стали беспокоить боли в области сердца сжимающего характера, преходящие эпизоды онемения в левой руке. В июне 2016 г. выявлен критический рестеноз ранее установленного стента (95%), выполнена ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой артерии. Страдает синдромом обструктивного апноэ сна средней степени тяжести, оперирован по этому поводу в 2010 г.

Сопутствующие заболевания: дорсопатия поясничного отдела позвоночника, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический гастрит вне обострения, мочекаменная болезнь вне обострения. Оперирован по поводу искривления перегородки носа в 2015 г. — септопластика. Ножевое ранение правой половины спины в 1994 г.

Наличие туберкулеза, гепатита, сахарного диабета, перенесенного инфаркта миокарда отрицает. Аллергологический анамнез — без особенностей.

Состояние при поступлении: средней тяжести. Телосложение правильное, рост — 172 см, вес — 79 кг. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, послеоперационные рубцы на теле в области спины, старый шрам — 12 см в области поясницы слева.

Дыхательная система: дыхание везикулярное, хрипы в легких не выслушиваются, частота дыхания (ЧД) — 18 в минуту.

Сердечно-сосудистая система: АД — 180/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 89 в минуту, сокращения ритмичные, отеков нет.

Пищеварительная система: аппетит не нарушен, живот мягкий, пальпация безболезненна, перистальтика выслушивается.

Выделительная система: тазовые функции контролирует.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован, перкуссия черепа безболезненна.

Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равные, фотореакция сохранена, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, слышит, нистагм установочный горизонтальный в крайних отведениях глазных яблок, голову не шадит, глотает, язык — по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы средней живости, равные. Патологических стопных знаков нет. При проверке чувствительности выявлена левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы лежа левыми конечностями выполняет с интенцией. Патологических стопных знаков нет. При ходьбе — пошатывается, ходит на широкой базе, создается впечатление снижения мышечного тонуса в левых конечностях.

Психический статус: эмоционально лабилен, тревожен, предъявляет множество жалоб соматического характера, раздражителен.

Пациент поступил в отделение (09.11.2016) в состоянии психомоторного возбуждения, с ощущениями нехватки кислорода, страха смерти. Грубо говорит с женой и персоналом. Пытается вставать, мечется по палате, частично дезориентирован в месте и времени, некритичен к своему состоянию. С согласия пациента и его жены для консультации приглашен психиатр.

Проконсультирован психиатром, установлен диагноз F41.2 (ТДР с паническими атаками).

Рекомендации психиатра:

1) галоперидол раствор 2,0 мл — 10 мг, внутримышечно однократно, далее при возбуждении (но не чаще 2 раз/сут); затем галоперидол в таблетках 5 мг 2 раза/сут;

2) алимемазин 50 мг — 2 раза/сут (1 мес. под наблюдением врача);

3) феназепам 1 мг — 1 раз/сут (на ночь);

4) занятия с психотерапевтом (холистическая терапия, гипнотерапия).

Состояние при выписке удовлетворительное. Жалобы на повышенную утомляемость, периодические покалывания в области сердца, перебои в работе сердца.

Конституция нормостеническая. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. Шейные вены не набухшие. Пульсация периферических артерий сохранена. Периферических отеков нет. ЧД — 16 в минуту. Грудная клетка при пальпации безболезненная. Перкуторно звук легочный. Дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет.

Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в 5 межреберье по левой среднеключичной линии, средней силы, не разлитой. Границы сердечной тупости: верхняя — по верхнему краю 3 ребра, правая — по парастеральной линии, левая соответствует верхушечному толчку. Тоны сердца

приглушены, ритмичные, экстрасистолия. ЧСС — 76 в минуту. АД — 140/80 мм рт. ст.

Язык влажный, не обложен. Глотание не нарушено. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины и напряжения передней брюшной стенки нет. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена, не пальпируется. Стул нормальный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочевыделение свободное, безболезненное.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равные, фотореакция сохранена, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, слышит, нистагм установочный, глотает, фонировать, язык — по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы в руках и ногах средней живости, анизорефлексии нет. Координаторные пробы выполняет с интенцией. Патологических стопных знаков нет.

Психический статус: несколько тревожен, эмоционально лабилен, за время нахождения в стационаре повторных панических атак не отмечалось.

На фоне проводимой терапии АД стабилизировалось на уровне 130/80–140/90 мм рт. ст., ЧСС — 79 в минуту, пульс ритмичный, отеков нет. Очаговая неврологическая симптоматика в виде левосторонней гемигипестезии, координаторных расстройств регрессировала в течение суток после возникновения.

Проведено лечение и обследование в соответствии с Московскими городскими стандартами стационарной медицинской помощи. Код стандарта 066.230. Шифр по МКБ: I67.4 — Гипертензивная энцефалопатия.

Результаты клинико-диагностического обследования пациента представлены в таблицах 1–3.

Иммуносеродиагностика сифилиса, антитела (АТ) к HIV, HBs-Ag, АТ к HCV от 09.11.2016 — отрицательно. Группа крови от 09.11.2016: А (II), Rh (-), Kell (-), антитела не обнаружены.

Коагулограмма от 15.11.2016: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 26 с.

Электрокардиография (ЭКГ) от 10.11.2016: ритм синусовый, ЧСС — 90 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево. Единичные желудочковые экстрасистолы. Признаки нагрузки на оба желудочка. Диффузные изменения левого желудочка миокарда.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 10.11.2016: на томограмме картина единичных паравентрикулярных очагов в лобных и теменных долях (по типу микроангиопатии), лейкоареоз первой степени.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) от 12.11.2016: умеренные диффузные изменения биоэлектрической

активности с вовлечением срединных структур, со снижением процессов активации и реактивности коры. Четких очаговых изменений и мозговой активности, характерной для эпилепсии, не выявлено.

Триплексное сканирование БЦА от 16.11.2016: атеросклеротическое изменение БЦА с обеих сторон с изменением скоростных показателей, стеноз

правой внутренней сонной артерии (ВСА) до 65%, левой ВСА — до 45%.

Прочие консультации

Психиатр от 09.11.2016: F41.2 (ГДР с паническими атаками).

Психотерапевт от 11.11.2016: индивидуальные и групповые занятия № 5 (по рекомендации психиатра).

Таблица 1. Результаты общего анализа крови пациента А.
Table 1. Complete blood count test of patient A.

Показатели	Дата проведения исследования	
	09.11.2016	16.11.2016
Гемоглобин, г/л	127	131
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,2	4,25
Цветовой показатель	0,91	0,91
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	166	192
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	7	10
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,0	5,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2	4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	64	38
Эозинофилы, %	–	1
Лимфоциты, %	28	47
Моноциты, %	6	10
Ретикулоциты, %	–	–

Примечание. «–» не определялось.

Note. – not determined.

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови пациента А.
Table 2. Blood chemistry test of patient A.

