

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

Том 9, № 1

Volume 9, No. 1

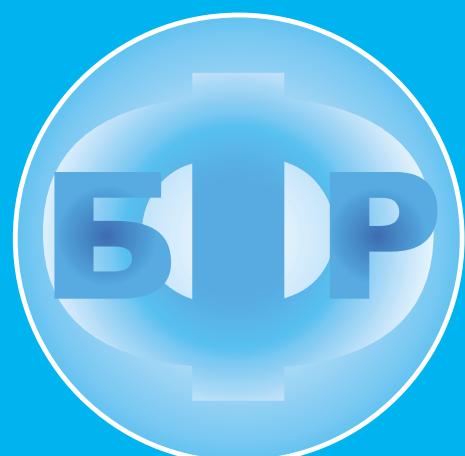
2021

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



Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных:
Chemical Abstracts (CAS), Embase,
«Российский индекс цитирования» (РИНЦ),
его архив включен в базы крупнейших агрегаторов
научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat,
DOAJ, Российская государственная библиотека,
Академия Google (Google Scholar),
КиберЛенинка и др.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,346

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 ссылки на журнал 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 Неврологические болезни, 14.01.30 Геронтология и гериатрия.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Лепахин Владимир Константинович, главный редактор, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (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)

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, 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 Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

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

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

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. (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)

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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)



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 9, № 1, Январь – март 2021

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Vol. 9, No. 1, January – March 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Возможные причины и меры по минимизации рисков развития абсцессов после прививки АКДС-вакциной

Н. В. Терешкина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова

Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний

Д. А. Сычев, О. Д. Остроумова, А. П. Переверзев,
А. И. Кочетков, Т. М. Остроумова, М. В. Клепикова,
Е. Ю. Эбзеева

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Изучение влияния полиморфных маркеров гена *NAT2* на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид иrifampicin

А. А. Качанова, Ю. А. Пименова, Г. Н. Шуев,
К. А. Акмалова, Ж. А. Созаева, Н. М. Краснова,
Е. А. Гришина, Д. А. Сычев

Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков

Е. Ю. Демченкова, Г. И. Городецкая, И. А. Мазеркина,
М. В. Журавлева, А. С. Казаков, М. В. Городецкий,
Л. Ю. Бадриддинова, С. Ю. Сереброва

Изучение эффективности и безопасности препарата Хондроитин сульфат в доклинических исследованиях

Е. В. Мазукина, Е. В. Шекунова, В. М. Косман,
И. Н. Уракова, И. Г. Котельникова, М. Ю. Фонарев,
Е. А. Ежова, Е. В. Закалюкина, М. Н. Макарова,
В. Г. Макаров

ХРОНИКА

Владимир Константинович Лепахин
(к 80-летию со дня рождения)

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» 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,
агентства «Урал-Пресс» – 57940. Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,
ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

ООО «Типография Сити Принт»:

129226, Москва, ул. Докукина, д. 10, стр. 41

Подписано в печать: 15.03.2021

CONTENTS

REVIEWS

3 Possible Causes of and Measures to Minimise Risks of Abscesses Following DTP Vaccination
N. V. Tereshkina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova

15 Advanced Age as a Risk Factor of Drug-Induced Diseases
D. A. Sychev, O. D. Ostroumova, A. P. Pereverzev,
A. I. Kochetkov, T. M. Ostroumova, M. V. Klepikova,
E. Yu. Ebzeeva

ORIGINAL ARTICLES

25 Study of the Effect of Polymorphic Markers of the *NAT2* Gene on the Risk of Adverse Drug Reactions in Patients with Pulmonary Tuberculosis Who Received Isoniazid and Rifampicin
A. A. Kachanova, Yu. A. Pimenova, G. N. Shuev,
K. A. Akmalova, Zh. A. Sozaeva, N. M. Krasnova,
E. A. Grishina, D. A. Sychev

34 Major Aspects of Detection and Monitoring of Adverse Reactions Associated with Cephalosporin Antibiotic Treatment
E. Yu. Demchenkova, G. I. Gorodetskaya,
I. A. Mazerkina, M. V. Zhuravleva, A. S. Kazakov,
M. V. Gorodetskiy, L. Yu. Badriddinova, S. Yu. Serebrova

43 Preclinical Study of the Efficacy and Safety of Chondroitin Sulfate
E. V. Mazukina, E. V. Shekunova, V. M. Kosman,
I. N. Urakova, I. G. Kotelnikova, M. Yu. Fonarev,
E. A. Ezhova, E. V. Zakalyukina, M. N. Makarova,
V. G. Makarov

CHRONICLE

58 Vladimir Konstantinovich Lepakhin
(on the 80th Anniversary)

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 7 October 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 codes are provided in the catalogues of Pressa Rossi – T57940 and Ural-Press agency – 57940.

Print run: 100 copies. Free price.

Publisher NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office City Print LLC:

10/41 Dokukin St., Moscow 129226

Passed for printing: 15 March 2021

Возможные причины и меры по минимизации рисков развития абсцессов после прививки АКДС-вакциной

*Н. В. Терешкина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова

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. Регистрация и анализ неблагоприятных событий постvakцинального периода (НСПП) позволяют объективно оценить и систематизировать причины их возникновения, а также способствуют повышению безопасности вакцинации. Абсцессы после введения АКДС-вакцины являются довольно частым НСПП, однако возможность их возникновения не указана в разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению вакцины. Цель работы: анализ информации о причинах развития абсцессов после введения АКДС-вакцины и разработка рекомендаций по повышению безопасности ее применения. Анализ данных литературы, стимулированных сообщений о НСПП и актов расследования осложнений после вакцинации АКДС, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период 2014–2018 гг., позволил установить, что развитие абсцессов после введения АКДС-вакцины может быть связано с реактогенностью вакцины, нарушением ее качества в процессе производства и на этапах обращения, ошибками при проведении иммунизации в медицинских учреждениях. Отсутствие достаточного объема информации в материалах, полученных из медицинских учреждений, не позволяет полностью исключить ни одну из выявленных причин. Для минимизации рисков развития абсцессов необходимы контроль за качеством АКДС-вакцины, соблюдение холодовой цепи при транспортировке и хранении, а также правил асептики при введении. Повышению безопасности вакцинации будут способствовать дополнительные меры по фармаконадзору: совершенствование и стандартизация сбора данных в ходе расследования развития абсцессов в постvakцинальном периоде, обязательное включение в акты расследования НСПП данных о степени развития у ребенка подкожной жировой клетчатки (вес, коэффициент веса), а также о длине иглы, используемой для инокуляции. Целесообразным является внесение информации о риске развития абсцессов в раздел «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению АКДС-вакцины, а также дополнение разделов «Режим дозирования и способ введения» и «Меры предосторожности» с целью минимизации данного риска. Необходимо информировать сотрудников медицинских учреждений, в которых проводится вакцинация, о важности предоставления максимально подробных данных о НСПП для проведения последующего объективного анализа.

Ключевые слова: неблагоприятные события постvakцинального периода; серьезные нежелательные реакции; АКДС-вакцина; меры минимизации рисков; реактогенность препарата

Для цитирования: Терешкина НВ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА. Возможные причины и меры минимизации рисков развития абсцессов после прививки АКДС-вакциной. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):3–14.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-3-14>

*Контактное лицо: Терешкина Наталья Васильевна; Tereshkina@expmed.ru

Possible Causes of and Measures to Minimise Risks of Abscesses Following DTP Vaccination

*N. V. Tereshkina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova

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

Abstract. Registration and analysis of adverse events following immunisation (AEFIs) allow for objective assessment and systematisation of AEFI causes, and promotion of vaccination safety. Development of abscesses after DTP vaccination is a fairly common AEFI, however, they are not included in the “Side effects” part of the patient information leaflet of the vaccine. The aim of the study was to analyse reasons for abscess development after DTP vaccination and to elaborate recommendations on enhancing the vaccine safety. The review of literature data, solicited reports on AEFIs, and AEFI investigation reports submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products during 2014–2018 suggests that abscesses associated with DTP vaccination may be caused by the vaccine reactogenicity, quality defects arising during production or distribution, and vaccine administration errors by healthcare personnel. Lack of information in the documents submitted by medical institutions does not allow to rule out any of the identified reasons. The minimisation of risks of abscesses requires quality control of DTP vaccines, maintenance of the cold chain during transportation and storage, and compliance with aseptic regulations during administration. Additional pharmacovigilance measures will also help enhance vaccination safety: improvement and standardisation of data collection during investigation of abscess development in the post-vaccination period, obligatory inclusion of data on the thickness of children’s subcutaneous adipose tissue (weight, body mass index) and the length of the needle used for vaccination in AEFI investigation reports. It is advisable to add information on abscess risk in the “Side effects” part of the patient information leaflet of the DTP vaccine, and to update the “Dosage regimen and administration route” and “Precautions” parts in order to minimise the risk. Personnel of healthcare facilities performing vaccination should be made aware of the importance of providing detailed data on AEFIs for subsequent objective analysis.

Key words: adverse events following immunisation; serious adverse reactions; DTP vaccine; risk minimisation measures; product reactogenicity

For citation: Tereshkina NV, Snegireva II, Darmostukova MA. Possible causes of and measures to minimise risks of abscesses following DTP vaccination. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):3–14. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-3-14>

*Corresponding author: Nataliya V. Tereshkina; Tereshkina@expmed.ru

Коклюш, дифтерия, столбняк относятся к острым инфекционным заболеваниям с высокой степенью летальности, особенно у детей первого года жизни. Вакцинация против этих инфекций началась в середине XX века и привела к существенному снижению уровня заболеваемости и смертности, что указывает на высокую эффективность адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС-вакцины) [1–9]. Вместе с тем, наряду с эффективностью, эта вакцина обладает реактогенными свойствами, которые хотя редко, но приводят к развитию нежелательных реакций¹ [3, 4, 10–17]. Это позволило противникам вакцинации в разных странах добиться снижения и даже прекращения применения АКДС-вакцины, что в результате способствовало возникновению вспышек заболевания коклюшем и дифтерией с большим количеством осложнений. После возобновления вакцинации отмечалось значительное снижение заболеваемости этими инфекциями² [14, 18–23].

В Советском Союзе после волны отказа родителей от вакцинации в 1985–1990 гг. был отмечен резкий рост заболеваемости дифтерией. Пик пришелся на 1994 г., когда заболело около 40 тыс. человек, больше тысячи из них умерли [21]. К 2000 году, благодаря грамотной политике в сфере здравоохранения и увеличению охвата населения прививками, удалось добиться уменьшения заболеваемости, которая составила менее 5,0 на 100 тыс. человек [17, 19, 22–25]. Однако в последние годы вновь увеличилось количество отказов от прививок, что может стать одной из причин роста заболеваемости данными инфекциями [9, 16, 21, 26–32].

Важным фактором, который способствует снижению количества отказов от прививок

и позитивному восприятию вакцинации населением, являются регистрация неблагоприятных событий постvakцинального периода (НСПП), расследование и принятие мер по итогам последнего³ [28, 33–35].

Одной из серьезных нежелательных реакций при иммунизации АКДС-вакциной является развитие абсцессов в месте введения. Такие случаи привлекают внимание общественности, обсуждаются в средствах массовой информации и могут стать поводом для наступления гражданско- и уголовно-правовых последствий⁴. Установление возможной связи возникновения абсцессов с проведением вакцинации, выявление причин и механизмов их формирования и выработка мер по минимизации рисков развития данной нежелательной реакции является актуальной задачей.

Цель работы — анализ информации о причинах развития абсцессов после введения АКДС-вакцины и разработка рекомендаций по повышению безопасности ее применения.

Проведен анализ публикаций о развитии абсцессов в постvakцинальном периоде после вакцинации АКДС-вакциной в базах данных Google Scholar, КиберЛенинка, eLIBRARY.ru, а также ретроспективный анализ стимулированных сообщений о НСПП, актов расследования осложнений после вакцинации и медицинской документации, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период 2014–2018 гг. Изучены 393 случая наступления НСПП, в том числе 376 случаев серьезных местных реакций после введения АКДС-вакцины 71 серии производства АО НПО «Микроген» (филиалы г. Уфа, г. Пермь) и АО «Биомед» им. И. И. Мечникова. Поступившие

¹ Вундштеттель НН. Постvakцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, туберкулеза, коклюша, дифтерии и столбняка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

Алексеева ИА. Микробиологический надзор за качеством коклюшного компонента комбинированных вакцин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2015.

² Якимова ТН. Эпидемиологический надзор за дифтерией в России в период регистрации единичных случаев заболевания: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.

³ MV 3.3.1.1123-02.3.3.1. Вакцинопрофилактика. Мониторинг постvakцинальных осложнений и их профилактика. Методические указания. Утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 26.05.2002.

Татченко ВК, Озерецковский НА. Иммунопрофилактика — 2018. Справочник. М.: Союз педиатров России; 2018.

Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

Основы безопасности вакцин. Электронный курс. ВОЗ; 2020. <https://ru.vaccine-safety-training.org/>

⁴ Решение № 2-723/2017 2-723/2017-M-674/2017 M-674/2017 от 4 июля 2017 г. по делу № 2-723/2017. Славянский городской суд (Краснодарский край). <https://sudact.ru/regular/doc/lnHuJHiwlgm/>

Решение от 4 октября 2011 г. Автозаводский районный суд г. Тольятти (Самарская область). <https://sudact.ru/regular/doc/PTKRlBMQi1o6/>

Решение от 15 июля 2011 г. по делу № 2-2071/2011. Автозаводской районный суд г. Тольятти (Самарская область). <http://docs.pravo.ru/document/view/48821311/55529325/>

После «неудачной» прививки — в суд? <https://63.ru/text/health/55791881/>

в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России материалы охватывают не весь спектр НСПП, встречающихся при применении АКДС-вакцины, а только серьезные, поскольку в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» в регуляторные органы должны поступать сообщения только о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, либо представляющих собой угрозу жизни, требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и/или к инвалидности.

Согласно действующим методическим рекомендациям⁵ и информации в инструкциях по медицинскому применению (ИМП)⁶ серьезными нежелательными реакциями при применении АКДС-вакцины считаются лихорадка выше 40,5 °C, крапивница, полиморфная сыпь, отек Квинке, гипотензивно-гипореспонсивный синдром, пронзительный крик, судороги, неврологические нарушения, летальные исходы.

Проведенный нами анализ показал, что абсцессы составили большую часть (90% случаев) из 393 случаев НСПП, информация о которых поступила в НЦЭСМП за 2014–2018 гг. после иммунизации АКДС-вакциной (рис. 1). Значительно реже (по 5% случаев) были отмечены инфильтраты и иные серьезные нежелательные реакции. В 95% случаев развития абсцессов дети были госпитализированы. Таким образом, отмеченная нами высокая частота случаев развития абсцессов после внутримышечного введения АКДС-вакцины и госпитализации при данной патологии позволяет считать абсцессы серьезными нежелательными реакциями.

Следует отметить, что материалы были получены только из трети (33 из 86) регионов Российской Федерации, причем большая часть — из Санкт-Петербурга и Москвы. Этот факт позволяет только ориентировочно судить об общем количестве серьезных местных реакций после введения АКДС-вакцины и экстраполировать данную информацию на всю популяцию вакцинированных на территории Российской Федерации.

В соответствии с предполагаемой причиной развития выделяют 5 категорий НСПП⁷:

- 1) обусловленные действием вакцины как таковой;
- 2) обусловленные нарушением качества вакцины в процессе ее производства и применения;

⁵ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aba4f9bd-407e-42a8-a32c-1105beece2f6&t=
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a670767c-43c3-4823-8c12-311809975160&t=

⁷ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

Мониторинг безопасности вакцин. Электронный курс. ВОЗ; 2020. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/ebasic/en/

⁸ Мельников ВЛ, Митрофанова НН. Вакцины, вакцинопрофилактика: учеб. пособие. Пенза: Изд-во ПГ; 2015.

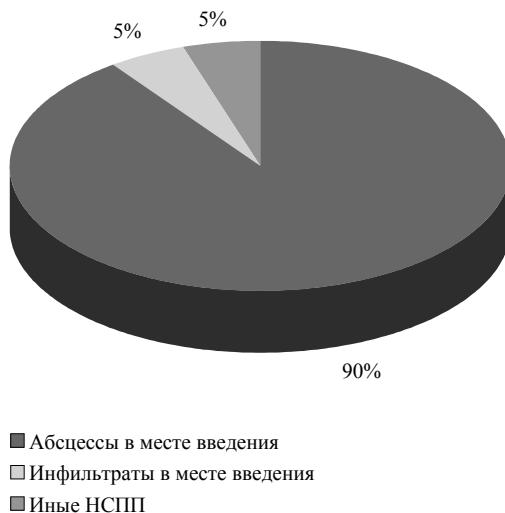


Рис. 1. Серьезные неблагоприятные события постvakцинального периода (НСПП) после введения АКДС-вакцины (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 1. Serious adverse events following DTP immunization (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

- 3) обусловленные ошибками при проведении иммунизации;
- 4) обусловленные психологическими причинами (страх, беспокойство по поводу иммунизации);
- 5) совпавшие по времени (случайное заболевание или обострение фоновой патологии).

Для развития абсцессов после введения АКДС-вакцины особое значение имеют первые три категории.

Развитие абсцессов, обусловленное действием вакцины

Одной из основных причин развития абсцессов в результате непосредственного действия вакцины многие исследователи считают агрессивность препарата, обусловленную его физико-химическими свойствами, особенно при попадании в подкожно-жировую клетчатку (ПЖК)⁸ [36–41]. Развитие абсцессов вследствие воздействия компонентов АКДС-вакцины на ткани в месте инъекции косвенно подтверждается данными о том, что при одновременном внутримышечном (в/м) введении нескольких вакцин абсцессы развиваются преимущественно на стороне введения АКДС-вакцины.

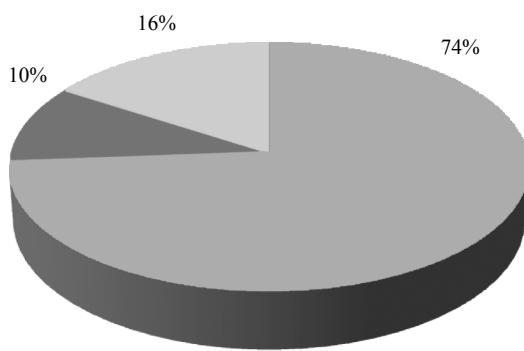


Рис. 2. Данные микробиологического посева из полости абсцесса (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 2. Microbiological culture obtained from the abscess cavity (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

Проведенный нами анализ показал, что у всех детей, которым одновременно в/м вводились разные вакцины (82 случая), развитие абсцессов наблюдалось только в месте инокуляции АКДС.

Косвенным подтверждением денатурирующего действия вакцины на ткани при попадании препарата в ПЖК как одного из механизмов развития абсцессов могут служить данные бактериологических посевов содержимого абсцессов. Результаты, полученные нами при анализе причин возникновения абсцессов по данным актов расследования НСПП, совпадают с информацией ряда исследователей [42, 43] и указывают на преобладание случаев отсутствия роста бактерий в очаге поражения (рис. 2).

Некоторые авторы полагают, что важным фактором в механизме развития серьезных местных реакций после введения АКДС вакцины является наличие в ее составе адьюванта алюминия гидроксида и его способность вызывать у части иммунизированных активацию воспаления, гибель клеток и развитие контактных дерматитов в месте введения препаратов. Для пациентов с подобной реакцией было предложено использовать вакцины, содержащие минимальное количество адьюванта [44–49]. Однако согласно другим данным алюминия гидроксид имеет длительную историю использования в составе вакцин, хорошо изучен,

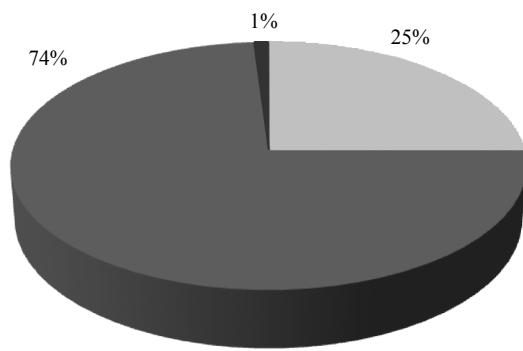


Рис. 3. Возрастные группы детей, привитых АКДС-вакциной (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 3. Age groups of DTP-vaccinated children (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

является малотоксичным соединением и безопасен для использования в качестве адьюванта⁹ [41, 42]. Таким образом, вопрос о возможной причастности к развитию абсцессов алюминия гидроксида остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Степень развития ПЖК у детей чаще всего увеличивается с возрастом¹⁰. Проведенный нами анализ позволил выявить определенную закономерность. Среди привитых детей, у которых было отмечено развитие абсцессов, преобладали дети в возрасте старше 9 мес. (74%) (рис. 3), а значит, в большинстве случаев с более развитой ПЖК, что может увеличить вероятность попадания в нее препарата в процессе введения.

Некоторые исследователи считают, что причиной развития изменений в месте введения АКДС-вакцины может быть также формирование асептического воспалительного процесса за счет развития аллергической реакции замедленного типа. Одним из доказательств такого мнения может являться факт, что абсцессы развивались в основном после третьего и четвертого введения вакцины [44, 46, 50–53]. Эта информация подтверждается и полученными нами данными: большая часть абсцессов (61%) развивалась у детей после третьей вакцинации и ревакцинации (рис. 4).

⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Глава 16. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/Jan_2004/ru

¹⁰ Баранов АА, ред. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2013.

Вакцинопрофилактика: клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Москва – Новокузнецк – Ростов-на-Дону; 2014.

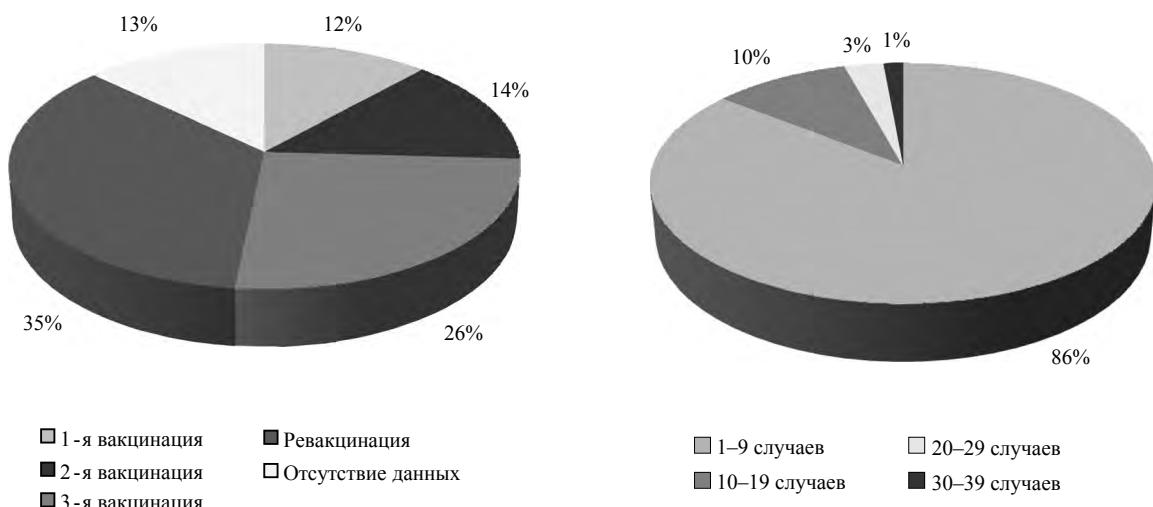


Рис. 4. Частота возникновения абсцессов после введения АКДС-вакцины (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 4. Frequency of abscesses following DTP vaccination (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

Однако у достаточно большого числа детей (12%) формирование абсцессов в месте введения отмечалось даже после первой вакцинации, что может указывать на наличие и других причин, не связанных с развитием аллергической реакции замедленного типа.