Показатели	Дата проведения исследования		
	09.11.2016	12.11.2016	16.11.2016
Общий белок, г/л	–	66	–
Креатинин, мкмоль/л	83	–	86
Холестерин, ммоль/л	7,52	–	–
Триглицериды, ммоль/л	4,17	–	–
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,02	–	–
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,6	–	–
Билирубин общий, мкмоль/л	–	–	–
Билирубин прямой, мкмоль/л	–	–	–
Билирубин непрямой, мкмоль/л	–	–	–
Калий, ммоль/л	4,3	–	4,3
Натрий, ммоль/л	140	–	146
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	30	–	–
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	8	–	–
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	134	–	–
Креатинфосфокиназа, Ед/л	81	–	–
Креатинкиназа МВ, Ед/л	–	–	–
Глюкоза, ммоль/л	6,5	5,0	–
Тропонин I (0,2–2,5 Ед/л)	–	–	–
Щелочная фосфатаза, Ед/л	–	–	–
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	–	–	–
Альфа-амилаза, Ед/л	–	–	–

Примечание. «–» не определялось.

Note. – not determined.

Таблица 3. Результаты общего анализа мочи пациента А.
Table 3. Clinical urine test of patient A.

Показатель	Дата проведения исследования	
	09.11.2016	16.11.2016
Удельный вес	1004	1007
Сахар	Нет	Нет
Белок	Нет	Нет
Реакция на кровь	Нет	—
Эпителий плоский	Единично	Единично
Лейкоциты	Единично	2–4
Эритроциты неизмененные	—	—
Эритроциты измененные	—	—
Уробилиноиды	Нет	Нет
Билирубин	Нет	Нет
pH	5	5
Слизь	Незначительное количество	Умеренное количество

Примечание. «—» не определялось.
Note. — not determined.

Проведено тестирование по шкалам Гамильтона HARS и HDRS. 11.11.2016: выраженность тревоги по HARS — 28 баллов, депрессии по HDRS — 17 баллов. 19.11.2016: выраженность тревоги по HARS — 21 балл, депрессии по HDRS — 15 баллов. Скрининговое исследование по опроснику PHQ-9 выявило симптомы умеренной депрессии (11 баллов).

Кардиолог от 12.11.2016: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных артерий. Состояние после стентирования 23.04.2011, операции баллонной ангиопластики со стентированием передней межжелудочковой артерии от 23.06.2016.

Пациент выписан с улучшением под наблюдение невролога, терапевта, кардиолога и психотерапевта.

Рекомендации: диета с ограничением потребления поваренной соли, животных жиров, контроль уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), липидного спектра.

Режим амбулаторный.

Препараты:

- 1) ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут (обед);
- 2) омепразол 20 мг 1 раз/сут (вечер);
- 3) бисопролол 10 мг 1 раз/сут (вечер);
- 4) периндоприл 8 мг 1 раз/сут (утро);
- 5) аторвастатин 20 мг 1 раз/сут (на ночь);
- 6) инозин 50 мг + никотинамид 25 мг + рибофлавин 5 мг + янтарная кислота 1 раз/сут (первая половина дня, после еды);
- 7) алимемазин 50 мг 2 раза/сут.

Визит № 1 (амбулаторно)

21.12.2016

Жалобы: шум в ушах, периодические головокружения, сухость во рту, покалывание в области

сердца, общая слабость, нарастающее чувство тревожности, неудовлетворенность жизнью, эпизоды возбуждения, страх смерти, плохое настроение, трудность засыпания и плохие сновидения.

Состояние при осмотре удовлетворительное, ЧД — 17 в минуту, АД — 145/90 мм рт. ст., ЧСС — 76 в минуту, пульс ритмичный, отеков нет.

Живот мягкий, пальпация безболезненна, перистальтика выслушивается. Тазовые функции контролирует.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован, перкуссия черепа безболезненна. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равные, фотореакция сохранена, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, слышит, нистагм установочный горизонтальный в крайних отведениях глазных яблок, голову не шадит, глотает, язык — по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы в руках средней живости, равные. Коленные рефлексы снижены, вызываются при отвлечении, ахилловы — низкие с двух сторон. Патологических стопных знаков нет. При проверке чувствительности четких нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе усложненной Ромберга неустойчив, отклоняется влево.

Психический статус: контактен, ориентирован в месте, времени, собственной личности. Несколько возбужден, расстроен (проблемы на работе), на вопросы отвечает. Расстройств восприятия не выявлено. Расстройств мышления, интеллекта не выявлено. Память на текущие события несколько снижена, со слов пациента «забывает, куда положил документы, забывает фамилии сотрудников», несколько напряжен. При беседе отмечаются двигательные автоматизмы (трясет ногой). Просит назначить более сильное лекарство, чтобы «стать спокойнее и меньше переживать».

Проведено тестирование по шкалам Гамильтона. Выраженность тревоги по HARS — 26 баллов, депрессии по HDRS — 18 баллов. Скрининговое исследование по опроснику PHQ-9 выявило симптомы умеренно тяжелой депрессии (19 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: на основании анамнеза, клиники, неврологического и психического статусов следует думать о коморбидном личностном расстройстве, сопровождающемся тяжелым тревожно-депрессивным синдромом (F41.2) на фоне ЦВБ: ХИГМ 3 степени, гипертонической болезни (ГБ) 3 степени (3 стадии, риск ССО 4 степени), атеросклероза БЦА; ИБС: атеросклеротического кардиосклероза, атеросклероза аорты и коронарных артерий.

Рекомендации: учитывая отрицательную динамику в психическом статусе, выраженную в нарастание депрессивного компонента, целесообразна отмена алимемазина и назначение amitриптилина 50 мг 3 раза/сут на постоянной основе (до полугода, под контролем психиатра, невролога).

Визит № 2 (амбулаторно)

24.04.2017

Жалобы: общая слабость, снижение работоспособности, периодическое головокружение, шум в голове, эпизоды плохого настроения.

Состояние при осмотре удовлетворительное, ЧД — 18 в минуту, АД — 150/90 мм рт. ст., ЧСС — 80 в минуту, пульс ритмичный, отеков нет.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован, перкуссия черепа безболезненна. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны. Парезов нет, сухожильные рефлексы в верхних и нижних конечностях равномерно снижены. При проверке чувствительности нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Патологических стопных знаков нет. В усложненной позе Ромберга неустойчив.

Психический статус: контактен, ориентирован в месте, времени, собственной личности. На вопросы отвечает. Расстройств восприятия не выявлено. Расстройств мышления, интеллекта не выявлено. Память на текущие события несколько снижена. При беседе несколько вял, адинамичен. Критично относится к имеющейся симптоматике, на фоне приема amitриптилина чувствует себя увереннее, спокойнее. Собирается поехать отдохнуть на море.

Проведено тестирование по шкалам Гамильтона. Выраженность тревоги по HARS — 19 баллов, депрессии по HDRS — 12 баллов. На основании скринингового исследования по опроснику PHQ-9 выявлены симптомы легкой депрессии (10 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: суждение о диагнозе прежнее, личностное расстройство с умеренным

тревно-депрессивным синдромом (F41.2) на фоне ЦВБ: ХИГМ 3 степени, ГБ 3 степени (3 стадии, риск ССО 4 степени), атеросклероза БЦА; ИБС: атеросклеротического кардиосклероза, атеросклероза аорты и коронарных артерий.

Рекомендации: целесообразно продолжение приема amitриптилина 50 мг 3 раза/сут на постоянной основе (до полугода, под контролем невролога, психиатра).

Визит № 3 (амбулаторно)

19.10.2017

Жалобы: на общую слабость, вялость, периодические сердцебиения и покалывание в области сердца, тревожность, частую головную боль распирающего характера вечером, периодическое головокружение, шум в голове, эпизоды возбуждения, плохой сон, частое повышение АД, появления тремора рук.

Состояние при осмотре удовлетворительное, ЧД — 17 в минуту, АД — 140/90 мм рт. ст., ЧСС — 78 в минуту, пульс ритмичный, отеков нет.

Живот мягкий, пальпация безболезненна, перистальтика выслушивается. Газовые функции контролирует.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован, перкуссия черепа безболезненна. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равны, фотореакция сохранена, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, слух сохранен, нистагм установочный горизонтальный в крайних отведениях глазных яблок, глотает, фонировать, язык — по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы с верхних конечностей — средней живости, равные. Коленные и ахилловы рефлексы низкие с двух сторон. Патологических стопных знаков нет. При проверке чувствительности четких нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет с интенцией. В руках при выполнении пальценосовой пробы заметен тремор. В усложненной позе Ромберга неустойчив.

Психический статус: контактен, ориентирован в месте, времени, собственной личности. Тревожен, беспокоят соматические жалобы: головная боль, снижение работоспособности, частое повышение давления, появился страх смерти. Расстройств восприятия не выявлено. Расстройств мышления, интеллекта не выявлено. Память на текущие события несколько снижена. Со слов пациента, «на море в июне все было хорошо, но в сентябре появились серьезные проблемы по работе». Не смог дозвониться до врача и, прочитав инструкцию по применению препарата, самостоятельно повысил дозу amitриптилина до 100 мг 3 раза/сут. С его слов, с того времени стало часто повышаться давление, и даже несмотря на то, что в последний месяц (по совету врача-терапевта) уменьшил дозу

до 50 мг, «давление скачет» до 180/110 мм рт. ст. Просит назначить что-нибудь «помягче и поэф-фективнее».

Проведено скрининговое исследование по опроснику PHQ-9, на основании которого выявлены симптомы умеренной депрессии (14 баллов), тестирование по шкалам Гамильтона: выраженность тревоги по HARS — 23 балла, депрессии по HDRS — 18 баллов.

Проведено медико-генетическое тестирование, полиморфных маркеров по изоферментам цитохрома P-450 (CYP2c9, CYP2D6, CYP2c19) не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: на основании анамнеза, клинической картины, неврологического и психического статусов поставлен диагноз: умеренно выраженное ТДР с элементами астенизации (F41.2, F06.8) на фоне ЦВБ: ХИГМ 3 степени, ГБ 3 степени (3 стадии, риск ССО 4 степени), атеросклероза БЦА; ИБС: атеросклеротического кардиосклероза, атеросклероза аорты и коронарных артерий.

Рекомендации: учитывая имеющую место динамику в психическом статусе и преобладание тревожного компонента, целесообразно назначение алпразолама 0,5 мг 3 раза/сут на постоянной основе (до полугода, под контролем врача). Консультация кардиолога, проведение суточного мониторирования ЭКГ и АД для подбора кардиотропной и гипотензивной терапии.

Визит № 4 (амбулаторно)

11.02.2018

Жалобы: резкое снижение работоспособности, частая головная боль распирающего характера по вечерам, снижение памяти на текущие события, головокружение, постоянный шум в голове, шаткость походки, покалывание в области сердца, отмечает снижение либидо, нарастающее чувство неудовлетворенности жизнью, плохой сон, постоянно плохое настроение, эпизоды психомоторного возбуждения, появились суицидальные мысли.

Из анамнеза известно, что с 03.01.2018 по 16.01.2018 находился на стационарном лечении в неврологическом отделении Одинцовской центральной районной больницы по поводу транзиторной ишемической атаки 03.01.2018. Ухудшение состояния произошло на даче, подостро, ночью, на фоне АД — 140/90 мм рт. ст.

Дуплексное сканирование БЦА от 16.01.2018: гемодинамически значимые атеросклеротическое изменение БЦА с обеих сторон с изменением скоростных показателей, стеноз правой ВСА 70%, левой ВСА — больше 50%.

МРТ головного мозга от 16.01.2018: многочисленные мелкие очаги сосудистого генеза в лобных и теменных долях и паравентрикулярно, больше справа.

Рекомендовано оперативное лечение у сосудистых нейрохирургов.

Состояние при осмотре удовлетворительное, ЧД — 17 в минуту, АД — 145/80 мм рт. ст., ЧСС — 76 в минуту, пульс ритмичный, отеков нет.

Живот мягкий, пальпация безболезненна, перистальтика выслушивается. Тазовые функции контролирует.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равные, фотореакция сохранена, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, слух сохранен, нистагм установочный мелкокоразмашистый горизонтальный. Глодает, фонация не нарушена, язык — по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы несколько выше слева. Патологических стопных знаков нет. При проверке чувствительности четких нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет с интенцией. В усложненной позе Ромберга неустойчив, отклоняется влево.

Психический статус: контактен, ориентирован в месте, времени, собственной личности. На вопросы отвечает односложно. Выраженных расстройств восприятия мышления, интеллекта не выявлено. Память на текущие события снижена. Высказывает мысли о том, что «жизнь потеряла смысл», «на работу ходить не хочу», «с женщинами отстрелялся», «дети выросли, и вся жизнь теперь в прошлом».

Проведено скрининговое исследование по опроснику PHQ-9, на основании которого выявлены симптомы умеренно тяжелой депрессии (20 баллов). Тестирование по шкалам Гамильтона: выраженность тревоги по HARS — 21 балл, депрессии по HDRS — 32 балла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: на основании анамнеза, клинической картины, неврологического и психического статусов следует думать о тяжелом астено-депрессивном синдроме (F06.8) на фоне ЦВБ: ХИГМ 3 степени, ГБ 3 степени (3 стадии, риск ССО 4 степени), атеросклероза БЦА; ИБС: атеросклеротического кардиосклероза, склероза аорты и коронарных артерий.

Рекомендации: учитывая отрицательную динамику неврологического статуса, существенное возрастание депрессивного компонента в психическом статусе, целесообразна отмена алпразолама (по схеме) и назначение вортиоксетина 10 мг 1 раз/сут утром (до полугода, под контролем невролога, психиатра).

Пациенту противопоказаны нервная и психическая нагрузка, а также длительные авиаперелеты и железнодорожные поездки, так как высок риск развития ССО. При нарастании симптомов депрессии показана госпитализация в клинику неврозов.

От госпитализации в клинику пациент отказывается. Амбулаторно посещает медицинского психолога и психотерапевта. Принимает решение о согласии на проведение оперативного вмешательства на БЦА.

Визит № 5 (амбулаторно)

18.12.2018

Жалобы: общая слабость, резкое снижение работоспособности, периодическое головокружение, шум в голове, покалывание в области сердца, нарастающее чувство тоски, плохой сон, плохое настроение.