Развитие абсцессов, обусловленное нарушением качества вакцины в процессе ее производства и применения

Нарушения качества вакцины в процессе ее производства, транспортировки и хранения могут стать причинами возникновения местных реакций после введения препарата [54–57]. При производстве АКДС-вакцины осуществляется постоянный контроль ее безопасности, в том числе контроль токсичности вакцинных штаммов в тестах на лабораторных животных (лейкоцитозстимулирующее, гистаминсенсибилизирующее, дермонекротическое виды действия); контроль соответствия установленным нормам таких показателей, как плотность, вязкость, значение pH и распределение частиц по размерам, которые могут оказывать влияние на реактогенность препарата [58, 59].

Проведенный нами анализ показал, что применение отдельных серий АКДС-вакцины сопровождалось увеличением количества случаев развития абсцессов, в том числе при использовании данных

Рис. 5. Количество серий АКДС-вакцины, вызвавших абсцессы в месте введения (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 5. Number of DTP batches that caused abscesses at the injection site (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

серий в разных регионах Российской Федерации (рис. 5).

Полученные данные указывают на необходимость установления связи между развитием абсцессов с серией вакцины. При этом сравнение частоты развития НСПП после применения различных серий вакцины возможно при наличии информации о количестве серий, выпущенных каждым производством, общем числе вакцинированных каждой серией как в стране, так и в конкретном учреждении, где проводилась вакцинация, с обязательным указанием количества привитых данной серией в актах расследования НСПП. Как показал многолетний опыт работы ГИСК им. Л. А. Тарасевича, дополнительный контроль рекламационных серий вакцины, вызвавших развитие большого количества НСПП в поствакцинальном периоде, и анализ полученных данных имеют большое значение для повышения вероятности выявления различий в сериях по показателям, которые могут повлиять на реактогенность препарата.

Важную роль в предотвращении нарушения качества вакцины играет постоянный контроль условий транспортировки и хранения препаратов¹¹. В проведенном нами исследовании в подавляющем большинстве случаев расследования причин развития абсцессов (95%) не были выявлены нарушения условий транспортирования и хранения

¹¹ Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.3332-16 Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов. Утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17 февраля 2016 г. № 19.

Безопасное обращение с вакцинами, холодовая цепь и иммунизация. Пособие для стран СНГ. WHO/EPI/LHIS/98.02. WHO; 1998.

вакцины, которые могли бы привести к ухудшению ее качества. Однако следует отметить, что информация о температуре хранения вакцины и соблюдении холодовой цепи отсутствовала более чем в трети сообщений о НСПП, что не позволило полностью исключить нарушение качества вакцины как одну из причин развития абсцессов после введения АКДС-вакцины.

Развитие абсцессов, обусловленное ошибками при проведении вакцинации

Основными ошибками при проведении вакцинации, которые могут привести к развитию абсцессов в месте введения, являются нарушение правил асептики и техники введения препарата, а также неправильный выбор места инъекции¹² [55].

Нарушение правил асептики считается одной из наиболее частых причин развития абсцессов после в/м инъекций. По данным литературы, гнойно-воспалительные осложнения после в/м введения возникают значительно чаще, чем при других парентеральных путях введения лекарственных препаратов¹³ [56, 60–63]. Это может быть связано с неправильной обработкой места введения, проникновением возбудителей инфекции с кожи в момент ее прокола или по ходу раневого микроканала, с использованием для инъекции иглы, которой производили набор препарата, применением нестерильного перевязочного материала¹⁴. Однако в проведенном нами исследовании нарушения асептики были отмечены только в 3,3% случаев. Косвенным подтверждением этого является факт, что основная часть посевов содержимого из полости абсцессов была стерильной, а большую часть выделенных из полости абсцессов микроорганизмов составляла сапрофитная микрофлора и только в трети случаев обнаруживалась патогенная микрофлора (рис. 2). Эти данные указывают на возможность формирования абсцессов при отсутствии факторов, способствующих инфицированию места введения АКДС-вакцины.

Серьезным нарушением техники в/м введения адсорбированных препаратов, в том числе и АКДС-вакцины, является несоответствие между длиной иглы и толщиной ПЖК пациента. В некоторых источниках литературы указано, что длина иглы и место инъекции должны выбираться индивидуально — в зависимости от возраста, объема мышечной массы и необходимой глубины введения препарата¹⁵ [64, 65]. В полученных нами материалах в актах расследования НСПП в 99% случаев сведения о весе или степени развития ПЖК ребенка отсутствовали, и только возраст являлся косвенным показателем возможности попадания вакцины в ПЖК при несоответствии степени ее развития и длины иглы, используемой для в/м введения. Одним из факторов, минимизирующих риск попадания вакцины в ПЖК, является глубокое в/м введение препарата¹⁶. Вместе с тем в ИМП АКДС-вакцины¹⁷ отсутствует указание о необходимости глубокого в/м введения препарата и использования игл с длиной, соответствующей степени развития ПЖК ребенка. В поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России актах расследования НСПП длина используемой иглы была указана только в трех случаях.

Большое внимание необходимо уделять правильному выбору места инокуляции препарата. Верхний наружный квадрант ягодичной мышцы всегда считался классическим местом вакцинации при в/м введении препаратов¹⁸. Однако в настоящее время имеется множество фактических данных, свидетельствующих, что введение любых иммунобиологических препаратов в ягодичную мышцу чревато опасностью повреждения седалищного нерва¹⁹ [65–67]. Кроме того, ягодицы маленького ребенка бедны мышечной тканью и содержат большое количество жировой ткани, поэтому вакцина нередко попадает в ПЖК. В связи с этим инокуляция АКДС-вакцины в ягодицу была заменена на введение в переднелатеральную поверхность бедра с четырехглавой мышцей,

¹² Вакцинопрофилактика: клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Москва – Новокузнецк – Ростов-на-Дону; 2014.

Яромич И.В. Сестринское дело. М.; 2015.

¹³ Колб ЛИ. Причины, профилактика и лечение постинъекционных гнойных осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 2008.

¹⁴ ГОСТ Р 52623.4-2015 Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств.

¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations and Guidelines: Vaccine Administration. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recommendations/general-recommendations/administration.html>

Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf

¹⁶ Безопасное обращение с вакцинами, холодовая цепь и иммунизация. Пособие для стран СНГ. WHO; 1998.

Кораблева НН, Безуглая ТВ, Лебедев ВС. Иммунопрофилактика целевых инфекций у детей (часть I). Учебное пособие. Сыктывкар; 2015.

¹⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aba4f9bd-407e-42a8-a32c-1105bece2f6&t=
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a670767c-43c3-4823-8c12-311809975160&t=

¹⁸ Учайкин ВФ, Шамшева ОВ. Пути введения вакцин для эффективной и безопасной иммунизации. <https://medi.ru/info/5784/>

¹⁹ Основы безопасности вакцин. Электронный курс. ВОЗ; 2020. <https://ru.vaccine-safety-training.org/>

которая хорошо развита у детей с первых месяцев жизни.

Отметим, что в ИМП АКДС-вакцины производства АО «Биомед» им. И. И. Мечникова указана возможность использования для введения обеих областей, и накопленные к настоящему времени сведения должны явиться поводом для пересмотра данной инструкции. В ИМП АКДС-вакцины производства АО НПО «Микроген» в качестве места введения указана только переднелатеральная поверхность бедра, однако полученные нами данные свидетельствовали о 17 случаях введения препарата в ягодичную мышцу. При этом факт нарушения процедуры вакцинации был отмечен в заключениях только 4 комиссий, расследующих НСПП.

Еще один важный вопрос, требующий решения,— отсутствие в ИМП четких указаний, в какую треть бедра должна вводиться вакцина. В ГОСТ 52623.4–2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» указано, что инокуляция лекарственных препаратов возможна в среднюю и верхнюю треть бедра, а в действующих санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.3.2342–08 «Обеспечение безопасности иммунизации» рекомендовано введение только в верхненаружную поверхность средней части бедра. В проведенном нами исследовании в двух случаях комиссия, расследующая развитие абсцесса, пришла к заключению, что его причиной стало введение вакцины в верхнюю треть переднебоковой поверхности бедра. Это было сочтено нарушением процедуры введения препарата и явилось причиной привлечения медработника к административной ответственности, что также может явиться поводом для пересмотра раздела ИМП, касающегося введения препарата.

Дифференциальная диагностика нарушений в месте введения вакцины

Следует иметь в виду, что патогномоничных симптомов, которые позволили бы однозначно считать каждый конкретный случай поствакцинальным осложнением или нежелательной реакцией на вакцинацию, не существует. Поэтому каждый случай заболевания, развившегося в поствакцинальном периоде, требует тщательного исследования.

При расследовании случаев развития абсцессов после вакцинации большое значение имеет

проведение дифференциальной диагностики выявленных изменений²⁰ [67]. Согласно критериям, предложенным экспертами ВОЗ²¹, следует учитывать следующие различия.

При стерильном абсцессе:

- патологический процесс развивается на поздних сроках (позже 7 сут от момента вакцинации);
- при бактериологическом исследовании материала из полости абсцесса микрофлора не выявляется;
- отсутствуют локальные и общие признаки воспаления;
- антибактериальная терапия неэффективна.

При инфекционном абсцессе:

- патологический процесс развивается в течение 7 сут от момента вакцинации;
- при бактериологическом исследовании материала из полости абсцесса выявляется микрофлора;
- имеется один или несколько признаков локального воспаления (гиперемия, боль, болезненность, повышение температуры в месте инъекции);
- антибактериальная терапия эффективна.

Поэтому при расследовании случаев возникновения НСПП, в том числе абсцессов после введения АКДС-вакцины, существенную помощь в дифференциальной диагностике и постановке окончательного диагноза оказывает информация о времени появления и характере первых симптомов заболевания, динамике заболевания, лечении до госпитализации, его эффективности, наличии и характере реакций на предшествующую вакцинацию. Не менее важно знать анамнез жизни заболевшего и состояние его здоровья перед прививкой. Отсутствие этих сведений или предоставление их в неполном объеме снижают значимость получаемых данных для дальнейшего анализа развития НСПП.

Проведенный нами анализ данных, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 4 года, в большинстве случаев показал недостаточность поступившей информации для проведения полноценной дифференциальной диагностики выявленных изменений (рис. 6).

Наименее информативными в актах расследования НСПП были сведения, касающиеся данных по анамнезу жизни, прививочному анамнезу и результатам бактериологического посева из полости абсцесса, что существенно затрудняет постановку правильного диагноза при

²⁰ Pertussis vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2010;85(40):385–400.

Татченко ВК, Озерецковский НА. Иммунопрофилактика — 2018. Справочник. М.; 2018.

Мельников ВЛ, Митрофанова НН. Вакцины, вакцинопрофилактика: учеб. пособие. Пенза: Изд-во ПГУ; 2015.

Дифференциальная диагностика поствакцинальных реакций и осложнений от патологических состояний другой этиологии. Инструкция. Минск; 2008.

²¹ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

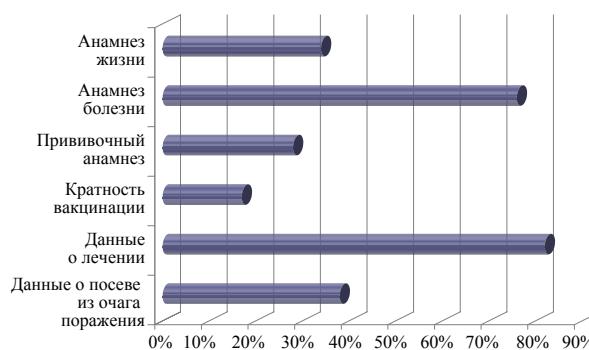


Рис. 6. Недостаточность данных в материалах расследования НСПП после введения АКДС-вакцины, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (анализ архивных материалов за 2014–2018 гг.)

Fig. 6. Data missing in investigation reports on AEs following DTP vaccination, which were submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (analysis of archive materials for 2014–2018)

расследовании случаев развития абсцессов после введения АКДС-вакцины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа данных научной литературы, стимулированных сообщений о НСПП и актов расследования осложнений после вакцинации АКДС показали, что развитие абсцессов после введения АКДС-вакцины может быть обусловлено различными факторами. Основными причинами развития данной патологии могут являться действие вакцины как токсичной, нарушение ее качества в процессе производства и на этапах обращения, ошибки при проведении иммунизации.

Для минимизации рисков развития абсцессов помимо контроля за качеством вакцины, соблюдения холодовой цепи и правил асептики требуется принятие дополнительных мер по фармаконадзору: совершенствование и стандартизация сбора данных в ходе расследования развития абсцессов в поствакцинальном периоде, в том числе обязательное включение в акты расследования НСПП данных о степени развития у ребенка ПЖК (вес, коэффициент веса), указание длины иглы, используемой для инокуляции, с последующим мониторингом и оценкой полученных данных, а также проведение рекламационных исследований серий вакцины, вызывавших развитие большого количества абсцессов в поствакцинальном периоде, что повысит вероятность выявления различий в сериях по показателям, которые могут повлиять на реактогенность препарата.

Кроме того, для минимизации рисков развития абсцессов целесообразным является внесение

изменений и дополнений в соответствующие разделы ИМП АКДС-вакцины: «Побочное действие» — указание на возможность возникновения абсцессов, «Режим дозирования и способ введения» — уточнение места введения вакцины, «Меры предосторожности» — рекомендация глубокого введения препарата и использования размера иглы в соответствии с развитием ПЖК ребенка.

Отсутствие достаточного объема информации в материалах, полученных из медицинских учреждений, не позволило полностью исключить ни одну из выявленных причин. Полнота материалов, присылаемых в регуляторные органы, сделает возможным проведение детального анализа данных, дифференциальной диагностики выявленных НСПП, постановку правильного диагноза и, соответственно, реальный статистический учет поступающих НСПП. Внедрение предлагаемых изменений позволит минимизировать риски, связанные с вакцинацией АКДС-вакциной, а также, возможно, будет способствовать снижению количества отказов от прививок и позитивному восприятию вакцинации населением.

Вклад авторов. *Н. В. Терешкина* — идея, планирование, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация материала, анализ результатов, написание, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *И. И. Снегирева* — анализ и интерпретация результатов, написание отдельных разделов текста, редактирование текста; *М. А. Дармостукова* — сбор и систематизация материалов, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, анализ источников литературы, обобщение результатов, формулировка выводов.

Authors' contributions. *N. V. Tereshkina*—elaboration of the study idea and design, planning of the study, collection and systematisation of data, analysis and interpretation of results, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *I. I. Snegireva*—analysis and interpretation of results, writing of individual parts of the paper, editing of the text; *M. A. Darmostukova*—collection and systematisation of data submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, literature review, preparing summary of results, formulation of conclusions.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

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. Таточенко ВК, Намазова ЛС, Харит СМ, Аликова ОА, Богданов СВ. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(4):32–8. [Tatochenko VK, Namazova LS, Kharit SM, Alikova OA, Bogidaev SV. Reactogenicity and safety of adsorbed vaccines against diphtheria, tetanus and pertussis (DTAP): observational multicentral trial. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2006;5(4):32–8 (In Russ.)]
2. Чупринина РП, Перельгина ОВ, Алексеева ИА, Озерецковский НА. Сравнительная характеристика отечественных и зарубежных вакцин для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2006;4(24):27–30. [Chuprinina RP, Perelygina OV, Alekseeva IA, Ozeretskovsky NA. Comparative characteristics of domestic and foreign vaccines for the prevention of whooping cough, diphtheria and tetanus. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2006;4(24):27–30 (In Russ.)]
3. Харит СМ, Воронина ОЛ, Лакоткина ЕА, Черняева ТВ. Специфическая профилактика коклюша: проблемы и перспективы. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):71–7. [Kharit SM, Voronina OL, Lakotkina EA, Chernyaeva TV. Specific pertussis prevention: problems and perspectives. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2007;6(2):71–7 (In Russ.)]
4. Алексеева ИА, Чупринина РП, Борисова ВН. Сравнительный анализ безопасности и эффективности отечественных и зарубежных комплексных вакцин, содержащих цельноклеточную коклюшную вакцину. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;(3):48–54. [Alekseeva IA, Chuprinina RP, Borisova VN. Comparative analysis of safety and effectiveness of domestic and foreign complex vaccines containing whole-cell pertussis. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;(3):48–54 (In Russ.)]
5. Брико НИ, Лобзин ЮВ, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Ильина СВ, Королёва ИС и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(4):8–15. [Briko NI, Lobzin YuV, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Ilyina SV, Koroleva IS, et al. Vaccination effectiveness analysis: main approaches and controversial issues. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):8–15 (In Russ.)]
6. Фельдблум ИВ. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой. *Журнал МедиАль*. 2014;3(13):37–55. [Feldblum IV. Epidemiological surveillance of vaccine prevention. *Zhurnal Medial' = Journal Medial*. 2014;3(13):37–55 (In Russ.)]
7. Чупринина РП, Алексеева ИА, Обухов ЮИ, Соловьев ЕА. Эффективность иммунопрофилактики коклюша комбинированными вакцинами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2014;(4):4–13. [Chuprinina RP, Alekseeva IA, Obukhov YuI, Soloviev EA. The effectiveness of immunoprophylaxis of pertussis with combined vaccines containing whole cell or acellular pertussis vaccine. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2014;(4):4–13 (In Russ.)]
8. Пруткова ЕВ, Черданцев АП, Андреева НП. Вакцины и вакцинация против коклюша детей и взрослых. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):71–7. [Prutskova EV, Cherdantsev AP, Andreeva NP. Vaccines and vaccination against pertussis of adults and children. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):71–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12008>
9. Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Никиток НФ, Обухов ЮИ, Гавrilova НА, Колышкина ЕД, Тутукова ВИ. Заболеваемость коклюшем в России, ее причины и пути снижения. *Медицинский альманах*. 2019;(3–4):24–32. [Alekseeva IA, Perelygina OV, Nikityuk NF, Obukhov YuI, Gavrilova NA, Gavrilova NA, Kolyshkina ED, Tutukova VI. Incidence of whooping cough in Russia, its causes and ways to reduce. *Meditinskij al'manakh = Medical Almanac*. 2019;(3–4):24–32 (In Russ.)]
10. Torch WC. Diphtheria — pertussis — tetanus (DPT) immunization: a potential cause of the sudden infant death syndrome (SIDS) (abstract). American Academy of Neurology, 34th Annual Meeting, April 25 — May 1, 1982. *Neurology*. 1982;32(4, part 2):A169–70.
11. Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1988;319(10):618–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM198809083191006>
12. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA*. 1990;263(12):1641–5. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440120063038>
13. Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):768–73. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000234067.84848.e1>
14. Таточенко ВК. Безопасность вакцинации: современные данные. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(3):73–9. [Tatochenko VK. Vaccination safety: modern data. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2007;4(3):73–9 (In Russ.)]
15. Харит СМ, Черняева ТВ, Лакоткина ЕА. Структура заболеваний поствакцинального периода (анализ наблюдений за 40 лет). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010;(2):64–9. [Kharit SM, Chernyaeva TV, Lakotkina EA. Structure of disease post-vaccination period (analysis of observations over 40 years). *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010;(2):64–9 (In Russ.)]
16. Strathdee SA, Loughlin AM. Vaccines: past, present, and future. In: *Infectious Disease Epidemiology*. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc.; 2001. P. 255–80.
17. Chen RT, Moro PL, Bauwens J, Bonhoeffer J. Obstetrical and neonatal case definitions for immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):5991–2. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.026>
18. Яковлева ТВ. Вакцинопрофилактика: достижения и проблемы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;(6):36–9. [Yakovleva TV. Vaccine prophylaxis: achievements and problems. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;(6):36–9 (In Russ.)]
19. Мац АН. Врачам об антививицном движении и его вымыслах в СМИ. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(6):12–35. [Mats AN. Information for physicians on the anti-vaccination movement and its myths in mass media. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2009;6(6):12–35 (In Russ.)]
20. Федосенко МВ, Галицкая МГ, Ивардова МИ, Гайворонская АГ, Маянский НА, Ботвињева ВВ, Родионова ТВ. Коклюш возвращается? Усовершенствование борьбы с забытой детской инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(2):28–36. [Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Ivar'dova MI, Gaivoronskaya AG, Mayansky NA, Botvinieva VV, Rodionova TV. Pertussis is coming back? Improvement of forgotten childhood infection control. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2012;9(2):28–36 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v9i2.242>
21. Белов АВ. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспективы контроля эпидемического процесса. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;(5):12–9. [Belov AB. Diphtheria: the lessons of past epidemics and the prospects of control of epidemic process. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;(5):12–9 (In Russ.)]
22. Паньков АС, Денисюк НБ, Кайкова ОВ. Эволюция коклюшной инфекции: вопросы профилактики. *Медицинский альманах*. 2015;(5):129–32. [Pan'kov AS, Denisyuk NB, Kaykova OV. Evolution of pertussis infection: issues of prophylaxis. *Meditinskij al'manakh = Medical Almanac*. 2015;(5):129–32 (In Russ.)]