12.05.2018 в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» пациенту проведена эндартерэктомия правой ВСА.

Пациент сообщил о том, что принимал вортиоксетин в течение пяти месяцев в соответствии с рекомендациями, однако во время пребывания в стационаре препарат был заменен на амитриптилин в дозе 50 мг 3 раза/сут, который он и продолжает принимать в соответствии с рекомендациями в выписном эпикризе.

Состояние при осмотре удовлетворительное, ЧД — 17 в минуту, АД — 130/70 мм рт. ст., ЧСС — 70 в минуту, пульс ритмичный, отеков нет.

Живот мягкий, пальпация безболезненна, перистальтика выслушивается. Тазовые функции контролирует.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован, перкуссия черепа безболезненна. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки равные, фотореакции сохранены, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, установочный мелкоаппашистый нистагм справа, глотает, фонирование, язык — по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы верхних конечностей средней живости, равные. Коленные рефлексы вызываются при отвлечении, ахилловы — низкие с двух сторон. Патологических стопных знаков нет. При проверке чувствительности нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В усложненной позе Ромберга устойчив.

Психический статус: контактен, ориентирован. Несколько расстроен (передал бизнес сыну), на вопросы отвечает правильно. Выраженность расстройств восприятия, мышления, памяти, интеллекта на прежнем уровне. При беседе вял, адинамичен, критично относится к имеющейся симптоматике, говорит что «ожидал большего эффекта от операции», просит назначить «лекарство посильнее для улучшения настроения».

Проведено скрининговое исследование по опроснику PHQ-9, на основании которого выявлены симптомы умеренно тяжелой депрессии (16 баллов). Тестирование по шкалам Гамильтона:

выраженность тревоги по HARS — 18 баллов, депрессии по HDRS — 25 баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: суждение о диагнозе прежнее — F06.8 на фоне ЦВБ: ХИГМ 3 степени, ГБ 3 степени (3 стадии, риск ССО 4 степени), атеросклероза БЦА, состояния после эндартерэктомии от 12.05.2018; ИБС: атеросклеротического кардиосклероза, атеросклероза аорты и коронарных артерий.

Рекомендации: учитывая относительную резистентность к проводимой психофармакотерапии и сохраняющийся тяжелый астено-депрессивный синдром, целесообразно назначение флувоксамина с повышением стартовой дозы (по схеме) до уровня 100 мг 3 раза/сут (до полугода, под контролем невролога, психиатра-психотерапевта). Мелатонин 6 мг 1 раз/сут за 1 час до сна.

Визит № 6 (амбулаторно)

21.06.2019

Жалобы: общая слабость, чувство тревожности, неудовлетворенность жизнью, плохой сон, плохое настроение.

Состояние при осмотре удовлетворительное, ЧД — 17 в минуту, АД — 130/80 мм рт. ст., ЧСС — 72 в минуту, пульс ритмичный, отеков нет.

Живот мягкий, пальпация безболезненна, перистальтика выслушивается. Тазовые функции контролирует.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: нистагм установочный горизонтальный в крайних отведениях глазных яблок. Парезов нет, сухожильные рефлексы верхних и нижних конечностей средней живости, равные, равномерные. Патологических стопных знаков нет. При проверке чувствительности четких нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В усложненной позе Ромберга неустойчив.

Психический статус: контактен, ориентирован в месте, во времени, в собственной личности. Несколько адинамичен, на вопросы отвечает правильно, с некоторым замедлением. Расстройств восприятия не выявлено. Выраженных расстройств мышления, интеллекта не выявлено. Память на текущие события несколько снижена, на работу ходит два раза в неделю, бизнесом руководит сын. При беседе критично относится к имеющейся симптоматике, отмечает некоторое улучшение, просит сильное лекарство для улучшения сна.

Проведено скрининговое исследование по опроснику PHQ-9, на основании которого выявлены симптомы легкой депрессии (9 баллов). Тестирование по шкалам Гамильтона: выраженность тревоги по HARS — 14 баллов, депрессии по HDRS — 19 баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: на основании анамнеза, клинической картины, неврологического и психического статусов имеет место коморбидное

личностное расстройство, сопровождаемое умеренным астено-депрессивным синдромом (F-06.8) на фоне ЦВБ: ХИГМ 3 степени, ГБ 3 степени (3 стадии, риск ССО 4 степени), атеросклероза БЦА; ИБС: атеросклеротического кардиосклероза, атеросклероза аорты и коронарных артерий.

Рекомендации: учитывая положительную динамику неврологического и психического статусов, целесообразно продолжить прием флувоксами-на 100 мг 3 раза/сут (до полуночи, под контролем невролога, психиатра). Назначен зопиклон 7,5 мг 1 раз/сут перед сном с возможным увеличением дозы до 15 мг при бессоннице.

Из катamnестических данных на январь 2020 г. известно, что пациент соблюдает рекомендации, состояние расценивает как удовлетворительное, сон и настроение улучшились. Тестирование по шкалам Гамильтона показало выраженность тревоги по HARS — 15 баллов, депрессии по HDRS — 21 балл.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлен клинический случай пациента с сосудистой депрессией на фоне ХИГМ, артериальной гипертензии, ИБС. При анализе карт амбулаторного и стационарного наблюдения за пациентом особое внимание было уделено вопросам диагностики ТДР, оценке эффективности и безопасности психофармакотерапии. В динамике подробно описаны жалобы пациента, анамнестические данные, результаты наблюдений за выраженностью тревоги и депрессии, проанализированы изменения в соматическом, неврологическом и психическом статусах пациента. Доказательная база диагностики соматической патологии в настоящем исследовании опирается на комплекс современных лабораторных и инструментальных методов (МРТ, ультразвуковые и электрофизиологические методы).

Согласно существующей концепции, дебют эмоциональных расстройств при КСД наступает после 50 лет, а в клинической картине на начальном этапе преобладают явления ангедонии (отсутствие удовольствия от жизни), а также жалобы соматического характера. Считается, что если ишемическое повреждение мозга приводит к гибели объема нейронов, превышающего индивидуальный порог, то это предопределяет развитие ТДР [1, 2, 12].

Далее по мере прогрессирования дегенеративных изменений в головном мозге у пациента происходит снижение мотивации и инициативы, появляется апатия, нарастает выраженность когнитивных расстройств. Позднее появляются замедленность мышления (брадифрения), проблемы с концентрацией внимания, нарастает чувство тоски. Течение типичной постинсультной депрессии

имеет затяжной характер, симптоматика трудно поддается медикаментозной коррекции, при этом часто развивается фармакорезистентность⁶ [12].

Известно, что высокая частота ТДР характерна в основном для сердечно-сосудистой патологии, а астенизация — для органических поражений головного мозга. При этом нарастание тяжести расстройств депрессивного характера на фоне высокого уровня тревожности увеличивает риск развития ишемического инсульта на 45%, а вероятность внезапной смерти — в 4,5 раза [2, 12].