23. Костинов АМ, Костинов МП. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(3):284–94. [Kostinov AM, Kostinov MP. Pertussis incidence and the effect of revaccination of preschool and school children. *Infezioni i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(3):284–94 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-284-294>
24. Галицкая МГ, Намазова ЛС, Федосеенко МВ, Гайворонская АГ, Алексина СГ. Реактогенность ацеллюлярной коклюшной вакцины и возможность ее использования у детей старшего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(1):14–9. [Galitskaya MG, Namazova LS, Fedoseenko MV, Gayvoronskaya AG, Aleksina SG. Reactogenicity of acellular pertussis vaccine and the possibility of its use in elder children. *Pediatriccheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2008;5(1):14–9 (In Russ.)]
25. Чупринина РП, Озерецковский НА, Алексеева ИА. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;(6):89–99. [Chuprinina RP, Ozeretskovsky NA, Alekseeva IA. Immunoprophylaxis and pertussis morbidity. Present and future. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;(6):89–99 (In Russ.)]
26. Антонова НА, Ерицян КЮ, Дубровский РГ, Спириня ВЛ. Отказ от вакцинации: качественный анализ биографических интервью. *Теория и практика общественного развития*. 2014;(20):208–11. [Antonova NA, Eritsyan KYu, Dubrovsky RG, Spirina VL. Refusal of vaccination: qualitative analysis of biographical interviews. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya = Theory and Practice of Social Development*. 2014;(20):208–11 (In Russ.)]
27. Байбусинова АЖ, Мусаханова АК, Шалгумбаева ГМ. Отношение, барьеры и проблемы вакцинопрофилактики в современном мире: обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2016;(3):123–34. [Baybusinova AZh, Musakhanova AK, Shalgumbaeva GM. Knowledge, attitude, barriers regarding vaccination current situation: review. *Nauka i zdravookhranenie = Science & Healthcare*. 2016;(3):123–34 (In Russ.)]
28. Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Харит СМ, Начарова ЕП, Фельдблюм ИВ. Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода (в порядке дискуссии). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):95–101. [Briko NI, Namazova-Baranova LS, Lobzin YuV, Kharit SM, Nacharova EP, Feldblum IV. Improving the monitoring of adverse events following immunization (in order of discussion). *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):95–101 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-6-95-101>
29. Николаева ИВ, Шайхиева ГС. Коклюш на современном этапе. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(2):25–9. [Nikolaeva IV, Shaykhieva GS. Pertussis at the present stage. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(2):25–9 (In Russ.)] [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).25-29](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29)
30. Степенко АВ, Миндлина АЯ. Управление рисками развития эпидемического процесса коклюша: упущеные возможности и новые перспективы. *Медицинский альманах*. 2017;(4):83–6. [Stepenko AV, Mindlina AYa. Risk management of the epidemic process of pertussis: missed opportunities and new prospects. *Meditinskii al'manakh = Medical Almanac*. 2017;(4):83–6 (In Russ.)]
31. Антонова НА, Ерицян КЮ. Систематический обзор эпидемических исследований факторов отказа от вакцинации. *Гигиена и санитария*. 2018;97(7):664–70. [Antonova NA, Yeritsyan KYu. The systematic review of empirical research of factors of refusal from vaccination. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2018;97(7):664–70 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-664-670>
32. Самодова ОВ, Кригер ЕА, Шишко ЛА. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы и возможности. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):18–21. [Samodova OV, Kriger EA, Shishko LA. Pertussis vaccination: challenges and opportunities. *Infekcionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2019;17(4):18–21 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-4-18-21>
33. Начарова ЕП, Харит СМ, Лобзин ЮВ, Брико НИ. Принципы мониторинга неблагоприятных событий после вакцинации в России и в мире. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;(1):86–96. [Nacharova EP, Kharit SM, Lobzin YuV, Briko NI. Principles of monitoring of adverse events after vaccination in Russian Federation and the world. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;(1):86–96 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-1-86-96>
34. Лопушов ДВ, Фазулзянова ИМ, Трифонов ВА. Организация и результаты мониторинга нежелательных постvakцинальных явлений в Республике Татарстан. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(5):98–103. [Lopushov DV, Fazulzyanova IM, Trifonov VA. The organization and results of the monitoring of unwanted events after vaccination in the Republic of Tatarstan. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):98–103 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-98-103>
35. Лопушов ДВ, Шайхразиева НД, Фазулзянова ИМ. Совершенствование мониторинга нежелательных явлений в постvakцинальном периоде в Республике Татарстан. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017;19(9):158–62. [Lopushov DV, Schaykhrazieva ND, Fazulzyanova IM. Improved monitoring of adverse events in postvaccination period in the republic of Tatarstan. *Zhurnal nauchnykh statey "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke" = The Journal of Scientific Articles "Health and Education Millennium"*. 2017;19(9):158–62 (In Russ.)]
36. Коновалова ЕП, Соколова МО, Сердюк СВ. Значение агрессивности фармакологических препаратов в развитии постинъекционных осложнений. В кн.: *Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки: электронный сборник статей по материалам XXXII студенческой международной заочной научно-практической конференции*. 2016;3(31):40–7. [Konovalova EP, Sokolova MO, Serdyuk SV. The importance of the aggressiveness of pharmacological drugs in the development of post-injection complications. In: *Youth scientific forum: Natural and medical sciences: an electronic collection of articles based on the materials of the XXXII student international correspondence scientific and practical conference*. 2016;3(31):40–7 (In Russ.)]
37. Hervé C, Lauprète B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Da Silva FT. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019;4:39. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
38. Ураков АЛ, Уракова НА, Козлова ТС. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011;(1):105–8. [Urakov AL, Urakova NA, Kozlova TS. Local toxicity of medicines as the indicator of their probable aggression at local application. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011;(1):105–8 (In Russ.)]
39. Стрелков НС, Уракова НА. Фармацевтическая агрессия лекарств при инъекциях. *Медицинский вестник Bashkortostana*. 2013;8(3):96–100. [Strelkov NS, Urakova NA. Pharmaceutical drugs aggression with injections. *Meditinskii vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2013;8(3):96–100 (In Russ.)]
40. Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Бондарев ВП, Волкова РА, Лонская НИ, Лебединская ЕВ и др. Вакцины с адьювантами. Доклинические исследования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(1):15–20. [Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Bondarev VP, Volkova RA, Lonskaya NI, Lebedinskaya EV, et al. Vaccines with adjuvants. Preclinical studies. *BIOprparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIO-preparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):15–20 (In Russ.)]
41. Ураков АЛ, Уракова НА, Альес МЮ, Никитюк ДБ, Гуревич КГ, Ловцова ЛВ и др. Физико-химическая активность растворов как составная часть механизма местного дейст-

- вия лекарств. *Фармация*. 2019;68(6):42–9. [Urakov AL, Urakova NA, Alyes MYu, Nikityuk DB, Gurevich KG, Lovtsova LV, et al. Physicochemical activity of solutions as an integral part of the mechanism of local drug action. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2019;68(6):42–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-06-08>
42. Vargas KM, Koil A, Dehority W. Recurrent sterile abscesses after immunization with aluminum-adjuvant based vaccines. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(6):733–7. <https://doi.org/10.1177/0009922817728702>
43. Klein NP, Edwards KM, Sparks RC, Dekker CL, Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. Recurrent sterile abscesses following aluminium adjuvant-containing vaccines. *BMJ Case Rep*. 2009;2009:bcr09.2008.0951. <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2008.0951>
44. Keith LS, Jones DE, Chou CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002;20 Suppl 3:S13–7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00165-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00165-2)
45. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):597–613. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.004>
46. Lauren CT, Belsito DV, Morel KD, LaRussa P. Case report of subcutaneous nodules and sterile abscesses due to delayed type hypersensitivity to aluminum-containing vaccines. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20141690. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1690>
47. McFarland G, La Joie E, Thomas P, Lyons-Weiler J. Acute exposure and chronic retention of aluminum in three vaccine schedules and effects of genetic and environmental variation. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;58:126444. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126444>
48. Igboekwe IO, Igwenagu E, Igboekwe NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol*. 2019;12(2):45–70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>
49. Lyons-Weiler J, Ricketson R. Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;48:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.025>
50. Lehman HK, Faden HS, Fang YV, Ballow M. A case of recurrent sterile abscesses following vaccination: delayed hypersensitivity to aluminum. *J Pediatr*. 2008;152(1):133–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.08.039>
51. Tan NWH, Pan WJ, Yunos HHBM, Tan WC, Lim KBL. Post-vaccination abscesses requiring surgical drainage in a tertiary children's hospital in Singapore. *J Pediatr Infect Dis*. 2010;5(2):139–47. <https://doi.org/10.3233/JPI-2010-0239>
52. Lauren CT, Belsito DV, Morel KD, LaRussa P. Case report of subcutaneous nodules and sterile abscesses due to delayed type hypersensitivity to aluminum-containing vaccines. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20141690. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1690>
53. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A, Gente Lidholm A. Contact allergy to aluminium induced by commonly used pediatric vaccines. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0129-y>
54. Антипов ОН, Михеева ИВ, Мельникова АА, Чекалина КИ. Проблемы организации непрерывного контроля температурного режима при хранении и транспортировании вакцин. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;(4):70–3. [Antipov ON, Mikheeva IV, Melnikova AA, Chekalina KI. The problems of monitoring temperature control of storage and transportation of vaccines. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;(4):70–3 (In Russ.)]
55. Акимкин ВГ, Чернова ОЭ. Гнойно-воспалительные постинъекционные осложнения, связанные с введением медицинских иммунобиологических препаратов. В кн.: *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение). Четвертый конгресс педиатров-инфекционистов России*. Москва, 14–16 декабря 2005 года. Специальная литература; 2005. С. 192–3. [Akimkin VG, Chernova OE. Purulent-inflammatory post-injection complications associated with the introduction of medical immunobiological drugs. In: *Topical issues of infectious pathology in children (diagnosis and treatment). IV Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia*. Moscow, December 14–16, 2005. Spetsial'naya literatura; 2005. P. 192–3 (In Russ.)]
56. Мовсесянц АА. Безопасность иммунизации: риски, связанные с вакциной. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2009;19(5):33–6. [Movsesyants AA. Immunization safety: vaccine risks. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2009;19(5):33–6 (In Russ.)]
57. Гильмуллина ФС, Загидуллина АИ, Гайфуллина ГР, Родыгина ЖА. Организация прививочного дела: потенциальные риски. *Практическая медицина*. 2019;17(8):8–10. [Gilmullina FS, Zagidullina AI, Gayfullina GR, Rodygina ZhA. Organization of vaccination: potential risks. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2019;17(8):8–10 (In Russ.)] <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-8-8-10>
58. Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Колышкина ЕД. Оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины по показателям иммуногенности активности и специфической безопасности с использованием карт Шухарта. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(4):243–8. [Alekseeva IA, Perelygina OV, Kolyshkina ED. Estimation of consistency of production of the pertussis component of DTP vaccine in terms of immunogenic activity and specific safety using Shewhart charts. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(4):243–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>
59. Перельгина ОВ, Алексеева ИА. Безопасность комбинированных вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):62–9. [Perelygina OV, Alekseeva IA. Safety of combination vaccines with whole cell pertussis component. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):62–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-6-62-69>
60. Kohl KS, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer SJ, et al. Induration at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5839–57. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.062>
61. Чернова ОЭ, Жукова ЭВ, Мартынова НМ. Постинъекционные осложнения. Микробиологический пейзаж. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005;(6):44–8. [Chernova OE, Zhukova EV, Martynova NM. Post-injection complications. Microbiological landscape. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2005;(6):44–8 (In Russ.)]
62. Ураков АЛ, Стрелков НС, Уракова НА, Бендерская ЕЮ. Физико-химические и биофизические факторы постинъекционной агрессивности растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы предотвращения некрозов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010;(1):20–4. [Urakov AL, Strelkov NS, Urakova NA, Benderskaya EYu. Physico-chemical and biophysical factors of post-injection aggression of the drug solutions in infiltrated tissues and methods of necrosis prevention. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2010;(1):20–4 (In Russ.)]
63. Козлова ТС, Кононова СА. Локальные постинъекционные осложнения: причины возникновения, их тепловизорная оценка. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2013;13(4):21–5. [Kozlova TS, Kononova SA. Local postinjection complications: causes and their evaluation thermal imaging. *Problemy ekspertizy v meditsine = Medical Examination Problems*. 2013;13(4):21–5 (In Russ.)]
64. Витер ВИ, Козлова ТС, Поздеев АР. Ранняя диагностика постинъекционных осложнений после внутримышечных введений лекарственных препаратов. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2012;12(3–4):29–31. [Viter VI, Kozlova TS, Pozdeev AR. Early diagnostics of postinjection complications after intramuscular introductions of medical products. *Prob-*

- lemy ekspertizy v meditsine = *Medical Examination Problems*. 2012;12(3–4):29–31 (In Russ.)]
65. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, McDermott K, Wolan PC, Brakke D, Charboneau JW. Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *JAMA*. 1997;277(21):1709–11.
66. Рами А. Анатомические вариации седалищного нерва. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018;3(3):16–9. [Rami A. Anatomical variations of the sciatic nerve. *Aktual'nyye problemy meditsiny i biologii* = *Actual Problems of Medicine and Biology*. 2018;3(3):16–9 (In Russ.)]
67. Харит СМ, Лакоткина ЕА, Черняева ТВ, Воронина ОЛ, Начарова ЕП. Дифференциальный диагноз постvakцинальных осложнений. *Трудный пациент*. 2006;4(2-1):17–22. [Kharit SM, Lakotkina EA, Chernyaeva TV, Voronina OL, Nacharova EP. Differential diagnosis of post-vaccination complications. *Trudnyy patsient* = *Difficult patient*. 2006;4(2-1):17–22 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Терешкина Наталия Васильевна, канд. мед. наук. *Nataliya V. Tereshkina*. Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>

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

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

Статья поступила 25.08.2020

После доработки 26.01.2021

Принята к печати 01.03.2021

Article was received 25 August 2020

Revised 26 January 2021

Accepted for publication 1 March 2021

Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний

Д. А. Сычев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, *А. П. Переверзев¹, А. И. Кочетков¹,
Т. М. Остроумова², М. В. Клепикова¹, Е. Ю. Эбзеева¹

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

Резюме. Некоторые пациенты в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированных заболеваний в связи с наличием у них ряда факторов риска, одним из которых является пожилой и старческий возраст. Цель работы — анализ влияния пожилого и старческого возраста на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств и риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний. В результате анализа данных литературы установлено, что изменения функции органов и систем, вызванные естественными процессами старения организма, могут потенциально влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и повышать риск развития нежелательных реакций. Так, для лиц пожилого и старческого возраста характерно, в частности, уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке; уменьшение массы и потеря эластичности сосудов эластического типа, снижение количества функционирующих нефронов, ухудшение фильтрационной способности почек; снижение объема печени, уменьшение количества функционирующих гепатоцитов, снижение печеночного кровотока и др. Показано, что данные изменения напрямую влияют на абсорбцию, метаболизм, распределение и выведение лекарственных средств, что, в свою очередь, может изменять их профиль безопасности. Учет возрастных изменений функции органов и систем, регулярный мониторинг эффективности и безопасности применения назначенных лекарственных средств, изменение режима их дозирования, пересмотр листа назначений специалистами практического здравоохранения будут способствовать оптимизации фармакотерапии и снижению рисков развития нежелательных реакций и лекарственно-индуцированных заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: лекарственные средства; лекарственная безопасность; нежелательные лекарственные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; факторы риска; пожилой возраст; старческий возраст

Для цитирования: Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>

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

Advanced Age as a Risk Factor of Drug-Induced Diseases

Д. А. Сычев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, *А. П. Переверзев¹, А. И. Кочетков¹,
Т. М. Остроумова², М. В. Клепикова¹, Е. Ю. Эбзеева¹

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

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 2119991, Russian Federation

Abstract. Some patients are more likely to have drug-induced diseases due to a number of risk factors, such as older age. The aim of the study was to analyse the effect of older age on pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicines and the risk of developing drug-induced diseases. The analysis of scientific literature demonstrated that changes in the functions of body organs and systems caused by natural aging processes may potentially affect pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicines and increase the risk of adverse drug reactions. For instance, older people have a decreased cardiac output both at rest and during exercise, weight loss, loss of elasticity of elastic vessels, a reduced number of functioning nephrons, poorer renal filtration capacity, decreased liver volume, a reduced number of functioning hepatocytes, decreased hepatic blood flow. These changes directly affect absorption, metabolism, distribution, and excretion of medicines, which in turn can affect their safety profiles. Consideration of age-related changes in the functions of body organs and systems, regular monitoring of the efficacy and safety of the prescribed medicine, changing the dosage regimen, and revision of the treatment sheet by healthcare professionals will help optimize pharmacotherapy and reduce the risk of adverse reactions and drug-induced diseases in older patients.

Keywords: medicinal products; drug safety; adverse drug reactions; drug-induced diseases; risk factors; older age; advanced age

For citation: Sychev DA, Ostromova OD, Pereverzhev AP, Kochetkov AI, Ostromova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>

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

Вопрос безопасности фармакотерапии становится все более актуальным во всем мире. Это связано с доступностью для специалистов практического здравоохранения современных высокоактивных лекарственных средств (ЛС), сенсибилизацией населения к веществам химического и биологического происхождения, нерациональным применением лекарственных препаратов, а также наличием некачественных и фальсифицированных ЛС [1].

В среднем распространенность госпитализаций в связи с нежелательными реакциями (НР) при применении ЛС среди жителей развитых и развивающихся стран оценивается в 6,3 (3,3–11,0%) и 5,5% (1,1–16,9%) соответственно [2, 3]. Анализ структуры НР показал, что наиболее часто у пациентов наблюдались реакции со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [2, 4]. Ввиду высокой актуальности и в ряде случаев жизнеугрожающего характера осложнений фармакотерапии был даже введен специальный термин — лекарственно-индуцированное заболевание (в англоязычной литературе — drug-induced disease), под которым подразумевается НР, которая повышает смертность и/или заболеваемость и/или является причиной возникновения клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации [5].

Некоторые пациенты в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированных заболеваний в связи с наличием у них ряда факторов риска (табл. 1).

Пожилой и старческий возраст является одним из главных факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний [5]. У пожилых пациентов НР при приеме одного ЛС возникают приблизительно в 10% случаев, а при приеме свыше 10 ЛС, то есть в условиях полипрагмазии, — практически в 100% случаев, при этом наблюдается увеличение летальности до 10%².

Цель работы — анализ влияния пожилого и старческого возраста на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств и риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний.

¹ Факторы риска возникновения нежелательных лекарственных реакций. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msddmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/нежелательные-лекарственные-реакции/факторы-риска-возникновения-нежелательных-лекарственных-реакций>

² Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018.

³ Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, ред. Основы гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

Старческая астения. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020. https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=613_1

Кишкун АА. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

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

Ярыгин ВН, Мелентьев АС, ред. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4-х т. Т. I. Основы геронтологии. Общая гериатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных НР, инструкциях по медицинскому применению ЛС.

Изменения структуры и функции органов и систем, обусловленные процессами старения

У пожилых людей происходят определенные изменения структуры и функции органов и систем, вызванные естественными процессами старения организма, которые могут потенциально влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, повышая риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний и НР³ [8–17].

Органы дыхания:

- старческая инволюция легких (уменьшение массы, потеря эластичности, истончение межальвеолярных перегородок);
- уменьшение силы дыхательных мышц, снижение жизненной емкости легких, увеличение остаточного объема легких;
- повышение вентиляции в верхушках легких и снижение вентиляции в базальных отделах;
- повышенная воздушность легочной ткани краевых отделов легких;
- увеличение физиологического мертвого пространства;
- участки ателектаза, старческая эмфизема, диффузный антракоз;
- уменьшение васкуляризации легких.

Сердечно-сосудистая система:

- уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке, снижение частоты сердечных сокращений из-за ослабления чувствительности и количества β-адренергических рецепторов в миокарде;
- постепенное повышение артериального давления вследствие процессов ремоделирования сердца (диффузные склеротические изменения, гипертрофия/атрофия кардиомиоцитов, увеличение/уменьшение полостей сердца) и сосудов

Таблица 1. Факторы риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний¹ [5–7]
Table 1. Risk factors for drug-induced diseases¹ [5–7]

Группа факторов риска		Факторы риска
Немодифицируемые факторы		
Демографические		Возраст Женский пол Раса Беременность
Генетические особенности		Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС: - полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации ЛС; - полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ЛС; - полиморфные варианты генов, кодирующих транспортеры ЛС. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику ЛС (модификация функции молекул-мишеней — рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков и др.) Полиморфизм генов человеческих лейкоцитарных антигенов (Human Leukocyte Antigens, HLA) (нежелательные побочные реакции типа В)
Коморбидные заболевания		Заболевания почек Заболевания печени Заболевания других органов и систем
Модифицируемые факторы		
Факторы образа жизни		Курение Избыточное потребление алкогольных напитков Употребление наркотических, психотропных и других сильнодействующих препаратов без назначения врача
Межлекарственные взаимодействия		Фармакокинетическое лекарственное взаимодействие Фармакодинамическое лекарственное взаимодействие
Взаимодействия «ЛС–пищь»		Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей Взаимодействие ЛС с жирной, углеводной, белковой пищей, гистаминсодержащими продуктами
Низкая приверженность пациента к лечению		Связанная с заболеванием Связанная с пациентом Связанная с препаратом / схемой лечения Связанная с взаимодействием «врач–пациент»
Ошибки в назначении/использовании ЛС		Со стороны врача / аптечного работника: - неправильный выбор ЛС, лекарственной формы, дозы, неверный режим дозирования и/или длительность курса терапии; - назначение ЛС без учета межлекарственных взаимодействий, взаимодействий с пищей; - неточная передача информации, указанной в рецепте, между различными поставщиками медицинских услуг, в том числе ошибочное прочтение рецепта сотрудником аптеки — неправильный отпуск препарата либо дозировка ЛС; - несоблюдение условий хранения препарата в аптечном учреждении. Со стороны пациента: - прием в неправильной дозе, некорректным способом, несоблюдение схемы и длительности приема ЛС; - ненадлежащее, ошибочное использование препаратов; - использование ЛС с истекшим сроком годности; - несоблюдение условий хранения препарата

Примечание. ЛС — лекарственное (-ые) средство (-а).

Note. ЛС—medicinal product (s).

(активация матриксных металлопротеиназ, увеличение содержания соединительной ткани, гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение интимы), атеросклероза, повышения жесткости аорты и центральных артерий, эндотелиальной дисфункции (снижение синтеза и биодоступности NO, увеличение деградации NO, нарушение регуляции продукции, секреции и деградации эндотелина-1,

ангиотензина II и эйказаноидов — производных циклооксигеназы), вазоконстрикции и увеличения общего сосудистого сопротивления;
- гиперкоагуляция и склонность к тромбозам;
- отложения амилоида в строме миокарда (преимущественно в области желудочков и предсердий);
- нарушение расслабления, а затем и сокращения миокарда;

- фиброзные и жировые изменения миокарда и проводящей системы сердца;

- кальциноз клапанного аппарата сердца.

Желудочно-кишечный тракт:

- атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, слюнных желез, челюсти;

- потеря зубов;

- смещение и удлинение пищевода;

- нарушение моторики пищевода, желудка, кишечника, снижение эвакуаторной функции желудка, снижение выработки и секреции соляной кислоты в желудке, повышение pH желудочного содержимого, нарушение пищеварения;

- снижение скорости всасывания в кишечнике;

- огрубение стромы поджелудочной железы, разрастание жировой и соединительной ткани, развитие склеротических процессов, уменьшение числа функционирующих ацинусов.