В представленном клиническом случае течение ТДР при КСД укладывается в рамки существующей концепции. Первое преходящее НМК (09.11.2016) развивалось остро на фоне панической атаки, психомоторного возбуждения и гипертонического криза, а повторный эпизод преходящего НМК (03.01.2018) проходил подостро на фоне нарастающего стеноза БЦА, незначительного повышения АД и выраженного астено-депрессивного синдрома. Динамика МР исследований у пациента подтвердила прогрессирование органических изменений головного мозга. Так, на серии МРТ в 2016 г. выявлены расположенные паравентрикулярно единичные очаги сосудистого генеза размером до 2 мм, а по результатам МРТ в 2018 г. обнаружены множественные очаги, часть которых более 2 мм, постинсультного характера.

Данные лабораторных исследований позволили выявить у пациента выраженные дислипидемию и гиперхолестеринемию на фоне приема адекватных доз аторвастатина. Результаты триплексного исследования БЦА в динамике свидетельствовали о нарастающих гемодинамически значимых стенозах — в правой внутренней сонной артерии до 65–70%, в левой внутренней сонной артерии до 45–50%. На обзорной ЭЭГ также имелись диффузные изменения биоэлектрической активности с вовлечением срединных структур и снижением процессов активации и реактивности коры, что косвенно отражает наличие дегенеративных процессов. Представленные результаты позволили предположить наличие у пациента прогрессирующих изменений в головном мозге по типу Fazekas 2 с преимущественным поражением белого вещества в области боковых желудочков.

Выраженность нервно-психических расстройств, повторные преходящие эпизоды НМК, прогрессирующие изменения в веществе головного мозга сосудистого генеза на фоне нарастания стеноза правой ВСА более 70% стали определяющими показаниями для оперативного вмешательства — каротидной эндартерэктомии справа, которое было проведено 12.05.2018.

Как правило, поводом для обращения к психиатру и включения психотропных средств в состав

⁶ Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2018.

комплексной терапии синдрома сосудистой энцефалопатии является острый эпизод с преобладанием личностных расстройств в клинической картине заболевания. В представленном клиническом случае началом психофармакотерапии КСД стало назначение препарата галоперидол (10 мг внутримышечно) для купирования панической атаки при поступлении пациента в стационар 09.11.2016. Следует отметить, что сама паническая атака, сопровождавшаяся выраженным психомоторным возбуждением, могла быть стартовым моментом для развития гипертонического криза и последующего проходящего НМК.

Применение галоперидола, который является препаратом выбора для данного состояния, можно считать правильным и ситуационно обоснованным, учитывая его доступность в неврологическом отделении и отсутствие противопоказаний к назначению у пациента. Своевременное применение данного препарата позволило стабилизировать состояние больного. Далее в стационаре психофармакотерапия ТДР проводилась с использованием комбинации препаратов галоперидол, алимемазин, феназепам в сочетании с психотерапией (холистическая терапия, гипнотерапия). Данный комплекс мероприятий позволил снизить выраженность психиатрической симптоматики, пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Для представленной комбинации лекарственных препаратов отсутствует информация о нежелательных межлекарственных взаимодействиях. Однако включение трех психотропных препаратов в состав комплексной терапии неизбежно ведет к полипрагмазии, которая увеличивает риск возникновения побочных эффектов, снижает приверженность пациента к лечению и повышает его стоимость. Поэтому рекомендация продолжить лечение ТДР в амбулаторных условиях алимемазином обоснована и соответствует актуальным стандартам психофармакотерапии. Однако на практике эффективность данного препарата у конкретного пациента оказалась недостаточной.

При амбулаторном визите № 1 пациент предъявлял большое количество жалоб психосоматического характера: на шум в ушах, периодические головокружения, сухость во рту, покалывание в области сердца, общую слабость, нарастающее чувство тревоги, неудовлетворенность жизнью, эпизоды возбуждения, страх смерти, плохое настроение, трудность засыпания, плохие сновидения, произвольные гиперкинетические реакции в ногах, просил назначить более сильное лекарство, чтобы «стать спокойнее и меньше переживать».

Исходя из спектра представленных жалоб, можно предположить, что назначение алимемазина в дозе 100 мг/сут и ее последующее увеличение

до 200 мг/сут оказалось малоэффективным и могло стать причиной возникновения ряда НР (сухость во рту, бессонница). Кроме того, при проведении тестирования по опроснику РНQ-9 у пациента было выявлено нарастание выраженности депрессии с 11 до 19 баллов, что стало основанием для смены препарата.

Было принято решение об отмене антипсихотика алимемазина и о назначении трициклического антидепрессанта amitриптилина (в дозе 50 мг 3 раза/сут) в течение 6 месяцев под контролем психиатра и невролога. Данное назначение оказалось более эффективным, так как при визите № 2 (через 6 месяцев после назначения) при тестировании по опроснику РНQ-9 было выявлено снижение выраженности депрессии до 10 баллов. В связи с этим было принято решение продолжить лечение данным препаратом в прежней дозировке еще на 6 мес.

При визите № 3 (через 5 месяцев после предыдущего) пациент предъявлял жалобы на общую слабость, вялость, периодические сердцебиения и покалывание в области сердца, тревожность, головную боль распирающего характера (чаще вечером), периодическое головокружение, шум в голове. Из анамнестических данных стало известно, что имело место нарушение комплаенса со стороны пациента, который самостоятельно повысил дозу amitриптилина до 100 мг 3 раза/сут, после чего было отмечено повышение АД до 180/110 мм рт. ст., появились жалобы на перебои в работе сердца, тремор рук.

Было проведено тестирование по опроснику РНQ-9, выявлены умеренные симптомы депрессии — 14 баллов. Учитывая динамику в психическом статусе — преобладание тревожного компонента — по показаниям, с учетом профиля безопасности препарата, принято решение о назначении транквилизатора алпразолама 0,5 мг 3 раза/сут на постоянной основе (до полугода, под контролем врача). Переход на алпразолам был осуществлен по схеме «встречного варианта», при котором параллельно постепенно уменьшается доза первого препарата и наращивается доза второго. Через 10 дней после смены препарата было проведено повторное суточное мониторирование ЭКГ и АД, антиаритмическая терапия была согласована с кардиологом. Пациент был проконсультирован кардиологом, неврологом, проведено суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ и АД.

Дополнительно в Центре персонализированной медицины при ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ» г. Москвы пациенту было проведено микро-генетическое тестирование для выявления полиморфных маркеров генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 (*CYP2c9*, *CYP2D6*, *CYP2c19*), по результатам которого не было выявлено генетических полиморфизмов. Проведение фармакогенетического тестирования было

обосновано необходимостью обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии. Отсутствие полиморфизма генов *CYP2c9*, *CYP2D6*, *CYP2c19* позволило исключить взаимосвязь между развитием НР при приеме amitриптилина и генетически обусловленными особенностями метаболизма у пациента. Данные фармакогенетического тестирования были учтены при выборе антиаритмических средств, предложенных для включения в состав комплексной терапии КСД.