Печень:

- возрастная атрофия печени (уменьшение объема печени, уменьшение количества функционирующих гепатоцитов);

- ухудшение печеночного кровотока, уменьшение количества рибосом, снижение удельного объема мембран гладкой эндоплазматической сети, содержания микросом;

- снижение активности микросомальных ферментных систем печени.

Почки:

- атрофические процессы (уменьшение массы, потеря эластичности, гломерулосклероз, уменьшение количества митохондрий);

- снижение количества функционирующих нефронов, ухудшение фильтрационной способности, тубулярной секреции, почечного кровотока;

- снижение канальцевой секреции, изменение сосудистого почечного русла (утолщение интимы артерий и артериол, атеросклеротическое поражение, сужение просвета сосудов почек).

Нервная система:

- атрофические изменения, проявляющиеся снижением массы и объема головного мозга, истончением коры больших полушарий и мозжечка, расширением и углублением борозд мозга, расширением желудочков, уменьшением количества и разрежением нейронов, снижением числа всех рецепторов и содержания нейротрансмиттеров;

- утолщение мягкой и твердой мозговой оболочки, склероз твердой мозговой оболочки, гиперплазия паутинной оболочки;

- образование амилоидных отложений, сенильных бляшек, амилоидной ангиопатии, телец Хирano;

- накопление липофусцина и жировых вакуолей в цитоплазме нейронов, истончение миелиновых волокон;

- развитие дегенеративной миелорадикулоневропатии в области спинного мозга, нервных корешков, периферических нервов, демиелинизация, увеличение количества глиальных клеток и макрофагов с пенистой цитоплазмой;

- снижение когнитивных функций, в том числе памяти, нарушения сна.

Органы чувств:

- снижение функции нескольких сенсорных органов у пациента одновременно (например, зрения и слуха) как из-за нарушения работы непосредственно самого органа, так и вследствие изменений в участках периферической и центральной нервной системы;

- изменения органа зрения: склероз (утолщение, снижение эластичности) и помутнение хрусталика, снижение функции цилиарной мышцы, нарушение аккомодации, хориоретинальная атрофия, изменения в пигментном эпителии сетчатки, формирование друз (отложений продуктов метаболизма палочек и колбочек);

- изменения органа слуха: дегенеративные изменения структур среднего уха, уменьшение эластичности костей черепа, атрофия волосковых клеток органа Корти, уменьшение количества нервных клеток спирального ганглия, слухового нерва и центральных структур слухового пути; атрофия сосудистой полоски и ослабление метаболизма в улитке, дегенеративные изменения основной мембраны улитки;

- изменения других лор-органов: атрофические процессы (например, атрофические ринит, фарингит, ларингит), истончение и сухость слизистой оболочки лор-органов, вазомоторный ринит, снижение чувствительности к запахам, снижение способности различать вкус сладкого, кислого, горького и соленого.

Кожа:

- усыхание рогового слоя кожи, изменения активности сальных желез и липидного состава внешних слоев кожи;

- уплощение дермоэпидермального соединения;

- уменьшение объема подкожно-жировой клетчатки;

- уменьшение количества дермальных капиллярных петель.

Эндокринная система. Характерно сочетание атрофических и гиперпластических процессов в железах внутренней секреции:

- уменьшаются масса и размеры гипофиза, щитовидной железы (до 30–40%), клубочковой и сетчатой зон надпочечников, увеличивается объем пучковой зоны надпочечников, секретирующей глюкокортикоиды (ГКС);

- в щитовидной железе могут возникать плоскоклеточная метаплазия, заместительный фиброз и замещение клеток соединительной ткани;

- увеличение содержания жировой и соединительной ткани в паращитовидных железах;
- склеротические изменения эпифиза, формирование участков глиоза;
- внутри клеток эндокринных желез наблюдается увеличение размеров митохондрий, количества рибосом, количества мешочеков эндоплазматической сети, размеров пластинчатого комплекса, уменьшается содержание рибонуклеиновых кислот (РНК) и специфических гранулярных включений, появляются вакуоли, в том числе жировые;
- изменение концентрации гормонов: увеличение уровня ГКС и катехоламинов, снижение синтеза и секреции гормонов роста и половых гормонов;
- увеличение уровня интерлейкина-6;
- снижение синтеза мелатонина.

Иммунная система:

- инволюция тимуса;
- снижение эффективности элиминации инфицированных клеток НК-клетками;
- снижение резерва хемотаксиса, активности клеток-фагоцитов;
- уменьшение количества наивных Т- и В-клеток, увеличение количества Т-клеток, имевших контакт с антигенами, снижение вариабельности Т-клеточных рецепторов.

Другие изменения:

- увеличение объема внеклеточной жидкости;
- уменьшение объема внутриклеточной жидкости;
- увеличение объема жира; уменьшение мышечной массы;
- уменьшение объема жидкости в организме;
- уменьшение количества связывающих ЛС белков плазмы на 10–15%, снижение уровней в крови альбумина, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, транспортного полипептида органических анионов-1 (ОАТР1) — у женщин сильнее, чем у мужчин, белков множественной лекарственной устойчивости (MRP1, MRP3, MRP4);
- повышение уровня кислого α1-гликопротеина;
- снижение активности алкогольдегидрогеназы.

Отмеченные возраст-ассоциированные изменения в структуре и функционировании органов и систем, а также изменение плотности и чувствительности рецепторов, ухудшение регуляции гомеостатических механизмов и снижение напряженности врожденного иммунитета могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, что может способствовать увеличению риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний и НР⁴.

Кроме того, пожилой и старческой возраст тесно связан с другими факторами риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний — полиморбидностью⁵ [8] и полипрагмазией⁶ [8].

Особенности фармакокинетики у лиц пожилого и старческого возраста

Основными особенностями фармакокинетики ЛС у лиц пожилого и старческого возраста являются⁷ [18]:

1) *на этапе абсорбции (всасывания)*: изменение скорости пассивной диффузии, изменение биодоступности большинства ЛС, уменьшение всасывания некоторых ЛС в ЖКТ в связи с уменьшением кислотности желудочного содержимого (например, солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств и др.), уменьшение активного транспорта некоторых ЛС (например, кальция, железа, витаминов и др.), при трансдермальном использовании — замедление абсорбции ЛС, особенно водорастворимых веществ (например, бензойная кислота, ацетилсалicyловая кислота, кофеин и др.);

2) *на этапе распределения*: уменьшение объема распределения и повышение концентрации в плазме для водорастворимых (гидрофильных) ЛС; увеличение объема распределения и удлинение периода полувыведения для жирорастворимых (липофильных) ЛС; увеличение свободной фракции ЛС, имеющих высокую (>90%) связь с белками плазмы крови. Для ЛС, характеризующихся кислотным pH (например, напроксен, варфарин), снижение уровня альбумина в крови, которое у больных пожилого и старческого возраста

⁴ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. [https://www.msdsmanuals.com/ru/дома/проблемы-со- здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты](https://www.msdsmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты)

⁵ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018. Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, ред. Основы гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrobase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

⁶ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018.

⁷ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdsmanuals.com/ru/дома/проблемы-со- здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты>

Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, ред. Основы гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrobase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

Halter JB, Ouslander JG, Tinetti M, Studenski S, High KP, Asthana S, eds. Hazzard's geriatric medicine and gerontology (principles of geriatric medicine & gerontology). 6th ed. Chicago; 2009.

выявляется чаще, чем у пациентов более молодого возраста, может повысить уровень их свободных (несвязанных) фракций и риск развития НР;

3) на этапе метаболизма: изменение I фазы печеночного метаболизма, который осуществляется с участием ферментов семейства Р450 (CYP450-зависимой); снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для ЛС, метаболизирующихся путем окисления (например, диазепам, теофиллин); снижение пресистемного метаболизма — эффект первого прохождения препарата через печень; повышение риска образования атипичных метabolитов (например, для парацетамила, спиронолактона и др.); повышение чувствительности к гепатотоксическим эффектам ЛС (например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС));

4) на этапе выведения (элиминации): снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для ЛС с преимущественно печеночным путем выведения (например, пропранолол, лидокаин); снижение клиренса и увеличение периода полувыведения ЛС и их метabolитов через почки за счет снижения скорости клубочковой фильтрации.

Рассмотрим представленные изменения фармакокинетики ЛС подробнее.

Абсорбция. Несмотря на возраст-ассоциированное уменьшение площади всасывающей поверхности тонкой кишки, замедление опорожнения желудка и повышение pH желудочного содержимого, изменение абсорбции большинства ЛС имеет незначительное клиническое значение. Однако бывают и исключения. Одним из клинически значимых исключений является карбонат кальция, который требует кислой среды для оптимального всасывания. Таким образом, повышение pH желудка, которое часто имеет место у лиц старшей возрастной группы в связи с наличием определенных заболеваний (например, при атрофическом гастрите) или в связи с частым использованием некоторых ЛС (например, ингибиторов протонной помпы), может уменьшить всасывание кальция и увеличить риск запоров. Поэтому пожилым людям следует рекомендовать препараты кальция в форме солей, которые легче растворяются в менее кислой среде (например, цитрат кальция). Другим примером измененной абсорбции с повышением pH желудка является более раннее высвобождение препарата при использовании кишечнорастворимых лекарственных форм (например, ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке), повышающее риск развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта [19].

С возрастом может снижаться абсорбция ЛС при трансдермальном использовании, особенно водорастворимых веществ (например, ацетилсалициловой кислоты), и время достижения пиковой концентрации (T_{max}) может увеличиваться⁸.

Распределение. С возрастом количество жировой ткани обычно увеличивается, а общее количество воды в организме уменьшается. Повышенное содержание жира увеличивает объем распределения высоколипофильных препаратов (например, диазепама, хлордиазепоксида) и может увеличить период их полувыведения.

С возрастом количество сывороточного альбумина уменьшается, а кислого α_1 -гликопroteина — увеличивается, однако клиническая значимость этих изменений в плане влияния на связывание ЛС с белками плазмы сильно варьирует для разных препаратов и в разных клинических ситуациях. Так, у пациентов с острым заболеванием или недостаточностью питания (синдромом мальнутриции) быстрое снижение уровня сывороточного альбумина может приводить к усилению действия ЛС, поскольку концентрация свободного (несвязанного) препарата в крови может увеличиваться. Примерами препаратов, при применении которых риск токсических эффектов возрастает при снижении уровня сывороточного альбумина, являются варфарин и фенитоин [19].

Метаболизм ЛС в печени. С возрастом снижается печеночный метаболизм многих ЛС, осуществляемый цитохромами Р450. Для препаратов со сниженным печеночным метаболизмом клиренс обычно снижается на 30–40%.

У пациентов пожилого и старческого возраста печеночный клиренс препаратов, метаболизируемых путем окисления, восстановления, гидролиза (реакции I фазы), очень часто снижается, и период их полувыведения удлиняется. При этом, как правило, возраст оказывает незначительное влияние на клиренс препаратов, которые метаболизируются путем конъюгации и глюкуронирования (реакции II фазы)⁹ [19, 20].

Пресистемный метаболизм также снижается у пациентов в возрасте старше 40 лет примерно на 1% в год. Таким образом, при пероральном приеме одной и той же дозы ЛС у пожилых людей могут иметь место более высокие концентрации препарата в плазме крови, чем более молодых лиц. Примерами препаратов, риск токсического действия которых возрастает в связи со снижением пресистемного метаболизма, являются нитраты, пропранолол, фенобарбитал и нифедипин¹⁰ [19, 20].

Выделение (элиминация) ЛС почками. Одним из наиболее клинически значимых фармакоки-

⁸ Кукас ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

⁹ Метаболизм лекарственных препаратов. Справочник MSD, пользовательская версия; 2019. <https://www.msdsmanuals.com/ru/> дома/лекарственные-препараты/применение-и-кинетика-лекарственных-препаратов/метаболизм-лекарственных-препаратов

¹⁰ Там же.

нетических изменений, ассоциированных со старением, является замедление выведения препаратов через почки. У пациентов старше 40 лет клиренс креатинина снижается в среднем на 8 мл/мин/1,73 м² каждые 10 лет, однако возрастное снижение клиренса креатинина существенно варьирует у разных людей. Уровень креатинина в сыворотке крови у людей пожилого и старческого возраста часто остается в пределах нормы, несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации, поскольку они обычно имеют меньшую мышечную массу и менее физически активны, чем лица молодого и среднего возраста, и креатинин вырабатывается у них в меньшем количестве. Снижение функции канальцев с возрастом происходит параллельно снижению функции клубочков¹¹ [20, 21].

Эти изменения уменьшают почечную элиминацию многих ЛС из разных классов¹² [23]:

- ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан, гепарин, эноксапарин натрия, дигоксин, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, хинаприл, прокаинамид, амилорид, фurosемид, гидрохлортиазид, спиронолактон, триамтерен);
- сахароснижающие ЛС (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хлорпропамид, глибенкламид, эксенатид, ликсисенатид, ситаглиптин, метформин);
- ЛС, применяемые для лечения заболеваний центральной нервной системы (брексипразол, луразидон, палиперидон, рисперидон, габапентин, препараты лития);
- противомикробные ЛС (амикацин, ципрофлоксацин, гентамицин, левофлоксацин, нитрофурантонин, стрептомицин, тобрамицин, триметоприм);
- анальгетики и противовоспалительные ЛС (меперидин, морфин, N-оксикодеин);
- другие ЛС (амантадин, циметидин, ранитидин, метоклопрамид, осельтамивир).

Таблица 2. Влияние возраста на фармакодинамику некоторых лекарственных средств¹³ [20–25]

Table 2. The effect of age on the pharmacodynamics of some medicines¹³ [20–25]

Изменение фармакодинамики	Примеры лекарственных средств
Увеличение эффекта (увеличение риска развития нежелательных реакций при использовании в стандартных дозах)	Морфин, варфарин, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, дилтиазем, эналаприл, фелодипин, верапамил, глибенкламид, диазепам, дифенгидрамин, галоперидол, мидазолам, леводопа
Уменьшение эффекта (необходимость использования более высоких доз и, следовательно, увеличение риска развития нежелательных реакций)	Альбутерол, β-блокаторы, фurosемид

¹¹ Выведение лекарственных препаратов. Справочник MSD, пользовательская версия; 2019. <https://www.msdsmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/применение-и-кинетика-лекарственных-препаратов/выведение-лекарственных-препаратов>

¹² Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrobase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A013.PDF>

¹³ Там же.

Особенности фармакодинамики у лиц пожилого и старческого возраста

У пожилых людей эффекты аналогичных концентраций препарата в месте действия (чувствительность) могут быть как больше, так и меньше, чем у лиц более молодого возраста (табл. 2).

Различия могут быть обусловлены изменениями количества рецепторов в эффекторном органе, изменением способности клеток к ответу при связывании молекулы ЛС с рецептором, к контролирующим процессам, которые сохраняют функциональное равновесие. Возрастные изменения фармакодинамических параметров также включают изменения гомеостатических механизмов.

У пациентов пожилого и старческого возраста, помимо уменьшения количества рецепторов в органах-мишениях, одновременно имеет место их функциональное истощение и снижение реактивности. Это способствует развитию труднопрогнозируемых, нетипичных, не адекватных дозе вводимого ЛС и даже парадоксальных реакций при применении ряда ЛС, например сердечных гликозидов, глюкокортикоидов, нитратов, адреномиметиков и адреноблокаторов, некоторых антигипертензивных ЛС, анальгетиков, барбитуратов,ベンゾдиазепинов, противопаркинсонических ЛС, антиконвульсантов и некоторых других ЛС. Развитию нетипичных реакций при применении ЛС способствуют также сниженная физическая активность, склонность к запорам, недостаток витаминов, ухудшение кровоснабжения тканей, относительное преобладание процессов возбуждения в нервной системе пожилых людей. Например, барбитураты могут вызывать нарушение сознания или парадоксальное возбуждение, задержку мочеиспускания. Отмечено также повышение чувствительности к антипсихотическим средствам, вызывающим спутанность сознания, гипотонию и задержку мочеиспускания. Применение нитратов сопровождается более значительным, чем у пациентов

более молодого возраста, снижением артериального давления. Меняется с возрастом и чувствительность к наркотическим анальгетикам: при их введении у пожилых людей значительно быстрее, чем у молодых, наступает угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центров¹⁴ [21–24].

Пожилые люди, особенно имеющие когнитивные нарушения, очень чувствительны к антихолинергическим эффектам, которыми обладают многие ЛС (например, трициклические антидепрессанты, седативные антигистаминные препараты, антимускариновые средства, некоторые антипсихотические препараты, противопаркинсонические препараты с атропиноподобной активностью, снотворные ЛС и др.). Антихолинергические препараты также часто вызывают запор, задержку мочеиспускания (особенно у пожилых мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы), помутнение зрения, ортостатическую гипотензию, сухость во рту. Даже при использовании этих препаратов в низких дозах повышается риск теплового удара вследствие подавления потоотделения. В связи с этим пожилым людям следует по возможности избегать использования препаратов с антихолинергическими эффектами¹⁵ [22–25].

Основные принципы фармакотерапии нежизнеугрожающих состояний у пациентов пожилого и старческого возраста (краткие практические рекомендации)

Назначение некоторых ЛС (например, обезболивающие, антикоагулянты, антигипертензивные, противопаркинсонические, диуретики, сахароснижающие, антипсихотики, бензодиазепины и др.) пациентам пожилого и старческого возраста ассоциировано с повышенным риском развития у них лекарственно-индированных заболеваний по сравнению с пациентами более молодого возраста. При этом некоторые препараты практически безопасны при использовании в более молодом взрослом возрасте. Поэтому с целью профилактики развития лекарственно-индированных симптомов, синдромов и заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста рекомендуется применять специально разработанные валидированные критерии, например STOPP/START-критерии,

критерии Бирса, критерии FORTA (Fit fOR The Aged), индекс rationalности лекарственных средств [26–29]. Следует, по возможности, регулярно мониторировать развитие как эффектов назначенного ЛС, так и НР (учитывая клинические проявления и данные лабораторных и инструментальных исследований). Необходимо регулярно (в амбулаторных условиях — не реже чем один раз в полгода) пересматривать лист назначений на наличие ЛС, назначение которых у пожилых пациентов нежелательно (связано с повышенным риском развития НР и/или отсутствует достаточное количество доказательств их эффективности). При назначении ЛС пациентам пожилого и старческого возраста, выборе режима дозирования и пути введения ЛС необходимо учитывать связанные с возрастом изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Учитывая возможность снижения метаболизма и замедления экскреции многих ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо корректировать дозу и кратность применения некоторых препаратов. Поэтому основным принципом фармакотерапии нежизнеугрожающих состояний у пациентов этой возрастной группы является использование малых доз на начальном этапе лечения с последующей медленной титрацией (подбором) терапевтической дозы (“start low and go slow”)¹⁶.

Следует помнить, что развитие НР может быть отсроченным, поскольку концентрация длительно или пожизненно используемых препаратов увеличивается в течение 5–6 периодов полураспада, пока не будет достигнута равновесная концентрация. Например, некоторые бензодиазепины (диазепам, флуразепам, хлордиазепоксид) или их активные метаболиты у пожилых пациентов имеют период полураспада до 96 ч, поэтому НР могут развиться только через несколько суток или даже неделю после начала терапии¹⁷ [1].

У пациентов пожилого и старческого возраста очень часто снижен печеночный клиренс препаратов, метаболизируемых путем окисления, восстановления, гидролиза (реакции I фазы), и удлинен период полуыведения ряда ЛС, поэтому теоретически поддерживающие дозы таких ЛС должны быть уменьшены пропорционально степени снижения метаболизма. Однако, поскольку скорость их метаболизма у людей сильно варьирует, коррекция дозы должна быть индивидуализирована¹⁸ [19, 20].

¹⁴ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdsmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты>

Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

¹⁵ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdsmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты>

¹⁶ Там же.

¹⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁸ Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Среди таких препаратов — анальгетики, НПВС (диклофенак, ибuproфен, меперидин, морфин, напроксен), ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой (амлодипин, верапамил, дилтиазем, лидокаин (только у мужчин), нифедипин, пропранолол, хинидин, варфарин) и центральной нервной систем (леводопа, алпразолам, хлордиазепоксид, дезипримин (только у мужчин), диазepam, имипримин, нортриптилин, триазолам (только у мужчин), тразодон) и др.

Клиническая значимость снижения почечной элиминации ЛС зависит от степени ее вклада в общую системную элиминацию и от терапевтического индекса препарата (отношение максимальной переносимой дозы к минимальной эффективной дозе). Для определения дозы большинства ЛС, выводимых почками, используется клиренс креатинина. Суточная доза и/или частота приема препаратов, которые в значительной степени выводятся почками, должны быть уменьшены при снижении функции почек. Поскольку функция почек очень динамична, в ряде клинических ситуаций, например при возникновении острой вирусной/бактериальной инфекции, при обезвоживании, поддерживающие дозы ЛС должны быть обязательно скорректированы¹⁹ [21–23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц пожилого и старческого возраста происходят определенные изменения функции органов и систем, вызванные естественными процессами старения организма, которые могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, повышая тем самым риск развития нежелательных реакций. Для лиц пожилого и старческого возраста характерно, в частности, уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке, уменьшение массы и потеря эластичности различных органов и тканей, снижение количества функционирующих нефронов, ухудшение фильтрационной способности почек, снижение объема печени, уменьшение количества функционирующих гепатоцитов, снижение печеночного кровотока и др. Данные изменения напрямую влияют на абсорбцию, метаболизм, распределение и выведение ЛС, что, в свою очередь, может изменять их профиль безопасности.

Повышение уровня информированности специалистов практического здравоохранения об изменении функции органов и систем и обусловленных этими процессами особенностях изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в пожилом и старческом возрасте, использование специальных подходов к фармакотерапии будут способствовать снижению рисков развития НР

и лекарственно-индуцированных заболеваний у пациентов старших возрастных групп.