Во время визита № 4 (через 4 месяца после предыдущего) у пациента было отмечено резкое нарастание выраженности депрессии — до 20 баллов по опроснику PHQ-9. Пациент предъявлял жалобы на резкое снижение работоспособности, усиление головной боли, снижение памяти на текущие события, головокружение, постоянный шум в голове, шаткость походки, покалывание в области сердца, нарастающее чувство неудовлетворенности жизнью, снижение либидо, плохой сон, плохое настроение, эпизоды психомоторного возбуждения, суицидальные мысли.

На фоне прогрессирования органических изменений головного мозга и эпизодов транзиторных ишемических атак можно отметить трансформацию психосимптоматики от визита к визиту. В структуре заболевания у пациента к моменту визита № 4 нарастают и начинают преобладать личностные расстройства, симптомы астенизации, при этом отмечается уменьшение тревожной и эмоциональной составляющей. Таким образом, уже при визите № 4 личностное расстройство трансформируется из тревожно-депрессивного синдрома с паническими атаками в тяжелый астено-депрессивный синдром, более характерный для постинсультной депрессии.

Из анамнеза известно, что за месяц до визита № 4 пациент перенес преходящее НМК, «сильно переживал, когда понял необходимость операции на БЦА, сомневался в ее необходимости». В связи с этим нарастание выраженности ТДР могло быть обусловлено ситуационной невротической реакцией при принятии решения на проведение оперативного вмешательства и/или фармакорезистентностью к проводимой фармакотерапии алпрозоламом.

При проведении ультразвукового исследования правой ВСА и МРТ-исследования головного мозга были выявлены признаки гемодинамически значимого стеноза правой ВСА (более 70%), явления прогрессирующего лейкоареоза, что явилось показанием для проведения плановой каротидной эндартерэктомии справа.

Учитывая отрицательную динамику неврологического (эпизод преходящего НМК) и психического статусов (увеличение выраженности депрессии до 20 баллов по опроснику PHQ-9), было принято решение об изменении

психофармакотерапии и назначении пациенту вортиоксетина 10 мг 1 раз/сут утром на постоянной основе. Выбор препарата был обусловлен данными о его высокой селективности и эффективности при тяжелой депрессии с высоким уровнем тревоги. Замена алпрозолама на вортиоксетин была осуществлена по схеме «встречного варианта» с повышением дозы с 5 до 10 мг в течение месяца.

При визите № 5 пациент сообщил о нарушении комплаенса при приеме препарата. Так стало известно, что вортиоксетин он принимал в течение 5 месяцев в соответствии с полученными от нас рекомендациями, однако во время пребывания в Институте скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, где проводилось оперативное вмешательство, препарат был заменен на amitриптилин в дозе 50 мг 3 раза/сут.

Пациент связывает эту замену с отсутствием у него на руках и в клинике данного препарата. Далее пациент перешел на прием amitриптилина (50 мг 3 раза/сут) и карбамазепина (50 мг 2 раза/сут) в соответствии с рекомендациями в выписном эпикризе. Информацию о замене препарата он не сообщал лечащему врачу, так как считал эти препараты аналогичными.

В связи с этим необходимо отметить важность соблюдения комплаенса и преемственности при проведении психофармакотерапии. Пациент должен незамедлительно информировать лечащего врача об отмене или замене препарата даже в рамках одного МНН. Замена психотропного средства в случае КСД требует согласования терапии между специалистами и соблюдения преемственности в проводимом лечении. При этом для каждого врача оптимально получить объективную информацию о причинах назначения пациенту психотропных средств на предыдущих этапах схем лечения, дозировках и имевших место НР.

Причины нарушения комплаенса часто имеют субъективный характер, связанный с предубеждениями или некомпетентными суждениями пациента о препарате или с его нежеланием придерживаться полученных рекомендаций по режиму приема и дозирования. К нарушению комплаенса могут приводить и объективные причины: изменения в соматическом или неврологическом статусах; назначение лекарственных средств, несовместимых с принимаемым психотропным препаратом; развитие НР при приеме препарата; исключение препарата из «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов»; снижение уровня доходов; отсутствие препарата в аптеке или стационаре; смена назначения новым врачом в соответствии с его представлениями о заболевании.

Учитывая сохраняющиеся симптомы депрессии, выраженность астенического компонента, относительную резистентность к проводимой

психофармакотерапии, во время визита № 5 было принято решение о назначении пациенту флувоксамина, антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в дозе 100 мг 3 раза/сут, и мелатонина 6 мг 1 раз/сут для коррекции сна.

При визите № 6, который состоялся через 6 мес. после назначения флувоксамина, у пациента было отмечено улучшение настроения, снижение уровня тревожности и депрессии (выраженность депрессии по опроснику РНQ-9 уменьшилась до 9 баллов). Основной жалобой пациента стала бессонница, он просил назначить «сильное снотворное». Была отмечена положительная динамика в соматическом и неврологическом статусах, стабилизировалось АД, пациент отметил уменьшение шума в ушах, головокружения, головных болей, уверенно выполнил координаторные пробы. Для улучшения сна к терапии было решено добавить зопиклон 7,5 мг 1 раз/сут перед сном.

По данным катамнеза достигнутый эффект сохранялся в течение полугода (до окончания периода наблюдения), на фоне приема зопиклона 7,5 мг 1 раз/сут удалось облегчить засыпание, но пациент принимал препарат с перерывами 1 мес., чтобы не вызвать привыкание.

В описанном клиническом случае показана эффективность применения антидепрессантов группы СИОЗС при сосудистой депрессии. Препараты этой группы обладают некоторым стимулирующим эффектом, что принципиально важно при наличии астено-депрессивного синдрома. Также следует отметить, что благодаря высокой селективности СИОЗС редко вызывают НР, практически не влияют на эффективность гипотензивной терапии, не обладают кардиотоксичностью, холинолитическим, Н1-антигистаминным и альфа1-адренергическим действием.

Тем не менее согласно данным инструкции по медицинскому применению препаратов, у пациентов при длительном применении СИОЗС отмечались нарушения сна. В данном клиническом случае нарушения сна у пациента удалось уменьшить при назначении комбинации флувоксамина и зопиклона.

ВЫВОДЫ

На примере случая длительного наблюдения за пациентом с коморбидной депрессией, развившейся на фоне ХИГМ, были продемонстрированы многообразие клинической картины коморбидных личностных расстройств и динамическая трансформация соматических, неврологических, психических симптомов и синдромов.

Анализ имеющихся клинических данных длительного стационарного и амбулаторного наблюдения за пациентом позволил предположить, что

ведущими патогенетическими факторами в развитии ХИГМ в представленном клиническом случае являлись дислипидемия и артериальная гипертензия. Показано, что прогрессирующее течение ХИГМ на фоне гемодинамически значимых стенозов БЦА определяет изменения в клинической картине заболевания, выраженность ведущих синдромов и обуславливает необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению пациента.

Продемонстрировано, что при подборе рациональной фармакотерапии КСД важно проводить анализ данных об эффективности препарата в отношении преобладающих в клинической картине симптомов. Необходимо также учитывать возрастные и гендерные характеристики конкретного пациента, степень компенсированности органов и систем, его личностные и социальные особенности, приверженность к продолжению терапии в амбулаторных условиях, доступность выбранных препаратов.

Мониторинг эффективности психофармакотерапии при ТДР следует проводить комплексно и регулярно с учетом изменений соматического, неврологического, психического статусов и данных психологического тестирования, это позволит уменьшить риски, связанные с нарушениями комплаенса и преемственности в проведении психофармакотерапии и позволяет корректировать терапию с учетом вероятной фармакорезистентности на фоне быстро прогрессирующих органических изменений головного мозга.

При назначении фармакотерапии необходимо предварительно провести оценку возможных нежелательных взаимодействий между препаратами, используемыми в составе комплексной терапии, с учетом информации инструкциях по их медицинскому применению. Возникновение в процессе лечения симптомов, которые могут рассматриваться как НР, должно служить основанием для замены/отмены препаратов.

Новые возможности для осуществления рациональной психофармакотерапии открывает методология персонализированной медицины. Фармакогенетическое тестирование на наличие полиморфизмов генов изоферментов цитохрома Р-450, участвующих в метаболизме психотропных лекарственных средств, позволяет осуществлять обоснованный подбор комбинаций препаратов с меньшими рисками для психического и физического здоровья пациента.

Использование неврологами, психиатрами, клиническими фармакологами и практикующими врачами различных специальностей комплексного мультидисциплинарного подхода для диагностики и лечения пациентов с КСД, а также внедрение в клиническую практику методологии персонализированной медицины могут существенно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

Вклад авторов. В. В. Архипов — идея, дизайн исследования, описание клинической части, интерпретация результатов исследования, согласование окончательной версии статьи; Е. К. Абакумова — обобщение материала, написание и редактирование текста; Я. С. Дмитриева — ретроспективный анализ медицинской документации, систематизация материала, редактирование и доработка текста; Н. И. Зыкова — систематизация данных обследований пациента; Ю. Р. Болсуновская — написание, редактирование текста.

Authors' contributions. Vladimir V. Arkhipov—elaboration of the study idea and design, writing of the clinical part of the text, interpretation of the results of the study, approval of the final version of the paper; Elena K. Abakumova—summarising of material, writing and revision of the text; Yana S. Dmitrieva—retrospective analysis of medical records, systematisation of material, revision and editing of the text; Nataliia I. Zyкова—

systematisation of patient examination data; Yuliya R. Bolsunovskaya—writing and revision of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Боголепова АН. *Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Depressive disorders in patients with cerebrovascular diseases*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017 (In Russ.)]
2. Максимова МЮ, Хохлова ТЮ, Суанова ЕТ. Постинсультная депрессия как частая медико-социальная проблема. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):96–103. [Maximova MYu, Chochlova TYu, Suanova ET. Poststroke depression—a common medical and social problem. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(3):96–103 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163196-103>
3. Путилина МВ. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):86–92. [Putilina MV. Anxiety-depressive disorders and stroke: possible etiopathogenetic correlations. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(6):86–92 (In Russ.)]
4. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после инсульта: распространенность, подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(34):36–44. [Gogoleva AG, Zakharov VV. Anxiety-depressive disorders in patients after stroke: prevalence, approaches to diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(34):36–44 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-34-36-44>
5. Barker-Collo SL. Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(4):519–31. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.03.002>
6. Катаева НГ, Корнетов НА, Левина АЮ. Клиника и реабилитация постинсультной депрессии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;(Приложение 1):234–7. [Kataeva NG, Kornetov NA, Levina AYU. Clinic and rehabilitation poststroke depression. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* = *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;(Supplement 1):234–7 (In Russ.)]
7. Соловьева АП, Горячев ДВ, Архипов ВВ. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):218–30. [Solovyova AP, Goryachev DV, Arkhipov VV. Criteria for assessment of cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):218–30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230>
8. Кадыков АС, Шахпаронова НВ, Гришина ДА. Постинсультная депрессия. Взгляд невролога. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2009;(4):41–2. [Kadykov AS, Shakhparonova NV, Grishina DA. Poststroke depression. A neurologist's view. *Atmosfera. Nervnye bolezni* = *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2009;(4):41–2 (In Russ.)]
9. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606–13. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
10. Meng G, Ma X, Li L, Tan Y, Liu X, Liu X, et al. Predictors of early-onset post-ischemic stroke depression: a cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):199. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0980-5>
11. Tsai CS, Wu CL, Chou SY, Tsang HY, Hung TH, Su JA. Prevention of poststroke depression with milnacipran in patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(5):263–7. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834a5c64>
12. Домашенко МА, Максимова МЮ, Орлов СВ, Шукина ЕП, Гончарова ЕМ. Постинсультная депрессия. *Фарматека*. 2011;(19):15–9. [Domashenko MA, Maximova MYu, Orlov SV, Shchukina EP, Goncharova EM. Poststroke depression. *Farmateka* = *Pharmateca*. 2011;(19):15–9 (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>

Абакумова Елена Константиновна. Elena K. Abakumova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8170-2749>

Дмитриева Яна Сергеевна. Yana S. Dmitrieva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9094-9380>

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

Болсуновская Юлия Романовна. Yuliya R. Bolsunovskaya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8721-0005>

Статья поступила 03.03.2020

После доработки 30.04.2020

Принята к печати 29.05.2020

Article was received 3 March 2020

Revised 30 April 2020

Accepted for publication 29 May 2020



Информация по мониторингу 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 Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 11 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: ранитидин, фамотидин, низатидин, пантопразол, ондансетрон, домперидон.

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

Для цитирования: Информация по мониторингу безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):104–106. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-104-106>

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

Drug Safety Monitoring Information

Experts of the Department for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recall of medicines and/or the need to amend the prescribing information due to changes in their safety profile. The analysis helped to identify 11 administrative decisions that contain information on the following medicines registered in Russia: ranitidine, nizatidine, famotidine, pantoprazole, ondansetron, domperidone.

Key words: adverse reactions; post-authorisation studies; security profile; medicinal products; prescribing information; pharmacovigilance

For citation: Drug safety monitoring information. *Bezопасnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2): 104–106. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-104-106>

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

Данная информация носит справочный характер

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ

H₂-антигистаминные средства

Ранитидин, фамотидин, низатидин — блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов II, III и IV поколений, тормозят выработку париетальными клетками соляной кислоты и пепсина. Применяются для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, изжоги, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера—Эллисона.

В апреле 2019 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 лекарственных средств (ЛС), содержащих ранитидин, фамотидин, низатидин, информацией о риске развития почечной недостаточности¹.

В сентябре 2019 г. FDA² и Европейское агентство по лекарственным средствам³ (European Medicines Agency, EMA) инициировали исследование безопасности ЛС, содержащих ранитидин, после обнаружения в них небольшого количества примеси N-нитрозодиметиламина (N-nitrosodimethylamine, NDMA). NDMA — это органическое соединение класса нитрозаминов, около 90% которых являются канцерогенными. NDMA присутствует в некоторых продуктах питания и в воде и, исходя из имеющихся данных, не причиняет вреда при приеме внутрь в небольших количествах.