Вклад авторов. *Д. А. Сычев* — идея, концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста, утверждение окончательной версии статьи; *О. Д. Остроумова* — написание текста, критический пересмотр содержания, доработка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А. П. Переверзев* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, написание, редактирование и доработка рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *А. И. Кочетков* — сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание и оформление текста, работа с табличным материалом; *Т. М. Остроумова* — сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация данных, написание текста, критический пересмотр содержания статьи; *М. В. Клепикова* — сбор и анализ данных клинических рекомендаций, методических руководств, баз данных о нежелательных реакциях, редактирование текста; *Е. Ю. Эбзеева* — сбор данных литературы, написание отдельных разделов статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Authors' contributions. *Dmitry A. Sychev*—elaboration of the study idea, concept, and design, collection and analysis of scientific literature, writing of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Olga D. Ostromova*—writing and revision of the paper, editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Anton P. Pereverzev*—elaboration of the study design, collection and analysis of scientific literature, summarising of the study results, formulation of conclusions, writing, editing and finalisation of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability; *Aleksey I. Kochetkov*—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, writing and formatting of the paper, preparation of tables; *Tatiana M. Ostromova*—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, interpretation of the data, writing and revision of the paper; *Maria V. Klepikova*—collection and analysis of clinical recommendations, guidelines, adverse reaction databases, editing of the text; *Elizaveta Yu. Ebzeeva*—collection of scientific data, writing of individual parts of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Д. А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

¹⁹ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msddmanuals.com/ru/> дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Астахова АВ, Лепахин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. 2-е изд. М.: Эксмо, 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Drugs. Adverse drug reactions and safety control*. 2nd ed. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
2. Сычев ДА, Остроумова ОД, Кочетков АИ, Переверзев АП, Остроумова ТМ, Клепикова МВ и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzhev AP, Ostroumova TM, Klepikova MV, et al. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Farmateka*. 2020;27(5):77–84 (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2020.5.77-84>
3. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-drug-reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. *Drug Saf*. 2016;39(9):847–57. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0444-7>
4. Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events — a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):170–83. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12314>
5. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
6. Tandon VR, Khajuria V, Mahajan V, Sharma A, Gillani Z, Mahajan A. Drug-induced diseases (DIDs): An experience of a tertiary care teaching hospital from India. *Indian J Med Res*. 2015;142(1):33–9. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.162093> Erratum in: *Indian J Med Res*. 2016;143(1):123.
7. Vuppalanchi R, Chalasani N. Risk factors for drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-Induced Liver Disease*. 3rd ed. Academic Press; 2013. P. 265–74. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-387817-5.00016-9>
8. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079–86. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
9. Ткачева ОН, Переверзев АП, Руничина НК, Котовская ЮВ. К вопросу о безопасности вакцинации против гриппа пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):155–61. [Tkacheva ON, Pereverzhev AP, Runikhina NK, Kотовская YuV. Revisiting the safety of vaccination against the flu in elderly patients. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):155–61 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821.2018-6-4-155-161>
10. de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, Dantas SH, de Lima Silva S, de Oliveira JCPL, de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F, et al. Unveiling the role of inflammation and oxidative stress on age-related cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1954398. <https://doi.org/10.1155/2020/1954398>
11. Chinta SJ, Woods G, Rane A, Demaria M, Campisi J, Andersen JK. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol*. 2015;68:3–7. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.09.018>
12. Herrera MD, Mingorance C, Rodriguez-Rodríguez R, Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res Rev*. 2010;9(2):142–52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.07.002>
13. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471–82. <https://doi.org/10.1111/joim.12605>
14. Trindade M, Oigman W, Fritsch Neves M. Potential role of endothelin in early vascular aging. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):33–40. <https://doi.org/10.2174/157340211366170414165735>
15. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The role of renin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):137–45. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0252-5>
16. Nusbaum NJ. Aging and sensory senescence. *South Med J*. 1999;92(3):267–75. <https://doi.org/10.1097/00007611-199903000-00002>
17. Loh KY, Ogle J. Age related visual impairment in the elderly. *Med J Malaysia*. 2004;59(4):562–8, quiz 569.
18. Hughes SG. Prescribing for the elderly patient: why do we need to exercise caution? *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(6):531–3. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00842.x>
19. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
20. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67–76. <https://doi.org/10.1080/03602530902722679>
21. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843–53. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00133-5)
22. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(3):263–303. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.10.001>
23. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, eds. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology*. 6 ed. New York: McGraw Hill; 2009.
24. Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):611–20. <https://doi.org/10.2174/138920011796504473>
25. Cusack BJ, Vestal RE. Clinical pharmacology: Special considerations in the elderly. In: Calkins E, Davis PJ, Ford AB, eds. *Practice of geriatric medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1986. P. 115–36.
26. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
27. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
28. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*. 2018;35(1):61–71. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0514-2>. Erratum in: *Drugs Aging*. 2018;35(7):677.
29. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013;30(11):893–900. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0118-4>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Dmitry A. Sychev*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

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

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

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Татьяна Максимовна, канд. мед. наук. *Tatiana M. Ostroumova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Клепикова Мария Викторовна, канд. мед. наук. *Maria V. Klepikova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Эбзеева Елизавета Юрьевна, канд. мед. наук, доцент. *Elizaveta Yu. Ebzeeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Статья поступила 28.12.2020

После доработки 12.02.2021

Принята к печати 01.03.2021

Article was received 28 December 2020

Revised 12 February 2021

Accepted for publication 1 March 2021

Изучение влияния полиморфных маркеров гена *NAT2* на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин

*А. А. Качанова¹, Ю. А. Пименова¹, Г. Н. Шуев¹, К. А. Акмалова¹, Ж. А. Созаева¹,
Н. М. Краснова², Е. А. Гришина¹, Д. А. Сычев¹

¹ 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

² Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»,
ул. Кулаковского, д. 42, Якутск, 677000, Российская Федерация

Резюме. Туберкулез остается одним из самых опасных и широко распространенных инфекционных заболеваний. Для лечения туберкулеза доступно более двадцати препаратов. При противотуберкулезной терапии одной из наиболее серьезных нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных препаратов является токсическое поражение печени. **Цель работы:** изучить влияние полиморфных маркеров гена *NAT2* на риск развития НР у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин. **Материалы и методы:** в исследование были включены 67 пациентов с различными формами туберкулеза легких, получающих комбинированную терапию изониазидом и рифампицином. Определение однонуклеотидных полиморфизмов гена *NAT2* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS Statistics 20.0. **Результаты:** было выявлено 6 однонуклеотидных полиморфизмов в гене *NAT2*, на основе которых определены фенотипы по скорости ацетилирования *NAT2*: 6 человек отнесены к фенотипу «быстрые» ацетилаторы, 24 — к фенотипу «промежуточные» ацетилаторы и 37 — «медленные» ацетилаторы. Проведена оценка связи между фенотипом ацетилатора и развитием НР при приеме изониазида и рифампицина. «Медленные» ацетилаторы характеризовались значимо большим увеличением уровня общего билирубина ($p = 0,011$) по сравнению с «промежуточными» ацетилаторами. Снижение аппетита чаще регистрировалось у «быстрых» ацетилаторов в сравнении с «промежуточными» ($p = 0,021$). **Выводы:** полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации «медленного» типа ацетилирования *NAT2* с риском НР при химиотерапии туберкулеза легких с использованием изониазида и рифампицина. Среди зарегистрированных НР у «быстрых» ацетилаторов чаще отмечалось снижение аппетита, однако результаты данного наблюдения требуют расширения выборки и дополнительного изучения. Изучаемые полиморфизмы оказывают влияние на развитие НР при химиотерапии туберкулеза легких изониазидом и рифампицином и в перспективе могут быть использованы для прогнозирования профиля безопасности фармакотерапии у данной категории пациентов.

Ключевые слова: туберкулез; фармакогенетика; N-ацетилтрансфераза 2; генетический полиморфизм; однонуклеотидные полиморфизмы; изониазид; рифампицин

Для цитирования: Качанова АА, Пименова ЮА, Шуев ГН, Акмалова КА, Созаева ЖА, Краснова НМ, Гришина ЕА, Сычев ДА. Изучение влияния полиморфных маркеров гена *NAT2* на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):25–33. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-25-33>

***Контактное лицо:** Качанова Анастасия Алексеевна; aakachanova@yandex.ru

Study of the Effect of Polymorphic Markers of the *NAT2* Gene on the Risk of Adverse Drug Reactions in Patients with Pulmonary Tuberculosis Who Received Isoniazid and Rifampicin

*А. А. Качанова¹, Ю. А. Пименова¹, Г. Н. Шуев¹, К. А. Акмалова¹, Ж. А. Созаева¹,
Н. М. Краснова², Е. А. Гришина¹, Д. А. Сычев¹

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

² M. K. Ammosov North-Eastern Federal University,
42 Kulakovskogo St., Yakutsk 677000, Russian Federation

Abstract. Tuberculosis remains one of the most dangerous and widespread infectious diseases. More than 20 medicinal products are currently available for the treatment of tuberculosis. One of the most serious adverse drug reactions (ADRs) associated with anti-tuberculosis medicines is hepatotoxicity. **The aim** of the study was to assess the effect of polymorphic markers of the *NAT2* gene on the ADR risk in patients with pulmonary tuberculosis who received isoniazid and rifampicin. **Materials and methods:** the study included 67 patients with different forms of pulmonary tuberculosis who received combination therapy with isoniazid and rifampicin. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *NAT2* gene were determined by real-time PCR. Statistical processing was performed using SPSS Statistics 20.0. **Results:** six SNPs were identified in the *NAT2* gene. Based on these SNPs the following phenotypes were determined by the rate of *NAT2* acetylation: fast acetylators—6 subjects, intermediate acetylators—24 subjects, and slow acetylators—37 subjects. The study assessed the relationship between the acetylator

phenotype and the development of ADRs during combination therapy with isoniazid and rifampicin. Slow acetylators had a significantly greater increase in total bilirubin level ($p = 0.011$) compared to intermediate acetylators. Loss of appetite was more often observed in fast acetylators than in intermediate acetylators ($p = 0.021$). **Conclusions:** the obtained data suggest interrelation between the slow type of NAT2 acetylation and the risk of ADRs in patients undergoing pulmonary tuberculosis chemotherapy with isoniazid and rifampicin. Out of all the ADRs registered in the study, the fast acetylators were more likely to have loss of appetite, however, the expansion of the study population is needed to verify this observation. The studied polymorphisms have an impact on the development of ADRs in patients undergoing pulmonary tuberculosis chemotherapy with isoniazid and rifampicin and may be used to predict the safety profile of pharmacotherapy in this group of patients.

Keywords: tuberculosis; pharmacogenetics; N-acetyltransferase 2; genetic polymorphism; single nucleotide polymorphisms; isoniazid; rifampicin

For citation: Kachanova AA, Pimenova YuA, Shuev GN, Akmalova KA, Sozaeva ZhA, Krasnova NM, Grishina EA, Sychev DA. Study of the effect of polymorphic markers of the *NAT2* gene on the risk of adverse drug reactions in patients with pulmonary tuberculosis who received isoniazid and rifampicin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):25–33. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-25-33>

*Corresponding author: Anastasia A. Kachanova; aakachanova@yandex.ru

Туберкулез — инфекционное заболевание, которое является одной из десяти основных причин смерти во всем мире и главной по значимости — в структуре смертности среди инфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, в 2019 г. было зарегистрировано 10 млн новых случаев и около 1,4 млн смертей от туберкулеза¹. Возбудитель *Mycobacterium tuberculosis* передается воздушно-капельным путем от человека к человеку, как правило, поражает легкие, однако известны различные формы внелегочного туберкулеза².

Проблема подбора оптимальной фармакотерапии туберкулеза остается по-прежнему актуальной. В настоящее время при лечении туберкулеза используют более 20 препаратов. В качестве препаратов первого ряда назначают максимально эффективные лекарственные средства, такие как изониазид,rifampicin, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин. При невозможности лечения заболевания препаратами первого ряда применяют препараты второго ряда, например, циклосерин, офлоксацин, амикацин, капреомицин и др., обладающие меньшей эффективностью и большей токсичностью³. На рынок выведены новые противотуберкулезные препараты, такие как тиуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквиллин, способные воздействовать на резистентные формы туберкулеза и обладающие минимальной токсичностью, однако их стоимость очень высока [1, 2]. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств, при лечении туберкулеза чаще используют комбинацию изониазида и рифампицина⁴. Их применение может сопровождаться нежелательными реакциями (НР), наиболее серьезной

из которых является токсическое поражение печени⁵. В частности, изониазид способен вызывать изониазид-индуцированное поражение печени, которое при тяжелом течении может приводить к летальному исходу [3].

Изониазид является пролекарством — микробактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который участвует в метаболизме жирных кислот, нарушая синтез компонентов клеточной стенки *M. tuberculosis*⁶. Изониазид также является ингибитором микробактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода, в том числе пероксида водорода. Метаболизируется в печени путем ацетилирования N-ацетилтрансферазой 2 типа (NAT2) до N-ацетилизониазида, который затем биотрансформируется в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин⁷.

Рифампицин — полусинтетический антибиотик, который ингибирует активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы, подавляя начало транскрипции РНК⁸. Даже в низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *M. tuberculosis*. Метаболизируется в печени, выводится из организма с желчью — в виде метаболитов, с мочой — в неизменном виде, в виде 25-O-деацетилрифампицина и 3-формилрифампина.

Изофермент NAT2, таким образом, играет ведущую роль в метаболизме изониазида [4].

На сегодняшний день у человека в гене *NAT2* идентифицировано 108 гаплотипов⁹. Наиболее распространенными и значимыми с точки зрения

¹ World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. WHO; 2020.

<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>

² Там же.

³ Яблонский ПК, ред. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

⁴ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

⁵ Там же.

⁶ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00951>

⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%u0438%u0437%u043e%u043d%u0438%u0430%u0437%u0438%u0434&m=mnn>

⁸ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01045>

⁹ http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT2%20alleles_2013.htm#

фармакокинетики являются 7 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *NAT2*: *NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*7*, *NAT2*11*, *NAT2*12*, *NAT2*13*, *NAT2*14* [5, 6]. В ряде исследований было установлено, что носительство данных однонуклеотидных замен существенно влияет на активность изофермента *NAT2* у человека. В зависимости от активности *NAT2* были выделены три основные фенотипические группы: «быстрые» ацетилаторы, «промежуточные» ацетилаторы и «медленные» ацетилаторы [7].

Аллель *NAT2* дикого типа обозначается как *NAT2*4*. Наличие данного аллеля связано с ускоренным метаболизмом изониазида и по фенотипу характеризуется как «быстрый» ацетилатор [7]. *NAT2*5*, *NAT2*6* и *NAT2*7*, *NAT2*14* являются наиболее значимыми аллелями, которые связаны с пониженной активностью изофермента, их носители образуют фенотип «медленные» ацетилаторы [8]. *NAT2*11*, *NAT2*12* и *NAT2*13* обладают равной или более высокой активностью изофермента по сравнению с аллелем дикого типа, их носители образуют фенотип «быстрые» ацетилаторы [9] (табл. 1). Носители гетерозиготных генотипов *NAT2*4/*5*, *NAT2*4/*6* или *NAT2*4/*7* являются «промежуточными» ацетилаторами [10].

В большинстве популяций европеоидной расы соотношения фенотипов «медленных» и «быстрых» ацетилаторов равны, тогда как среди инуитов Аляски большинство (95%) являются «быстрыми» ацетилаторами. Арабы, как правило, «медленные» ацетилаторы (95%) [11], среди южноафриканцев негроидной расы примерно 59% «быстрые» ацетилаторы и 41% — «медленные» [12, 13].

Результаты метаанализа, проведенного S. Garte и соавт. на основании информации о 3979 здоровых европеоидах, полученной из базы данных Международного проекта по генетической восприимчивости к канцерогенным веществам окружающей среды (International Project on Genetic Susceptibility to Environmental Carcinogens, GSEC), показали, что частота встречаемости *NAT2*4* составляет 20–25% в европейских популяциях [14]. Аллель дикого типа *NAT2*4* чаще встречался у афроамериканцев (36–41%) и у латиноамериканцев (41%) [15–17]. Частота встречаемости аллеля дикого типа наиболее высокая у азиатов, наблюдаемый диапазон — от 50% у китайцев [16, 18, 19] до почти 70% у японцев [20, 21]. Аллель *NAT2*5* чаще всего встречался у европеоидов (44%), габонцев (41%), латиноамериканцев и афроамериканцев (25–27%). Аллель *NAT2*6* довольно равномерно распределен среди этнических групп, тогда как *NAT2*7* был более распространен среди азиатов. Аллель *NAT2*14* (191G>A) специфичен для африканцев и встречается с высокой частотой (8–14%) в нескольких западноафриканских группах. У европеоидов

Таблица 1. Соответствие скорости ацетилирования полиморфизмам *NAT2*

Table 1. Acetylation rates relative to *NAT2* polymorphisms

Аллель	Однонуклеотидная замена	Фенотип ацетилатора
<i>NAT2*5</i>	T341C	«Медленный»
<i>NAT2*6</i>	G590A	«Медленный»
<i>NAT2*7</i>	G857A	«Медленный»
<i>NAT2*11</i>	C481T	«Быстрый»
<i>NAT2*12</i>	A803G	«Быстрый»
<i>NAT2*13</i>	C282T	«Быстрый»

данний аллель выявлен не был [22]. Таким образом, существуют различия в распространенности частот встречаемости аллелей гена *NAT2* среди различных этнических групп [7].

Исследование корреляции между генотипами полиморфизмов гена *NAT2* и фармакокинетикой изониазида показало, что концентрация изониазида в плазме выше в 4–6 раз у носителей гомозиготных генотипов, соответствующих фенотипу «медленных» ацетилаторов. Таким образом, «медленные» ацетилаторы более подвержены токсичному воздействию данного лекарственного препарата [23]. Показано, что для «медленных» ацетилаторов применение изониазида сопровождается повышенным риском развития поражений печени и периферической нервной системы [24]. Например, результаты исследования H.-J. Cho и соавт. свидетельствуют, что риск развития гепатотоксичности значительно (в 3,8 раза) выше у «медленных» ацетилаторов по сравнению с «быстрыми» (36,8 против 9,7%) [10]. Данные фармакогенетических исследований пациентов уже используются для подбора оптимальной дозы изониазида на основе фенотипа и генотипа с целью профилактики развития НР. Превентивное генотипирование пациентов по гену *NAT2*, а также генотипирование в процессе лечения при возникновении отклонений биохимических показателей может играть важную роль для определения и изменения тактики лечения и для профилактики развития НР. Затраты на проведение генотипирования пациентов оправданы возможностью эффективной коррекции фармакотерапии пациентов, а суммарные экономические затраты в системе здравоохранения при этом даже снижаются [25].

По данным S. Yang и соавт., несмотря на большую межэтническую изменчивость в частоте полиморфного аллеля *NAT2*, генотип «медленного» ацетилатора значительно увеличивал риск индуцированного противотуберкулезными препаратами поражения печени во всех этнических группах, что свидетельствует о критической роли полиморфизма *NAT2*. Метаанализ включал данные о 1323 пациентах с туберкулезом, получавших

изониазид и рифампицин, и о 7319 контрольных случаях — отношение шансов OR = 3,30; 95%, доверительный интервал (CI) от 2,65 до 4,11; уровень статистической значимости $p < 0,00001$; $I^2 = 54\%$, гетерогенность $<0,0001$ [26].

Цель работы — изучить влияние полиморфных маркеров гена *NAT2* на риск возникновения нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи.

1. Выполнить генотипирование 6 одноклеточных замен гена *NAT2* (*NAT2*5* T341C, *NAT2*6* G590A, *NAT2*7* G857A, *NAT2*11* C481T, *NAT2*12* A803G, *NAT2*13* C282T) у пациентов с легочным туберкулезом методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

2. По результатам генотипирования разделить пациентов на три группы по скорости ацетилирования противотуберкулезных препаратов («быстрые», «медленные» и «промежуточные» ацетилиаторы).

3. Установить взаимосвязь между типом ацетилиатора и НР, возникающими при применении изониазида и рифампицина у пациентов с легочными формами туберкулеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 67 пациентов с различными формами туберкулеза легких (Биоресурсная коллекция ДНК пациентов с туберкулезом сформирована на базах кафедр фтизиатрии РМАНПО, Москва, Новокузнецк, Иркутск), из них 25 (37%) женщин и 42 (63%) мужчины, получавших в рамках I режима¹⁰ комбинированную терапию изониазидом и рифампицином в дозах 5–10 мг/кг/сут и 450–600 мг/сут соответственно. Возраст пациентов составил от 22 до 88 лет (медиана 34 года). От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Определение одноклеточных замен гена *NAT2* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Влияние терапии на качество жизни оценивалось при помощи опросника качества жизни SF-36, безопасность терапии — с помощью анкетирования пациента о наличии НР. Также были оценены показатели биохимического анализа крови: уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина общего, билирубина

прямого, креатинина, мочевины в сыворотке крови. Забор крови и анкетирование пациентов осуществлялись до начала лечения и через один месяц после начала терапии.

Фармакогенетическое тестирование проводилось на базе Научно-исследовательского института молекуллярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ. Из образцов крови была выделена нативная ДНК с использованием коммерческого набора «S-сорб» для выделения ДНК на сорбенте (ООО «НПФ Синтол», Россия). Выделенная ДНК была заморожена при -80°C и в дальнейшем использована для генотипирования. Количество и качество экстрагированной ДНК тестировались с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США).

В исследовании были осуществлено определение 6 наиболее значимых одноклеточных замен гена *NAT2*: *NAT2*5* — rs1801280 (341T>C), *NAT2*6* — rs1799930 (590G>A), *NAT2*7* — rs1799931 (857G>A), *NAT2*11* — rs1799929 (481C>T), *NAT2*12* — rs1208 (803A>G) и *NAT2*13* — rs1041983 (282C>T) у 67 пациентов путем полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) (использован коммерческий набор ГенТест-М *NAT2* ООО «НОМОТЕК», Россия) на детектирующем амплификаторе CFX96 TouchTM Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США). Точность наборов и результатов генотипирования гена *NAT2* была верифицирована методом секвенирования по Сэнгеру. В качестве прямого праймера был выбран 5'-GTCACACGAGGAATCAAATGC-3', в качестве обратного праймера — 5'-GTTTTCTAGCATGAATCACTCTGC-3'. Хроматограммы секвенирования были оценены визуально, проанализированы с применением программного обеспечения FinchTV 1.4 и сравняны с референсной последовательностью *NAT2*¹¹ для определения исследуемых SNP.

На основе различных комбинаций исследуемых SNP с помощью онлайн калькулятора NAT2pred¹², были рассчитаны фенотипы *NAT2*.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы SPSS Statistics 20.0. Для анализа достоверности различий были использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Анализ по сравнению частот категориальных переменных проводился с помощью теста хи-квадрат Пирсона.

¹⁰ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

¹¹ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000015.2

¹² <http://nat2pred.rit.albany.edu/help.html#batch> (дата обращения 01.07.2020)

РЕЗУЛЬТАТЫ

На исследуемой выборке было проведено генотипирование 6 полиморфизмов гена *NAT2*: *NAT2*5* (rs1801280), *NAT2*6* (rs1799930), *NAT2*7* (rs1799931), *NAT2*11* (rs1799929), *NAT2*12* (rs1208) и *NAT2*13* (rs1041983). Результаты представлены в таблице 2.

По результатам генотипирования пациенты были разделены на три группы с использованием онлайн калькулятора NAT2pred: 6 человек были отнесены к группе «быстрых» ацетиляторов, что соответствует «нормальной» скорости работы изофермента, 24 — к группе «промежуточных» ацетиляторов со сниженной скоростью работы изофермента и 37 — к группе «медленных» ацетиляторов с очень низкой скоростью ацетилирования.

Статистически значимых различий в распространенности форм, локализации и фазы развития туберкулеза, а также осложнений туберкулеза в зависимости от скорости работы изофермента обнаружено не было (табл. 3).

Результаты анализа ассоциаций параметров безопасности фармакотерапии со скоростью ацетилирования *NAT2*

У 31 (46%) пациента НР отсутствовали. У 36 (54%) пациентов, получавших изониазид и рифампицин, через один месяц после начала терапии была зарегистрирована хотя бы одна из следующих НР. Снижение аппетита ($n = 5$) чаще наблюдалось у «быстрых» ацетиляторов в сравнении с «промежуточными» (33,3 против 0,0%; $p = 0,021$). Также были отмечены тошнота ($n = 10$), рвота ($n = 7$),

крапивница ($n = 5$), эозинофилия ($n = 3$), артрит ($n = 3$), бронхоспазм ($n = 2$), лихорадка ($n = 2$), ухудшение зрения ($n = 2$), диарея ($n = 2$), лекарственный гепатит ($n = 2$), отек Квинке ($n = 1$), псевдомембранный колит ($n = 1$), почечная недостаточность ($n = 1$), головная боль ($n = 1$). Ассоциаций этих НР со скоростью ацетилирования *NAT2* выявлено не было.

При анализе биохимических показателей в динамике у пациентов был использован критерий Краскела—Уолиса. Была выявлена ассоциация уровня общего билирубина со скоростью ацетилирования *NAT2* ($p = 0,044$). При попарном сравнении биохимических показателей ацетиляторов с помощью критерия Манна—Уитни «медленные» ацетиляторы характеризовались значимо большим увеличением уровня общего билирубина ($p = 0,011$) по сравнению с «промежуточными» ацетиляторами. Других ассоциаций и изменений биохимических показателей со скоростью ацетилирования *NAT2* не выявлено (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы изучили взаимосвязь между скоростью ацетилирования *NAT2* и возникновением НР у пациентов с легочными формами туберкулеза, принимающими изониазид и рифампицин.

Снижение аппетита было чаще зарегистрировано у «быстрых» ацетиляторов. Данные пациенты не имели сопутствующих заболеваний ЖКТ. Этот результат следует считать парадоксальным, потому что мы ожидали худшей переносимости фармакотерапии среди «медленных» ацетиляторов на основании результатов ранее проведенных

Таблица 2. Частоты встречаемости генотипов однонуклеотидных замен гена *NAT2* в данной выборке

Table 2. Frequencies of genotypes of single nucleotide substitutions in the *NAT2* gene in the study population

Полиморфизм/ Замена	Гаплотип/ Замена	Количество пациентов, чел.	% от общего количества
<i>NAT2*5</i> T341C	TT	26	38,8
	TC	14	20,9
	CC	27	40,3
<i>NAT2*6</i> G590A	GG	32	47,8
	GA	30	44,8
	AA	5	7,5
<i>NAT2*7</i> G857A	GG	63	94,0
	GA	3	4,5
	AA	1	1,5
<i>NAT2*11</i> C481T	CC	29	43,3
	CT	28	41,8
	TT	10	14,9
<i>NAT2*12</i> A803G	AA	28	41,8
	AG	29	43,3
	GG	10	14,9
<i>NAT2*13</i> C282T	CC	28	41,8
	CT	31	46,3
	TT	8	11,9

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов с туберкулезом, включенных в исследование

Table 3. Clinical characteristics of the tuberculosis patients included in the study

	Характеристика заболевания	Количество пациентов	% от общего количества
Форма туберкулеза	диссеминированная	11	16,4
	очаговая	3	4,5
	инфилтративная	40	59,7
	казеозная пневмония	1	1,5
	туберкулома	4	6,0
	фиброзно-кавернозная	6	8,9
	цирротическая	1	1,5
	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	1	1,5
Локализация туберкулеза	правое легкое	20	29,8
	левое легкое	28	41,8
	одновременное поражение обоих легких	19	28,4
Фазы развития туберкулеза	инфилтрация	10	14,9
	распад	19	28,4
	обсеменение	6	8,9
	уплотнение	1	1,5
	распад + обсеменение	17	25,4
	инфилтрация + распад	9	13,4
	инфилтрация + обсеменение	5	7,5
Осложнения туберкулеза	плеврит	8	11,9
	туберкулез бронхов	5	7,5
	эмпиema	6	8,9
	осложнения не наблюдались	48	71,6

исследований¹³ [10, 24]. Тем не менее данную находку нельзя игнорировать в связи с ее статистической достоверностью. Имеющиеся в нашем распоряжении данные не позволяют обосновать, почему «быстрые» ацетилиаторы NAT2 чаще отмечали снижение аппетита.

Одной из причин увеличения уровня общего билирубина в сыворотке крови у ацетилиаторов «медленного» типа при приеме изониазида и рифампицина может быть образование метаболита изониазида —monoацетилгидразина, оказывавшего гепатотоксичное действие¹⁴. Изофермент NAT2 участвует в метаболизме изониазида на двух основных этапах. На первом этапе из изониазида образуется токсичный метаболит monoацетилгидразин. В дальнейшем monoацетилгидразин либо окисляется изоферментами цитохромами P450 с образованием метаболитов, сохраняющих гепатотоксичность, либо подвергается повторному ацетилированию с участием NAT2 с образованием нетоксичного метаболита диацетилгидразина [27]. При наличии у пациента «быстрого» типа ацетилирования NAT2 концентрация токсичных метаболитов в крови снижается по сравнению с их уровнем у пациентов с «медленным» типом

ацетилирования NAT2. Вероятно, этим обусловлена меньшая частота развития НР со стороны печени у «быстрых» ацетилиаторов.

Отмеченное нами повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови у «медленных» ацетилиаторов подтверждает результаты других исследований. В исследовании П. Б. Антоненко уровень общего билирубина у «медленных» ацетилиаторов на момент выписки из стационара был на 17,5% выше, чем у «быстрых» ацетилиаторов ($p = 0,008$; CI = $-3,48\ldots-0,55$) [28].

По-видимому, стандартная дозировка изониазида, рекомендуемая в международных руководствах (5 мг/кг/сут)¹⁵, является избыточной для «медленных» ацетилиаторов и недостаточной для «быстрых» ацетилиаторов. Так, по данным J. Azuma и соавт., применение у «медленных» ацетилиаторов дозы изониазида в 2 раза ниже рекомендованной способствует уменьшению риска развития изониазид-индукционного поражения печени без потери терапевтической эффективности препарата. Для «быстрых» ацетилиаторов доза изониазида, увеличенная в начале лечения в 1,5 раза относительно стандартной дозы, повышает эффективность терапии без

¹³ Середенин СБ. Лекции по фармакогенетике. М.: Медицинское информационное агентство; 2004.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Treatment of tuberculosis: guidelines. WHO; 2010. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf

Таблица 4. Динамика биохимических показателей за период наблюдения в зависимости от скорости ацетилирования NAT2

Table 4. Changes of biochemical parameters during the observation period depending on the rate of NAT2 acetylation

Биохимический показатель (единицы измерения)	Фенотип ацетилиатора	Количество пациентов, чел.	Динамика, M [min; max]	p (критерий Краскела–Уоллса)
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	«Быстрый»	6	9,9 [-1,0; 508,9]	0,227
	«Промежуточный»	23	4,4 [-48,6; 484,0]	
	«Медленный»	34	12,1 [-41,0; 622,3]	
Аспартатаминотрансфераза (Ед/л)	«Быстрый»	6	9,05 [-14,7; 325,3]	0,391
	«Промежуточный»	23	3,7 [-29,4; 441,0]	
	«Медленный»	34	9,1 [-28,0; 439,3]	
Билирубин общий (мкмоль/л)	«Быстрый»	6	-2,45 [-8,7; 116,1]	0,044
	«Промежуточный»	22	-3,0 [-20,1; 18,8]	
	«Медленный»	34	0,4 [-13,8; 91,7]	
Билирубин прямой (мкмоль/л)	«Быстрый»	5	0,47 [-4,91; 1,77]	0,569
	«Промежуточный»	22	-0,03 [-2,4; 10,3]	
	«Медленный»	34	0,56 [-8,3; 57,0]	
Креатинин (мкмоль/л)	«Быстрый»	6	9,15 [-14,40; 95,90]	0,159
	«Промежуточный»	20	0,85 [-115,0; 137,0]	
	«Медленный»	32	-7,7 [-90,7; 16,0]	
Мочевина (ммоль/л)	«Быстрый»	5	0,34 [-2,0; 5,49]	0,828
	«Промежуточный»	16	0,325 [-3,5; 10,2]	
	«Медленный»	30	0,315 [-4,30; 7,68]	
Гамма-глутаминтрансфераза (Ед/л)	«Быстрый»	1	188,0 [188,0; 188,0]	0,263
	«Промежуточный»	5	2,0 [-15,0; 16,0]	
	«Медленный»	7	-10,0 [-24,0; 170,0]	
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	«Быстрый»	1	9,0 [9,00; 9,00]	0,665
	«Промежуточный»	6	-12,5 [-27,004; 41,0]	
	«Медленный»	9	-11,0 [-33,0; 72,0]	

Примечание. M — медиана; min — минимум, max — максимум (расчет на основе разницы биохимических показателей до начала лечения и через один месяц после начала терапии, что привело к появлению отрицательных величин).

Note. M—median; min—minimum, max—maximum (the calculation was made based on the differences in biochemical parameters before the start of treatment and one month after the start of treatment, which accounts for negative values).

увеличения риска развития изониазид-индуцированного поражения печени [8].

Таким образом, проведение генотипирования пациентов по полиморфизмам гена *NAT2* может быть полезным для клинического прогноза и профилактики повреждений печени, вызванных противотуберкулезной лекарственной терапией [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют об ассоциации «медленного» типа ацетилирования *NAT2* с риском развития НР при химиотерапии туберкулеза легких с использованием изониазида и рифампицина. Среди зарегистрированных нами НР у «быстрых» ацетилияторов чаще отмечалось снижение аппетита, однако результаты данного наблюдения требуют расширения выборки и дополнительного изучения. Для уточнения роли изучаемых полиморфных маркеров и оценки уровня экспрессии гена *NAT2* для оптимизации клинического прогноза и профилактики повреждений печени, вызванных противотуберкулезной лекарственной терапией, а также разработки соответствующих практических методических рекомендаций для врачей необходимо продолжение исследований в этом направлении.

Вклад авторов. *A. A. Качанова* — сбор и анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов работы, анализ и статистическая обработка полученных результатов, написание текста; *Ю. А. Пименова* — анализ и интерпретация результатов работы; *Г. Н. Шуев* — статистическая обработка полученных результатов, критический пересмотр содержания текста; *К. А. Акмалова* — проведение анализа и интерпретация результатов генотипирования; *Ж. А. Созаева* — проведение

генотипирования, анализ и интерпретация его результатов, критический пересмотр содержания текста; *Н. М. Краснова* — анкетирование, забор крови и отслеживание динамики лабораторных показателей пациентов; *Е. А. Гришина* — существенный вклад в дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Д. А. Сычев* — разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. *Anastasia A. Kachanova*—collection and analysis of literature, analysis and statistical processing of the obtained results, writing of the text; *Yulia A. Pimenova*—analysis and interpretation of the study results; *Gregory N. Shuev*—statistical processing of the obtained results, revision of the paper's contents; *Kristina A. Akmalova*—performing the genotyping, analysis and interpretation of the genotyping results; *Zhannet A. Sozaeva*—performing the genotyping, analysis and interpretation of the genotyping results, revision of the paper's contents; *Natalia M. Krasnova*—performing the questionnaire survey, performing the blood sampling, monitoring of the laboratory blood parameters of the patients; *Elena A. Grishina*—a significant contribution to the study design, approval of the final version of the paper for publication; *Dmitry A. Sychev*—elaboration of the study design, 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. Д. А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-09):1–12.
2. Павлова МВ, Виноградова ТИ, Яблонский ПК. История открытия и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния perchlorата (Перхлозон®). *Здоровье нации – новая стратегия*. 2015;(1):30–2. [Pavlova MV, Vinogradova TI, Yablon-skiy PK. The history of the discovery and results of clinical studies of a new anti-tuberculosis drug thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon®). *Zdorov'e natsii – novaya strategiya = Health of the nation – a new strategy*. 2015;(1):30–2 (In Russ.)]
3. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(2):231–49. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.2.231>
4. Yadav D, Kumar R, Dixit RK, Kant S, Verma A, Srivastava K, et al. Association of Nat2 gene polymorphism with antitubercular drug-induced hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh population. *Cureus*. 2019;11(4):e4425. <https://doi.org/10.7759/cureus.4425>
5. Sabbagh A, Darlu P. SNP selection at the NAT2 locus for an accurate prediction of the acetylation phenotype. *Genet Med.* 2006;8(2):76–85. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000200951.54346.d6>
6. Rihs H-P, John A, Scherenberg M, Seidel A, Brüning T. Concordance between the deduced acetylation status generated by high-speed Real-time PCR based NAT2 genotyping of seven single nucleotide polymorphisms and human NAT2 phenotypes determined by a caffeine assay. *Clin Chim Acta*. 2007;376(1–2):240–3. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.08.010>
7. Walker K, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase (NAT): population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12(5–6):440–72. <https://doi.org/10.1080/10937400903158383>
8. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(5):1091–101. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
9. Zhu R, Kiser JJ, Seifert HI, Wereley CJ, Mitchell CD, D'Argenio DZ, Fletcher CV. The pharmacogenetics of NAT2 enzyme maturation in perinatally HIV exposed infants receiving isoniazid. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(4):511–9. <https://doi.org/10.1177/0091270011402826>
10. Cho H-J, Koh W-J, Ryu Y-J, Ki C-S, Nam M-H, Kim J-W, Lee SY. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(6):551–6. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2007.05.012>

11. Matar KM, Mayet AY, Ayoola EA, Bawazir SA, Al-Faleh FZ, Al-Wazzan A. Isoniazid acetylation phenotyping in Saudi Arabs. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(5):443–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00588.x>
12. Bach PH, Higgins-Opitz SB, Bima B, Leary WP. Isoniazid acetylator status of Black South African tuberculosis patients. *S Afr Med J.* 1976;60(29):1132–4.
13. Eidus L, Glatthaar E, Hodgkin MM, Nel EE, Kleberg HH. Phenotyping of South African black tuberculosis patients for inactivation of isoniazid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1979;23(2):243–56.
14. Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(12):1239–48.
15. Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, et al. Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis.* 1993;14(8):1689–92. <https://doi.org/10.1093/carcin/14.8.1689>
16. Lin HJ, Han CY, Lin BK, Hardy S. Slow acetylator mutations in the human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, Hispanics, and whites: application to metabolic epidemiology. *Am J Hum Genet.* 1993;52(4):827–34.
17. Millikan RC, Pittman GS, Newman B, Tse CK, Selmin O, Rockhill B, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferases 1 and 2, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7(5):371–8.
18. Huang C-S, Chern H-D, Shen C-Y, Hsu S-M, Chang K-J. Association between N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic polymorphism and development of breast cancer in post-menopausal Chinese women in Taiwan, an area of great increase in breast cancer incidence. *Int J Cancer.* 1999;82(2):175–9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19990719\)82:2<175::AID-IJC4>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990719)82:2<175::AID-IJC4>3.0.CO;2-E)
19. Zhao B, Seow A, Lee EJD, Lee H-P. Correlation between acetylation phenotype and genotype in Chinese women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(9–10):689–92. <https://doi.org/10.1007/s002280000203>
20. Okumura K, Kita T, Chikazawa S, Komada F, Iwakawa S, Tanigawa Y. Genotyping of N-acetylation polymorphism and correlation with procainamide metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(5):509–17. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90131-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90131-4)
21. Koizumi A, Nomiyama T, Tsukada M, Wada Y, Omae K, Tanaka S, et al. Evidence on N-acetyltransferase allele-associated metabolism of hydrazine in Japanese workers. *J Occup Environ Med.* 1998;40(3):217–22. <https://doi.org/10.1097/00043764-199803000-00003>
22. Mortensen HM, Froment A, Lemal G, Bodo J-M, Ibrahim M, Nyambo TB, et al. Characterization of genetic variation and natural selection at the arylamine N-acetyltransferase genes in global human populations. *Pharmacogenomics.* 2011;12(11):1545–58. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.88>
23. Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, Scheidel B, Jakob V, Rodamer M, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1733–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.5.1733-1738.2005>
24. Preziosi P. Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates. *Curr Drug Metab.* 2007;8(8):839–51. <https://doi.org/10.2174/138920007782798216>
25. Stettner M, Steinberger D, Hartmann CJ, Pabst T, Konta L, Hartung HP, Kieseier BC. Isoniazid-induced polyneuropathy in a tuberculosis patient — implication for individual risk stratification with genotyping? *Brain Behav.* 2015;5(8):e00326. <https://doi.org/10.1002/brb3.326>
26. Yang S, Hwang SJ, Park JY, Chung EK, Lee JI. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(8):e027940. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
27. Ng C-S, Hasnat A, Al Maruf A, Ahmed MU, Pirmohamed M, Day CP, et al. N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotype as a risk factor for development of drug-induced liver injury relating to antituberculosis drug treatment in a mixed-ethnicity patient group. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(9):1079–86. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1703-0>
28. Антоненко П.Б. Динамика лабораторных показателей у пациентов с туберкулезом в зависимости от генотипа NAT2. *Журнал Гродненского национального университета = Journal of State University of Grodno.* 2013;(4):61–4. [Antonenko AB. Dynamics of laboratory markers in patients with tuberculosis depending on NAT2 genotype. *Zhurnal Grodzenskogo natsional'nogo universiteta = Journal of State University of Grodno.* 2013;(4):61–4 (In Russ.)]
29. Wang P-Y, Xie S-Y, Hao Q, Zhang C, Jiang B-F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(5):589–95. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0377>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

- Качанова Анастасия Алексеевна.** Anastasia A. Kachanova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>
- Пименова Юлия Алексеевна.** Yulia A. Pimenova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9031-2272>
- Шуев Григорий Николаевич.** Gregory N. Shuev. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5031-0088>
- Акмалова Кристина Анатольевна.** Kristina A. Akmalova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>
- Созаева Жаннет Алимовна.** Zhannet A. Sozaeva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>
- Краснова Наталия Михайловна,** канд. мед. наук, доцент. Natalia M. Krasnova. Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>
- Гришина Елена Анатольевна,** д-р биол. наук, доцент. Elena A. Grishina, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>
- Дмитрий Алексеевич Сычев,** д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. Dmitry A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Статья поступила 27.11.2020

После доработки 25.01.2021

Принята к печати 01.03.2021

Article was received 27 November 2020

Revised 25 January 2021

Accepted for publication 1 March 2021

Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков

***Е. Ю. Демченкова^{1,2}, Г. И. Городецкая^{1,2}, И. А. Мазеркина¹, М. В. Журавлева^{1,2}, А. С. Казаков^{1,3}, М. В. Городецкий³, Л. Ю. Бадриддинова², С. Ю. Сереброва^{1,2}**

¹ 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

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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

Резюме. Широкое практическое применение цефалоспориновых антибиотиков требует повышенного внимания к возможному развитию нежелательных реакций. Сведения о серьезных или непредвиденных нежелательных реакциях, выявленных в процессе пострегистрационного применения препаратов, поступают в национальные и международные базы фармаконадзора. Анализ этих сообщений позволяет выявить новые нежелательные реакции на лекарственные препараты. **Цель работы:** изучение профиля безопасности цефалоспориновых антибиотиков по данным спонтанных сообщений международной базы данных VigiBase. **Материалы и методы:** анализ профиля нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков (в соответствии с системно-органическими классами MedDRA) проведен на основании данных спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase с начала функционирования базы по август 2020 г. **Результаты:** выделены наиболее клинически значимые нежелательные реакции для различных поколений цефалоспоринов. Проведен сравнительный анализ имеющейся информации о нежелательных реакциях в VigiBase и в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации. Установлено, что некоторые указанные в спонтанных сообщениях VigiBase нежелательные реакции, развивавшиеся при применении цефалоспоринов V поколения, отсутствуют в разделе «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению этих препаратов. По данным VigiBase, применение цефтариолина сопровождалось развитием генерализованного эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса–Джонсона, тубулоинтерстициального нефрита; применение цефтолозана — острым почечным повреждением, почечной недостаточностью, сепсисом, пневмонией, дыхательной недостаточностью. **Выводы:** репортажирование о случаях развития непредвиденных и серьезных нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков является актуальной задачей специалистов практического здравоохранения. Доступность информации о специфичности выявленных серьезных нежелательных реакций в зависимости от класса и поколения препарата позволит прогнозировать и предотвращать их возможное развитие.

Ключевые слова: цефалоспорины; нежелательные реакции; безопасность лекарственных средств; база данных; спонтанное сообщение; VigiBase; фармаконадзор

Для цитирования: Демченкова ЕЮ, Городецкая ГИ, Мазеркина ИА, Журавлева МВ, Казаков АС, Городецкий МВ, Бадриддинова ЛЮ, Сереброва СЮ. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):34–42. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>

*Контактное лицо: Демченкова Елена Юрьевна; demchenkova@expmed.ru

Major Aspects of Detection and Monitoring of Adverse Reactions Associated with Cephalosporin Antibiotic Treatment

***E. Yu. Demchenkova^{1,2}, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, I. A. Mazerkina¹, M. V. Zhuravleva^{1,2}, A. S. Kazakov^{1,3}, M. V. Gorodetskiy³, L. Yu. Badriddinova², S. Yu. Serebrova^{1,2}**

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

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

³ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract. Widespread use of cephalosporin antibiotics in clinical practice calls for greater attention to the risk of adverse drug reactions. Information on serious or unexpected adverse events reported during post-marketing experience is submitted to national and international pharmacovigilance databases. Analysis of these reports helps to identify new adverse drug reactions. The aim of the study was to analyse the safety profile of cephalosporin antibiotics based on spontaneous reports

in the international VigiBase database. **Materials and methods:** the analysis of the adverse reaction profile of cephalosporin antibiotics was based on MedDRA system organ classes and included spontaneous reports submitted to VigiBase from the moment of its creation until August 2020. **Results:** the authors identified the most clinically significant adverse reactions for different cephalosporin generations. They compared and analysed information on adverse events in VigiBase and in patient information leaflets of medicinal products authorised in the Russian Federation. It was demonstrated that some serious events described in VigiBase spontaneous reports for V-generation cephalosporins are not included in the “Side effects” section of the patient information leaflets. According to VigiBase, the use of ceftaroline was associated with the development of generalised exfoliative dermatitis, Stevens–Johnson syndrome, tubulointerstitial nephritis, while the use of ceftolozane was associated with acute kidney injury, renal insufficiency, sepsis, pneumonia, and respiratory insufficiency. **Conclusion:** reporting of unexpected and serious adverse drug reactions to cephalosporin antibiotics is an important task of healthcare practitioners. Availability of information on class-specific and generation-specific serious adverse reactions will help predict and prevent their development.