EMA разработало рекомендации для фармацевтических компаний, касающиеся предотвращения

¹ ZANTAC 75 (NDA-020520) (RANITIDINE HYDROCHLORIDE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/04/2019 (SUPPL-37). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1911>

AXID AR (NDA-020555) (NIZATIDINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/09/2019 (SUPPL-10). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1916>

PEPCID AC (NDA-020325) (FAMOTIDINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/09/2019 (SUPPL-33). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1915>

² Zantac (ranitidine): Safety information — NDMA found in samples of some ranitidine medicines 09/13/2019. FDA; 2019. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-safety-alerts-human-medical-products/zantac-ranitidine-safety-information-ndma-found-samples-some-ranitidine-medicines>

³ EMA to review ranitidine medicines following detection of NDMA. Press release 13/09/2019. EMA; 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma>

образования нитрозаминов при производстве ЛС. ЕМА продолжает сотрудничество с национальными регуляторными органами, Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) и международными партнерами с целью принятия эффективных мер для предотвращения появления примесей в препаратах и уменьшения канцерогенного риска у пациентов⁴.

В апреле 2020 г. FDA объявило о выводе с рынка всех отпускаемых по рецепту и без рецепта ЛС, содержащих ранитидин. Новые исследования, проведенные экспертами FDA на основании информации, полученной от сторонних лабораторий, подтвердили, что содержание NDMA в ранитидине увеличивается даже при соблюдении нормальных условий хранения препарата, и чем дольше хранится ранитидин, тем выше в нем уровень этого соединения. Также было обнаружено, что содержание NDMA значительно увеличивается в образцах, хранящихся при температуре выше комнатной. Все это может привести к увеличению уровня NDMA в ЛС, содержащих ранитидин, выше допустимой нормы⁵.

В апреле 2020 г. Комитет по лекарственным средствам для применения у человека ЕМА (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP/EMA) рекомендовал приостановить в странах Европейского союза медицинское применение ЛС, содержащих ранитидин, в связи с наличием в них примеси NDMA⁶.

Имеющиеся данные по безопасности не позволяют утверждать, что риск развития рака при приеме ранитидина повышен. Кроме того, остались нерешенными вопросы относительно источника образования NDMA в ранитидине. В ряде исследований была продемонстрирована возможность образования NDMA в результате деградации ранитидина с повышением количества примеси в течение допустимого срока хранения препарата. Результаты исследований возможности образования NDMA из ранитидина в организме носят противоречивый характер. Пациентам, которые ранее применяли ранитидин, было рекомендовано обратиться к врачу для назначения альтернативной терапии препаратами, подавляющими секрецию соляной кислоты.

Ингибиторы протонного насоса

Пантопризол — ингибитор H^+-K^+-ATP -азы. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, снижает уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке. Применяется для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (в том числе ассоциированной с *Helicobacter pylori*) или желудка, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера—Эллисона.

В мае 2019 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора ЕМА (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC/EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пантопризол, информацией о риске развития микроскопического колита⁷.

Противорвотные средства

Ондансетрон — противорвотный препарат центрального действия, селективно блокирующий серотониновые 5-HT₃-рецепторы. Предупреждает возникновение рвотного рефлекса. Применяется для профилактики и лечения тошноты и рвоты.

В июле 2019 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ондансетрон, информацией о риске возникновения врожденных дефектов развития плода⁸.

Данные эпидемиологического исследования, включавшего 1,8 млн беременных женщин, показали, что применение ондансетрона в первом триместре было ассоциировано с повышенным риском развития пороков орофациальной области у плода — расщелины губы и/или неба (три дополнительных случая на 10000 пролеченных женщин; скорректированный относительный риск 1,24; 95% доверительный интервал 1,03–1,43).

Ондансетрон не рекомендуется применять в первом триместре беременности. Женщинам детородного возраста следует рассмотреть возможность применения контрацептивных средств во время лечения ондансетроном.

Домперидон — противорвотный препарат центрального действия, блокирующий дофаминовые D₂-рецепторы. Устраняет ингибирующее влияние

⁴ Update on nitrosamines in EU medicines. Press release 03/03/2020. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-nitrosamines-eu-medicines>

⁵ FDA requests removal of all ranitidine products (Zantac) from the market. For immediate release: April 01, 2020. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market>

⁶ Suspension of ranitidine medicines in the EU. Press release 30/04/2020. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/suspension-ranitidine-medicines-eu>

⁷ PRAC recommendations on signals Adopted at the 13–16 May 2019 PRAC meeting (EMA/PRAC/265212/2019). EMA; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf

⁸ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 July 2019 PRAC meeting (EMA/PRAC/347675/2019). EMA; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf

дофамина на моторную функцию ЖКТ и повышает эвакуаторную и двигательную активность желудка. Применяется для лечения тошноты и рвоты различного генеза.

В июне 2019 г. Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) ввело запрет на применение домперидона у детей младше 12 лет⁹.

В связи с недостаточной эффективностью и риском развития потенциально опасных

нежелательных реакций со стороны сердца, а именно аритмий типа «пируэт» (torsades de pointes) и внезапной сердечной смерти, домперидон можно применять только взрослым и подросткам старше 12 лет, имеющим массу тела более 35 кг. Рекомендуемую максимальную суточную дозу 30 мг необходимо делить на три приема по 10 мг с равными интервалами. Длительность лечения не должна превышать одну неделю.

*Шубникова Е.В., Дармостукова М.А.,
Букатина Т.М.*



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

⁹ La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans — Point d'information 28/06/2019. ANSM; 2019. <https://www.an-sm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-domperidone-Motilium-et-generiques-ne-doit-plus-etre-utilisee-chez-l-enfant-de-moins-de-12-ans-Point-d-information>



РегЛек – ЕАЭС

6–14 июля 2020 г.

Онлайн-формат

Научно-практическая конференция «ЭКСПЕРТИЗА И РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ» «РЕГЛЕК – ЕАЭС 2020»

В конференции примут участие ведущие эксперты и представители регуляторных органов стран ЕАЭС (Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан и др.), сотрудники зарубежных и российских фармацевтических компаний производителей и поставщиков лекарственных средств.

Основные темы конференции:

- Особенности организации проведения регуляторных процедур по правилам ЕАЭС в странах союза. Организация информационного обмена;
- Очистка промышленных линий по производству ЛС и пределы воздействия на здоровье;
- Экспертиза материалов регистрационного досье в части оценки качества по процедурам ЕАЭС;
- Особая продукция – особая регистрация;
- Инспектирование в ЕАЭС: кого, когда, зачем и как;
- Место инновационных (гибридных) ЛП в системе регистрации ЕАЭС;
- Экспертные требования к оценке соотношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения препаратов: критический взгляд на анализируемые досье;
- Надлежащая регуляторная практика ЕАЭС;
- Формирование и использование информации о лекарственных препаратах: что нужно знать фармпроизводителю;
- Актуальные вопросы экспертизы и регистрации лекарственных средств;
- Выпуск в гражданский оборот ЛП: система заработала, есть ли проблемы;
- Актуальное состояние применения правил и требований ЕАЭС при подаче электронного общего технического документа;
- Различные подходы к маркировке ЛП на этапе технологического процесса;
- Другие актуальные вопросы в сфере экспертизы лекарственных средств.

Программа конференции и заявка на участие на сайте www.fru.ru