Keywords: cephalosporins; adverse reactions; drug safety; database; spontaneous report; VigiBase; pharmacovigilance

For citation: Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, Zhuravleva MV, Kazakov AS, Gorodetskiy MV, Badriddinova LYu, Serebrova SYu. Major aspects of detection and monitoring of adverse reactions associated with cephalosporin antibiotic treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):34–42. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>

*Corresponding author: Elena Yu. Demchenkova; demchenkova@expmed.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цефалоспориновые антибиотики наряду с пенициллинами относятся к наиболее часто применяемым группам антибактериальных препаратов в Европе¹, а в отдельных странах мира, в частности в США, они лидируют по назначениям в отделениях неотложной терапии².

Антибиотики цефалоспоринового ряда, как и все антимикробные препараты, относятся к лекарственным средствам (ЛС), неконтролируемое применение которых приводит к развитию резистентности микроорганизмов, снижению эффективности терапии, а также к повышению риска развития нежелательных реакций (НР). Доклинические и предрегистрационные клинические исследования позволяют выявить около 50% НР, характерных для конкретного лекарственного препарата (ЛП) [1]. Для уточнения спектра безопасности ЛП необходим постоянный пост-регистрационный мониторинг НР и возможных лекарственных взаимодействий³.

Основным источником информации о НР для практикующих врачей являются инструкции по медицинскому применению ЛП, где приведены известные НР, выявленные на этапах до-клинических и клинических исследований [2]. Источниками новых данных о НР, которые могут развиться в процессе применения ЛП, являются публикации отдельных клинических случаев, результатов клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. Кроме того, важным источником информации о НР являются

спонтанные сообщения от врачей и пациентов, которые направляются в национальные, а затем в международные базы данных фармаконадзора.

В Российской Федерации первичный сбор информации о НР или отсутствии эффекта ЛП осуществляется лечащим (дежурным) врачом, который оповещает заведующего отделением медицинской организации. Информация поступает к клиническому фармакологу и/или ответственному за фармаконадзор медицинской организации, который отправляет извещение о НР в автоматизированную информационную систему Росздравнадзора или по электронной почте pharm@roszdravnadzor.ru [3]. Пациенты, самостоятельно выявившие НР или отсутствие ожидаемого эффекта ЛП, вправе потребовать у лечащего врача заполнения данного извещения и направления его в Росздравнадзор либо самостоятельно отправить заполненное извещение⁴. Такие сообщения после аккумулирования и экспертного анализа могут стать основанием для дополнительных исследований и внесения информации о новых НР в соответствующие разделы инструкции по медицинскому применению ЛП.

VigiBase — международная база спонтанных сообщений Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств (Uppsala Monitoring Centre, UMC) ВОЗ. В рамках программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС в VigiBase регулярно поступают сообщения из 142 государств — полноценных участников программы и 29 ассоциированных государств-участников⁵. Россия является

¹ WHO report on surveillance of antibiotic consumption. 2016–2018. Early implementation. WHO; 2018. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/

² National Ambulatory Medical Care Survey: 2016 National Summary Tables. https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2016_namcs_web_tables.pdf

³ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁴ Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата. <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp/documents/547>

⁵ WHO Programme for International Drug Monitoring. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>

полноценным участником данной программы с 1998 г. Сбор информации в глобальную базу данных облегчает обнаружение сигналов о безопасности ЛП, которые могут быть неочевидны из данных по одной стране, и увеличивает вероятность выявления редких НР при применении ЛП. Важным инструментом для углубленного анализа данных, поступивших в VigiBase, и поиска сигналов по безопасности ЛС, служит модуль VigILyse⁶.

Знание возможных побочных эффектов любого антибиотика необходимо при принятии решения о его назначении. Своевременное распознавание НР позволяет начать адекватное лечение пациента и предупредить или уменьшить неблагоприятные последствия некоторых НР.

Цель работы — изучение профиля безопасности цефалоспориновых антибиотиков по данным спонтанных сообщений международной базы данных VigiBase.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные спонтанных сообщений о НР, поступивших в VigiBase в период с 1968 г. (начало функционирования базы) по август 2020 г. Для анализа структуры НР, развивающихся при применении цефалоспоринов, использован метод группировки, состоящий в разделении совокупности клинически значимых событий на группы по признаку соответствия определенному системно-оргальному классу в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)⁷. Представлено количественное несравнительное описание наиболее клинически значимых НР на фоне применения цефалоспоринов разных поколений (статистическая обработка данных не представлялась корректной в связи с различиями в количестве препаратов разных поколений, в длительности опыта их клинического применения и в путях введения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных VigiBase о НР, возникающих при применении цефалоспоринов, позволил определить, что чаще всего это легкие расстройства со стороны иммунной системы (9,67%), желудочно-кишечного тракта (12,68%), со стороны кожи и подкожной клетчатки (49,69%); реже — нарушения функций скелетно-мышечной и соединительной тканей (0,07%), почек и мочевыводящих путей (0,18%) (рис. 1).

Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции при применении цефалоспоринов

При назначении антибиотика цефалоспоринового ряда выбор ЛП врач осуществляет в зависимости от диагноза и вероятного возбудителя заболевания. При выборе ЛП среди представителей одного поколения необходимо учитывать возможность развития НР, характерных не только для всего поколения препаратов, но и для конкретного ЛП [1].

Перед назначением цефалоспоринов у пациента выясняют наличие в анамнезе аллергических реакций, в том числе на другие β-лактамные антибиотики, учитывая возможную перекрестную аллергию [4–7]. Знание времени, типа и продолжительности предшествующей антибиотикотерапии позволяет предположить наличие резистентности к антибактериальным препаратам и избежать излишне продолжительного курса, так как длительное применение цефалоспоринов повышает риск развития вторичной инфекции, в частности псевдомемброзного колита, вызванного *Clostridium difficile*. Следующий важный вопрос при назначении цефалоспоринов — имеются ли у пациента нарушения функции почек, поскольку большинство ЛП выводится почечной экскрецией. Снижение функции почек может привести к развитию НР, зависящих от концентрации ЛП в крови, например нейротоксичности [8, 9].

Среди наиболее значимых с клинической точки зрения НР⁸ (рис. 2), развившихся при терапии антибиотиками цефалоспоринового ряда I–V поколений, самыми распространеными были аллергические реакции (анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидные реакции, антионевротический отек, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса–Джонсона). Чаще всего они отмечались при применении цефалоспоринов I–III поколений (5609, 5331 и 24255 сообщений соответственно). Для препаратов II, III и IV поколений характерно поражение кишечника в виде псевдомемброзного колита или колита, вызванного *C. difficile* (1976, 5024 и 475 сообщений соответственно). С клинической точки зрения псевдомемброзный колит и колит, вызванный *C. difficile*, — одно и то же. Однако в VigiBase они указаны как разные НР, что требует выбора одного из двух терминов. НР в виде острого нарушения функции почек наблюдалась при использовании препаратов I, III (наиболее часто), IV и V поколений (67, 601,

⁶ VigILyze. <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

⁷ Organisation About MedDRA. <https://www.meddra.org/about-meddra/organisation>

⁸ Козлов СН, Козлов РС. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017.



Рис. 1. Распределение по системно-органным классам MedDRA нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков (по данным спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase): 1 — инфекционные и паразитарные заболевания; 2 — нарушения со стороны крови и лимфатической системы; 3 — нарушения со стороны иммунной системы; 4 — нарушения со стороны обмена веществ и питания; 5 — нарушения со стороны нервной системы; 6 — нарушения со стороны сердца; 7 — нарушения со стороны сосудов; 8 — нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения; 9 — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; 10 — нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей; 11 — нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; 12 — нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани; 13 — нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей; 14 — общие расстройства и нарушения в месте введения; 15 — влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований; 16 — другие

Fig. 1. Adverse reactions to cephalosporin antibiotics by MedDRA System Organ Classes (according to spontaneous reports submitted to VigiBase): 1—*infections and infestations*; 2—*blood and lymphatic system disorders*; 3—*immune system disorders*; 4—*metabolism and nutrition disorders*; 5—*nervous system disorders*; 6—*cardiac disorders*; 7—*vascular disorders*; 8—*respiratory, thoracic and mediastinal disorders*; 9—*gastrointestinal disorders*; 10—*hepatobiliary disorders*; 11—*skin and subcutaneous tissue disorders*; 12—*musculoskeletal and connective tissue disorders*; 13—*renal and urinary disorders*; 14—*general disorders and administration site conditions*; 15—*influence on the results of laboratory and instrumental studies*; 16—*other*

490 и 13 сообщений соответственно). Почечная недостаточность (395 и 12 сообщений) и тубуло-интерстициальный нефрит (253 и 8 сообщений) развивались на фоне приема цефалоспоринов III и V поколений соответственно. Применение препаратов II и III поколений вызывало кровоизлияния (101 и 218 сообщений соответственно). Сообщения о летальных исходах поступали после приема цефалоспоринов II (цефамандол — 96 случаев), III (цефотаксим — 112, цефтриаксон — 362, цефтазидим — 128, цефаперазон — 84, цефиксим — 27, цефподоксим — 12 случаев) и IV (цефпиром — 7 случаев) поколений. Судороги, эпилептический статус, токсическая энцефалопатия и миоклонус были отмечены при применении препаратов III и IV поколений (123 и 677 сообщений соответственно).

Реакции гиперчувствительности. Гиперчувствительность, согласно данным спонтанных сообщений VigiBase, возникала чаще всего при применении цефалоспоринов III поколения (20 553 сообщения) и проявлялась в виде анафилактического шока, анафилактической

и анафилактоидной реакций. Ангионевротический отек был также зафиксирован преимущественно при применении цефалоспоринов III поколения (2841 сообщение). Синдром Стивенса—Джонсона развивался после применения препаратов I и III поколений (241 и 1085 сообщений соответственно). С практической точки зрения важна возможность развития перекрестной аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Установлено, что это связано не с наличием в их структуре β -лактамного кольца, а со сходным строением боковых цепей у некоторых пенициллинов и цефалоспоринов I—II поколений [10].

Дисульфирамоподобные реакции вызывают цефалоспорины, в химической структуре которых имеется тиометилтетразольный фрагмент, — цефоперазон, цефамандол и цефтриаксон. С наличием тиометилтетразола связывают блокаду ацетальдегиддегидрогеназы, в результате чего при одновременном приеме ЛП и алкоголя в организме накапливается ацетальдегид, вызывая токсические проявления. Дисульфирамоподобная реакция возникает с неопределенной частотой

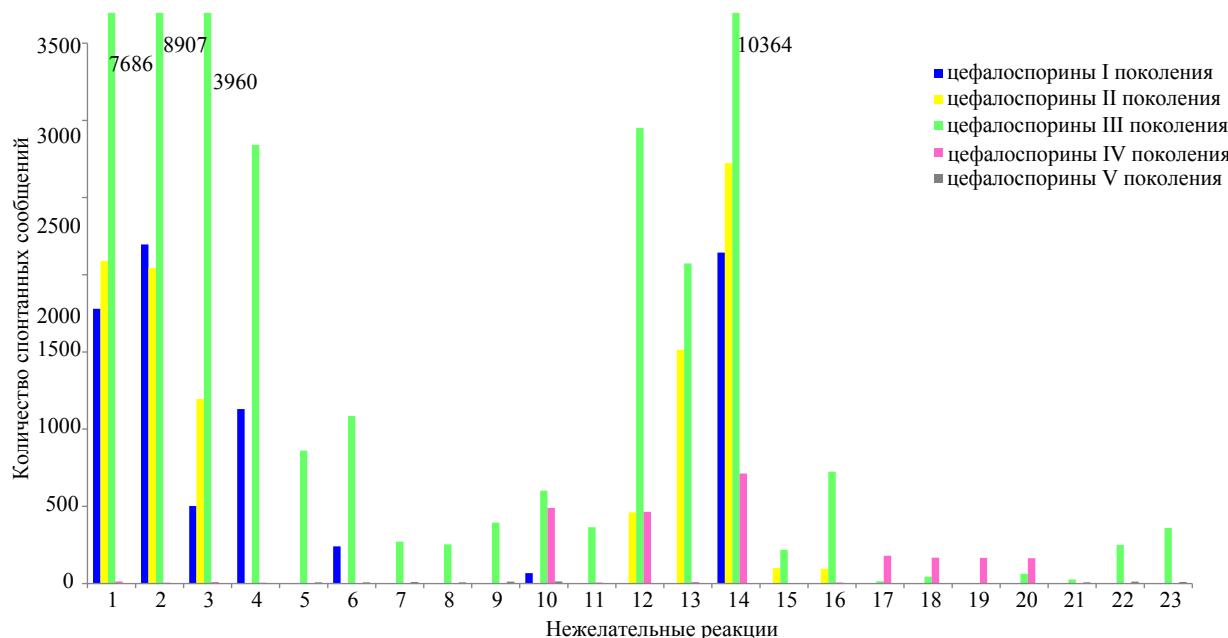


Рис. 2. Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции, выявленные на фоне применения антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда I–V поколений (по данным спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase): 1 — анафилактический шок; 2 — анафилактическая реакция; 3 — анафилактоидные реакции; 4 — ангеноэдема; 5 — лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром); 6 — синдром Стивенса—Джонсона; 7 — сепсис; 8 — тубулоинтерстициальный нефрит; 9 — почечная недостаточность; 10 — острое нарушение функции почек; 11 — нарушение функции печени; 12 — колит, вызванный *Clostridium difficile*; 13 — псевдомембранный колит; 14 — диарея; 15 — кровоизлияние; 16 — летальный исход; 17 — судороги; 18 — эпилептический статус; 19 — токсическая энцефалопатия; 20 — миоклонус; 21 — фебрильная нейтропения; 22 — дыхательная недостаточность; 23 — пневмония

Fig. 2. The most clinically significant adverse reactions to I–V-generation cephalosporins (according to spontaneous reports submitted to VigiBase): 1—anaphylactic shock; 2—anaphylactic reaction; 3—anaphylactoid reactions; 4—angioedema; 5—drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS-syndrome); 6—Stevens—Johnson syndrome; 7—sepsis; 8—tubulointerstitial nephritis; 9—renal failure; 10—acute renal impairment; 11—liver dysfunction; 12—colitis caused by *Clostridium difficile*; 13—pseudomembranous colitis; 14—diarrhea; 15—hemorrhage; 16—death; 17—convulsions; 18—status epilepticus; 19—toxic encephalopathy; 20—myoclonus; 21—febrile neutropenia; 22—respiratory failure; 23—pneumonia

и различной степенью тяжести. Симптомы могут включать покраснение лица, тошноту, головную боль, рвоту, боль в груди, головокружение, потоотделение, жажду, нечеткость зрения, слабость, спутанность сознания, гипотонию, повышение печеночных трансаминаз, то есть относятся к разным системно-органным классам в терминах MedDRA [11, 12]. Поэтому оценить количество случаев дисульфирамоподобной реакции на основании данных VigiBase не представляется возможным.

Дефицит витамина К, гипопротромбинемия, кровоточивость. Некоторые цефалоспорины в организме человека могут ингибировать эпоксидредуктазу, которая переводит витамин К в активную форму, в результате чего может нарушаться процесс тромбообразования. Метаанализ, проведенный G. H. Park и соавт., показал наличие связи применения цефалоспоринов с N-метилтиотетразоловой боковой цепью (цефамандол, цефоперазон, цефотетан и др.) с гипопротромбинемией, но не с кровотечениями.

Особую осторожность необходимо соблюдать при назначении цефалоспоринов пациентам с наличием факторов риска кровотечений [13].

Антибиотик-ассоциированная диарея. По данным VigiBase, основной НР при применении цефалоспоринов III поколения являлась диарея (10 364 сообщения). Причиной развития данной патологии могут явиться различные микроорганизмы, в том числе *Clostridium difficile*. Это часто встречающееся, особенно при пероральном приеме антибиотиков, и закономерное с патогенетической точки зрения состояние, чаще протекающее в легкой форме, поэтому врачи и пациенты, как правило, не видят необходимости в активном реабилитировании о таких случаях.

Псевдомембранный колит, вызванный *C. difficile*. Изменение кишечной микрофлоры после применения антибиотиков, в частности цефалоспоринов, является основным предрасполагающим фактором развития псевдомембранозного колита. Токсины, выделяемые *C. difficile*, вызывают повреждение слизистой оболочки преимущественно

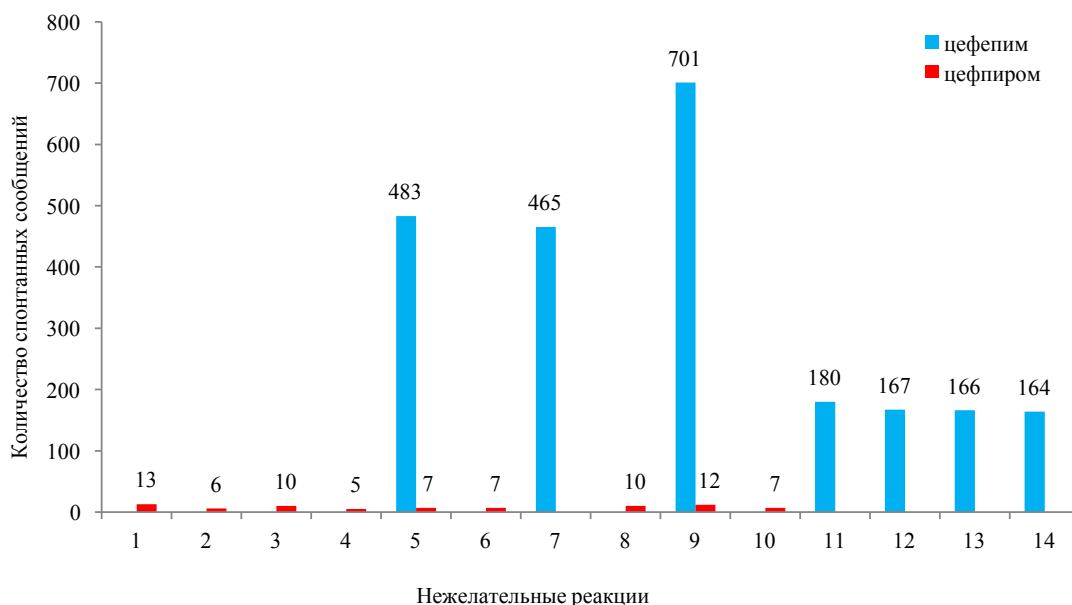


Рис. 3. Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции, выявленные на фоне применения цефалоспоринов IV поколения (по данным спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase): 1 — анафилактический шок; 2 — анафилактическая реакция; 3 — анафилактоидные реакции; 4 — ангионевротический отек; 5 — острое нарушение функции почек; 6 — нарушение функции печени; 7 — колит, вызванный *Clostridium difficile*; 8 — псевдомембранозный колит; 9 — диарея; 10 — летальный исход; 11 — судороги; 12 — эпилептический статус; 13 — токсическая энцефалопатия; 14 — миоклонус

Fig. 3. The most clinically significant adverse reactions to IV-generation cephalosporins (according to spontaneous reports submitted to VigiBase): 1—anaphylactic shock; 2—anaphylactic reaction; 3—anaphylactoid reactions; 4—angioedema; 5—acute renal impairment; 6—impaired liver function; 7—colitis caused by *Clostridium difficile*; 8—pseudomembranous colitis; 9—diarrhea; 10—death; 11—convulsions; 12—status epilepticus; 13—toxic encephalopathy; 14—myoclonus

толстой кишки с образованием язв и характерных бляшек, которые, сливаясь, образуют псевдомембранные поля. Данная патология проявляется диареей (иногда с кровью) и в редких случаях приводит к сепсису и развитию клинической симптоматики «острого живота» [14]. В VigiBase поступило 7097 сообщений о случаях развития псевдомембранныго колита и колита, вызванного *C. difficile*.

Нейротоксичность. Сообщалось о нейротоксичности при применении цефепима (рис. 3), цефазолина, цефуроксима и цефтазидима. В большинстве случаев нейротоксичность развивалась у пациентов с нарушением функции почек вследствие повышения концентрации цефалоспоринов в крови. Основным механизмом нейротоксичности цефалоспоринов считают их конкурентный антагонизм с гамма-аминомасляной кислотой из-за особенности химической структуры, хотя не исключены и другие механизмы [8]. Клинически нейротоксичность цефалоспоринов проявляется спутанностью сознания у пациента, дезориентацией во времени и пространстве, а также судорогами.

Роль спонтанных сообщений в выявлении новых нежелательных реакций

Большое значение метода спонтанных сообщений — возможность обнаружения сравнительно редких НР, которые не проявились в выборке пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, и отсроченных НР, проявившихся после окончания исследования⁹. Иногда НР при применении антибиотиков бывает трудно отличить от проявлений инфекционного заболевания (например, общая слабость, диарея и др.), и только длительное наблюдение и повторные сообщения могут стать сигналом о связи с применением антибиотика¹⁰.

Наименее изученными с точки зрения возможности развития НР считаются антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда IV (цефепим, цефпиром) и V поколения (цефтаролин, цефтоловазан) в связи с ограниченным опытом их применения. При сравнении препаратов IV поколения выявлены кардинальные различия в НР (рис. 3). Цефепим проявляет выраженный нейротоксический эффект (судороги, эпилептический

⁹ FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>

¹⁰ <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/>

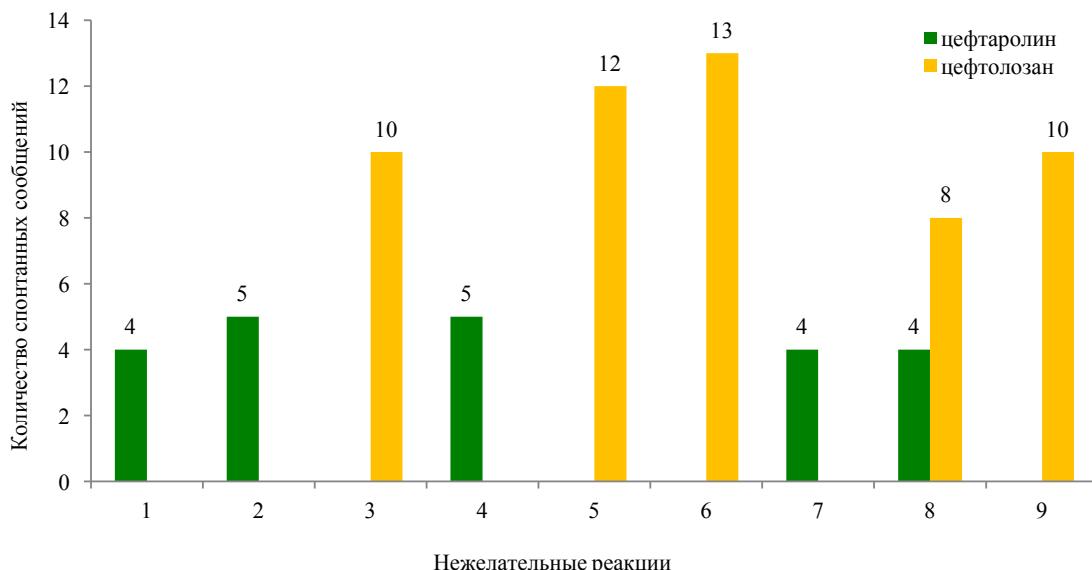


Рис. 4. Наиболее значимые с клинической точки зрения нежелательные реакции, выявленные на фоне применения цефалоспоринов V поколения (по данным спонтанных сообщений, поступивших в Vigibase): 1 — лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром); 2 — синдром Стивенса—Джонсона; 3 — сепсис; 4 — тубулоинтерстициальный нефрит; 5 — почечная недостаточность; 6 — острое нарушение функции почек; 7 — фебрильная нейтропения; 8 — дыхательная недостаточность; 9 — пневмония

Fig. 4. The most clinically significant adverse reactions to V-generation cephalosporins (according to spontaneous reports submitted to Vigibase): 1—drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS-syndrome); 2—Stevens—Johnson syndrome; 3—sepsis; 4—tubulointerstitial nephritis; 5—renal failure; 6—acute renal impairment; 7—febrile neutropenia; 8—respiratory failure; 9—pneumonia

статус, токсическая энцефалопатия, миоклонус) и способствует развитию колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Применение цефпирома не вызывает нейротоксический эффект, но в отличие от цефепима может быть причиной развития аллергических реакций (анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек), хотя и с небольшой частотой. Цефепим и цефпиром обладают нефротоксическим действием (более выражено у цефепима). Диарея чаще наблюдалась при применении цефепима, чем цефпирома.

Цефалоспорины IV поколения длительное время находятся в обращении на международном фармацевтическом рынке. Вероятно, это является причиной наличия в Vigibase информации только о тех НР, которые уже внесены в инструкции по медицинскому применению этих ЛП. При назначении цефалоспоринов V поколения (рис. 4), выпущенных в оборот относительно недавно, были отмечены НР, не указанные в инструкциях по медицинскому применению в разделе «Побочное действие». Так, при применении цефтаролина сообщалось о развитии генерализованного эксфолиативного дерматита (6 случаев), синдрома Стивенса—Джонсона (5 случаев), тубулоинтерстициального нефрита (5 случаев); при применении цефтозана — об остром почечном повреждении (13 случаев), почечной недостаточности (12 случаев), сепсисе (10 случаев),

пневмонии (10 случаев), дыхательной недостаточности (8 случаев). Среди других НР при применении цефтаролина отмечены аллергические реакции (DRESS-синдром, синдром Стивенса—Джонсона), нейтропения.

Отметим, что оба препарата V поколения характеризуются нефротоксическим действием: цефтаролин явился причиной развития тубулоинтерстициального нефрита, цефтозан — почечной недостаточности и острого нарушения функции почек. Также оба препарата способствовали развитию дыхательной недостаточности, а цефтозан — пневмонии и сепсиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

База данных НР Vigibase содержит значительный объем информации, анализ которой позволяет выявлять редкие НР и снижать риски развития НР. Большинство НР при применении цефалоспоринов являются дозозависимыми, поэтому особое внимание следует уделять нарушениям функций мочевыделительной системы, в частности почек, когда концентрации этих препаратов в крови могут повышаться. Кроме того, анализ данных спонтанных сообщений показал, что препарат IV поколения цефепим проявляет выраженный нейротоксический эффект, поэтому его следует назначать с учетом неврологического анамнеза пациента.

При анализе информации базы данных VigiBase были выявлены НР, не внесенные (на момент написания статьи) в инструкции по медицинскому применению цефтариолина и цефтолозана — препаратов цефалоспоринового ряда V поколения. Учитывая относительно короткий опыт применения этих препаратов, необходимо в дальнейшем провести оценку вероятности влияния на формирование приведенных данных неучтенных объективных и субъективных факторов, а также продолжить таргетированный мониторинг выявленных серьезных НР с оценкой их специфичности в зависимости от класса и поколения цефалоспоринов.

Репортование в национальные и международные БД о непредвиденных и серьезных НР при применении лекарственных препаратов, в т. ч. антибиотиков цефалоспоринового ряда, является важной задачей для специалистов практического здравоохранения. Применение данных, полученных в результате анализа спонтанных сообщений, позволяет прогнозировать риски возможного развития НР и предотвращать их возникновение на ранних этапах.

Вклад авторов. Е. Ю. Демченкова — концепция и дизайн работы, сбор, анализ, интерпретация и критический пересмотр содержания и результатов работы, ответственность за все аспекты работы; Г. И. Городецкая — сбор, анализ, интерпретация результатов, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных; И. А. Мазеркина — поиск и анализ источников литературы, концепция работы, анализ результатов, решение вопросов, связанных с достоверностью данных; М. В. Журавлева — надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А. С. Казаков — работа в VigiLyze с предоставлением данных VigiBase; М. В. Городецкий — сбор и анализ

данных литературы о системе VigiBase; Л. Ю. Бадриддинова — сбор и анализ данных литературы; С. Ю. Сереброва — критический пересмотр содержания, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи. **Authors' contributions.** Elena Yu. Demchenkova—elaboration of the concept and design of the study, collection, analysis, interpretation and review of the study results, overall responsibility for all aspects of the study; Galina I. Gorodetskaya—collection, analysis, interpretation of data, review of all aspects related to data reliability; Irina A. Mazerkina—literature search and review, elaboration of the concept of the study, analysis of the obtained results, review of all aspects related to data reliability; Marina V. Zhuravleva—review of all aspects related to coherence of all parts of the paper, approval of the final version of the paper for publication; Alexander S. Kazakov—mining VigiBase data using the VigiLyze tool; Matvey V. Gorodetskiy—collection and analysis of literature data on the VigiBase system; Lidya Yu. Badriddinova—collection and analysis of literature data; Svetlana Yu. Serebrova—revision of the paper contents, review of all aspects related to coherence of all parts of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project № 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400082-4).

Конфликт интересов. М. В. Журавлева является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Marina V. Zhuravleva is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузьмина АВ, Поливанов ВА, Асецкая ИЛ, Зырянов СК. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(2):146–56. [Kuzmina AV, Polivanov VA, Asetskaya IL, Zyryanov SK. Safety issues with the use of antimicrobials in current clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;17(2):146–56 (In Russ.)]
2. Николаева ТН, Романова СВ, Романов БК, Аляутдин РН. Анализ данных по безопасности клинических исследований в России в 2012–2016 гг. *Медицинская этика*. 2017;5(1):60–2. [Nikolaeva TN, Romanova SV, Romanov BK, Alyautdin RN. Analysis of safety data of clinical trials in Russia in 2012–2016. *Meditsinskaya etika = Medical Ethics*. 2017;5(1):60–2 (In Russ.)]
3. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова Да. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):72–8. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):72–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-03-8-14>
4. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 1975;1(3 Suppl):107–18. https://doi.org/10.1093/jac/1.suppl_3.107
5. Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Loriente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(3):295–304. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.3.295>
6. Яковлев СВ. Современное значение цефалоспоринов при лечении инфекций в стационаре. *РМЖ*. 2005;(10):720. [Yakovlev SV. The current significance of cephalosporins in the treatment of infections in a hospital. *RMZh = RMJ*. 2005;(10):720 (In Russ.)]
7. Демко ИВ. Лекарственная аллергия. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;(4):83–7. [Demko IV. Medication allergy. *Sibirskoe meditsinskoje obozrenie = Siberian Medical Review*. 2013;(4):83–7 (In Russ.)]
8. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, Fraser GL. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>
9. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1843–50. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>
10. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):131–42. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8367-x>

11. Uri JV, Parks DB. Disulfiram-like reaction to certain cephalosporins. *Ther Drug Monit*. 1983;5(2):219–24. <https://doi.org/10.1097/00007691-198306000-00013>
12. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):e02167-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02167-19>
13. Park GH, Kim S, Kim MS, Yu YM, Kim GH, Lee JS, Lee E. The association between cephalosporin and hypoprothrombinemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3937. <https://doi.org/10.3390/ijerph16203937>
14. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficile-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med*. 2001;161(4):525–33. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.4.525>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

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

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

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

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

Городецкий Матвей Витальевич. *Matvey V. Gorodetskiy*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2116-1025>

Бадриддинова Лидия Юнусовна, канд. мед. наук. *Lidiya Yu. Badriddinova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6031-9342>

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор. *Svetlana Yu. Serebrova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Статья поступила 02.02.2021

После доработки 02.03.2021

Принята к печати 01.03.2021

Article was received 2 February 2021

Revised 2 March 2021

Accepted for publication 1 March 2021

Изучение эффективности и безопасности препарата Хондроитин сульфат в доклинических исследованиях

***Е. В. Мазукина¹, Е. В. Шекунова¹, В. М. Косман², И. Н. Уракова², И. Г. Котельникова³, М. Ю. Фонарев³, Е. А. Ежова³, Е. В. Закалюкина³, М. Н. Макарова¹, В. Г. Макаров¹**

¹ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663,
Российская Федерация

² Закрытое акционерное общество «Санкт-Петербургский институт фармации»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663,
Российская Федерация

³ Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»,
Новохолмовская ул., д. 25, Москва, 109052, Российская Федерация

Резюме. Хондроитина сульфат применяют в комплексной терапии остеоартроза. Необходимо принимать во внимание, что структура и свойства полисахаридов в составе хондроитина сульфата, а также источник его получения значительно влияют на абсорбцию, биодоступность и, как следствие, эффективность и безопасность препаратов при пероральном приеме. **Цель работы:** сравнительное изучение токсических свойств, местнораздражающего действия, иммунотоксичности, основных фармакокинетических параметров, терапевтической эффективности нового воспроизведенного препарата Хондроитина сульфат (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) и препарата Структурм («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция). **Материалы и методы:** в экспериментах были использованы кролики породы Белый великан. При изучении токсических, иммунотоксических свойств и местнораздражающего действия самцам и самкам кроликов препараты вводили перорально в течение 28 сут ежедневно в дозе 168 мг/кг (около 6 высших терапевтических доз). Период отсроченного наблюдения — 14 сут. Для фармакокинетических исследований образцы крови отбирали на 1–2 сут эксперимента, клинический и биохимический анализы крови проводили на 28 и 43 сут. После эвтаназии животных осуществляли патоморфологические и гистологические исследования органов и тканей. Терапевтическую эффективность изучали на модели остеоартроза, вызванного перерезкой крестообразной связки у кроликов. Терапию препаратами в дозах 16,8, 33,6 и 67,2 мг/кг животные получали в течение 56 сут, начиная с 8 сут после индукции патологии. **Результаты:** препараты не оказали токсического влияния, местнораздражающего и иммунотоксического действия. Установлена NOAEL — 168 мг/кг. Продемонстрирована сопоставимость фармакокинетических профилей препаратов после однократного перорального введения. Максимальную концентрацию действующего вещества ($C_{max} = 79 \pm 6$ мкг/мл — Хондроитин сульфат; $C_{max} = 71 \pm 4$ мкг/мл — Структурм) в плазме крови наблюдали в интервале 3–4 ч после введения. Препараты в дозах 33,6 и 67,2 мг/кг привели к снижению выраженности структурных повреждений хряща. По результатам количественного определения сульфатированных глюказаминогликанов в протеогликанах хряща суставной поверхности животных с остеоартритом показано увеличение их содержания в группах, получавших максимальные дозы исследованных препаратов, по сравнению с другими группами. **Выводы:** полученные данные свидетельствуют о наличии у тестируемого препарата благоприятного профиля безопасности, а также наличии терапевтического (хондропротективного) действия, все оцениваемые в ходе исследований параметры препарата Хондроитин сульфат были сопоставимы с таковыми препарата Структурм.

Ключевые слова: хондроитина сульфат; Структурм; токсичность; иммунотоксичность; фармакокинетика; доклинические исследования; остеоартроз

Для цитирования: Мазукина ЕВ, Шекунова ЕВ, Косман ВМ, Уракова ИН, Котельникова ИГ, Фонарев МЮ, Ежова ЕА, Закалюкина ЕВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Изучение эффективности и безопасности препарата Хондроитин сульфат в доклинических исследованиях. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):43–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-43-57>

***Контактное лицо:** Мазукина Елизавета Владимировна; mazukina.ev@doctlinika.ru

Preclinical Study of the Efficacy and Safety of Chondroitin Sulfate

***Е. В. Mazukina¹, Е. В. Shekunova¹, В. М. Kosman¹, И. Н. Urakova¹, И. Г. Kotelnikova², М. Ю. Fonarev³, Е. А. Ezhova³, Е. В. Zakalyukina³, М. Н. Makarova¹, В. Г. Makarov¹**

¹ Research and Manufacturing Company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District, Leningrad Oblast 188663, Russian Federation

² St. Petersburg Institute of Pharmacy,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District, Leningrad Oblast 188663, Russian Federation

³ Moscow Endocrine Plant,
25 Novokhokhlovskaya St., Moscow 109052, Russian Federation

Abstract. Chondroitin sulfate is used for osteoarthritis combination therapy. It should be taken into account that the structure and properties of polysaccharides included in chondroitin sulfate, as well as the raw materials used for its production, have a significant effect on its absorption, bioavailability, and, as a consequence, on the safety and efficacy of orally administered products. **The aim** of the study was to assess toxic properties, local irritant effect, immunotoxicity, basic pharmacokinetic parameters, and therapeutic efficacy of the new Chondroitin sulfate product (produced by Federal State Unitary Enterprise “Moscow

Endocrine Plant”, Russia) as compared to Structum (produced by “Pierre Fabre Medicament Production”, France). **Materials and methods:** White Giant rabbits were used in the experiments. Toxicity, immunotoxicity and local irritation effects of the products were assessed following daily oral administration at the dose of 168 mg/kg (about 6 Maximum Recommended Therapeutic Doses) to male and female rabbits for 28 days. The follow-up period was 14 days. The pharmacokinetic study included blood sampling on days 1–2 of the experiment, complete blood count and blood chemistry tests were performed on days 28 and 43. After killing the animals, pathomorphological and histological examinations were performed on their organs and tissues. Therapeutic efficacy was studied in an osteoarthritis model made by cruciate ligament transaction in rabbits. The animals received therapy at doses of 16.8 mg/kg, 33.6 mg/kg, and 67.2 mg/kg for 56 days starting from day 8 after the pathology induction. **Results:** the medicines had no toxic, local irritant, or immunotoxic effect. The NOAEL was established at 168 mg/kg. The study demonstrated the comparability of the pharmacokinetic profiles of the studied products following single oral administration. The maximum concentration of the active ingredient ($C_{\max} = 79 \pm 6 \mu\text{g/mL}$ —Chondroitin sulfate; $C_{\max} = 71 \pm 4 \mu\text{g/mL}$ —Structum) in blood plasma was observed within 3–4 hours after administration. A decrease in the severity of cartilage structural damage was observed for the doses of 33.6 mg/kg and 67.2 mg/kg. The results of quantitative determination of sulfated glycosaminoglycans in the proteoglycans of the cartilage articular surface in the animals with osteoarthritis demonstrated an increase in the level of sulfated glycosaminoglycans in the groups treated with the maximum doses of the studied products, as compared to the other groups. **Conclusions:** the obtained data confirm that the test product has a favourable safety profile, and therapeutic (chondroprotective) effect. All the tested properties of Chondroitin sulfate were comparable to those of Structum.

Keywords: Chondroitin sulfate; Structum; toxicity; immunotoxicity; pharmacokinetics; preclinical studies; osteoarthritis

For citation: Mazukina EV, Shekunova EV, Kosman VM, Urakova IN, Kotelnikova IG, Fonarev MYu, Ezhova EA, Zakyukina EV, Makarova MN, Makarov VG. Preclinical study of the efficacy and safety of Chondroitin sulfate. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):43–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-43-57>

***Corresponding author:** Elizaveta V. Mazukina; mazukina.ev@doctlinika.ru

Хондроитина сульфат (ХС) — один из основных компонентов соединительной ткани, входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок. Молекула ХС представляет собой сульфатированный глюкозаминогликан (СГАГ), состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты [1]. ХС широко используют во всем мире в составе лекарственных препаратов и пищевых добавок, в том числе применяемых в комплексной терапии остеоартроза (OA) [2, 3].

OA — наиболее часто встречающееся заболевание суставов, клинические симптомы которого присутствуют более чем у 10–20% населения земного шара [4]. В России OA страдает до 10–12% населения, и распространенность данного заболевания продолжает расти [5]. Данную патологию рассматривают как гетерогенную группу заболеваний суставов, характеризующихся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости и образованием остеофитов [4]. Разрушение хряща связано с нарушением обмена веществ, в частности метаболизма протеогликанов и гликозаминогликанов, что значительно изменяет свойства хрящевой ткани, делая ее неустойчивой к нагрузкам [6].

Длительное время единственными лекарственными средствами для лечения OA оставались анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты. Однако большое количество развивающихся при их применении нежелательных реакций (НР) ограничивает применение препаратов данных групп. В настоящее время не существует препарата, предотвращающего развитие OA, но процесс нарастания

структурных изменений в суставах можно замедлить с помощью так называемых лекарственных препаратов замедленного действия (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA). Типичным представителем данной группы препаратов является ХС, который включен в рекомендации по ведению пациентов с OA¹ [5]. Следует отметить, что среди медленно действующих препаратов для лечения OA наибольшая доказательная база имеется именно для ХС и глюкозаминсульфата [4].

ХС является препаратом биологического происхождения. Основным способом его получения является экстракция из тканей различных видов сельскохозяйственных животных, также описан микробиологический способ получения с использованием непатогенного штамма *E. coli* [7]. Источником получения ХС являются ткани животных, что связано с потенциальными проблемами безопасности применения препарата, а именно с возможным присутствием инфекционных агентов (бактерии, вирусы) и возможным развитием аллергических реакций у пациентов. Кроме того, для ХС животного происхождения существует опасность получения плохо воспроизводимого конечного продукта с невоспроизводимой структурой и свойствами. Также возможно загрязнение препарата другими полисахаридами, нуклеиновыми кислотами и белками [7]. Так, при получении ХС из трахеи быков сырье представляет собой смесь молекул ХС различной массы и длины с вариациями в позиции сульфатных групп. Эти отличия могут обуславливать различный эффект ХС в зависимости от источника его получения и степени очистки от примесей [5].

¹ Остеоартроз. Клинические рекомендации Российской Федерации 2013–2017. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». <https://diseases.medelement.com/disease/остеоартроз-рекомендации-рф/150>

По мнению экспертов Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA), потребление ХС в качестве добавок к пищевому рациону является относительно безопасным. Однако отсутствуют конкретные данные о различиях в профиле безопасности препаратов ХС в зависимости от способа производства, сырья, состава, степени сульфатирования, а также о возможности экстраполяции результатов, полученных с использованием одного типа ХС, на другие продукты хондроитина². Все это обуславливает необходимость изучения эффективности и безопасности воспроизведенных препаратов ХС еще на этапе доклинических исследований.

Одним из первых зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ХС был препарат Структурм («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция). Терапевтический эффект Структурма в отношении ОА был подтвержден в ряде отечественных и зарубежных клинических исследований. Результаты клинических исследований, проведенных в России, показали, что курсовой прием Структурма в дозе 1000 мг/сут уменьшает боль и потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах, улучшает функциональное состояние суставов, повышает качество жизни большинства пациентов [4]. Актуальной задачей представляется разработка отечественных препаратов с аналогичным составом.

Цель работы — сравнительное изучение токсических свойств (с оценкой местнораздражающего действия), фармакокинетики и специфической фармакологической активности нового воспроизведенного препарата Хондроитин сульфат (ФГУП «Московский эндокринный завод») и препарата Структурм («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция).

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

- провести сравнительный анализ токсических свойств тестируемого препарата Хондроитин сульфат и препарата сравнения при многократном применении;
- выявить возможные органы-мишени токсического действия;
- установить возможность обратимости вызываемых повреждений;
- провести сравнительную оценку местнораздражающего действия;
- провести сравнительную оценку фармакокинетики (ФК) препаратов при однократном пероральном введении в одной дозе на кроликах;

- провести оценку специфической фармакологической активности тестируемого препарата и препарата сравнения на модели хронического ОА у кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. В экспериментах были использованы кролики породы Белый великан обоих полов (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»). Возраст животных к началу эксперимента составил 2,5–3,5 мес. Планируемые работы были рассмотрены на биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» и одобрены для проведения (протоколы БЭК № 1.78/17 (субхроническая токсичность) и № 2.78/17 (фармакологическая активность) от 27 декабря 2017 г.).

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218–14.

Стандартный корм животные получали *ad libitum*, за исключением лишения корма на 4 ч перед эвтаназией и взятием крови. Воду кролики получали без ограничений.

Исследуемые препараты. Тестируемый препарат — Хондроитин сульфат, капсулы 500 мг (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), серия 121/500-К-020817. Препарат сравнения — Структурм, капсулы 500 мг («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), серия G01946.

Субхроническая токсичность

Дизайн исследования был построен с учетом современных норм биоэтики и соблюдения основных принципов 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement: замещение, сокращение, совершенствование) с использованием минимального количества животных [8]. В ходе исследования кроме сравнительной оценки общетоксических свойств и местнораздражающего действия исследуемых препаратов было изучено влияние на иммунокомпетентные органы с целью выявления возможного иммунотоксического действия³, а также был осуществлен отбор образцов крови для изучения основных параметров ФК.

Способ введения и выбор доз. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Структурм, высшая терапевтическая доза (ВТД) для человека составляет 1 г/сут или 14,3 мг/кг при

² Risk assessment of chondroitin sulfate in food supplements. BfR; 2018. <https://mobil.bfr.bund.de/cm/349/risk-assessment-of-chondroitin-sulfate-in-food-supplements.pdf>

³ ГОСТ Р 58173-2018 Средства лекарственные для медицинского применения. Исследования иммунотоксичности лекарственных средств, предназначенных для человека.

средней массе тела человека 70 кг. При выборе доз для экспериментального исследования применяли подход с использованием межвидовых коэффициентов пересчета доз⁴.

При перерасчете на кролика ВТД составляет:

$$\frac{14,3 \text{ мг/кг} \times 39}{16,6} = 33,6 \text{ мг/кг}, \quad (1)$$

$$\frac{14,3 \text{ мг/кг} \times 39}{18,5} = 30,1 \text{ мг/кг}, \quad (2)$$

где 39 — коэффициент пересчета для человека массой 70 кг; 16,6 — коэффициент пересчета для кролика массой 3 кг; 18,5 — коэффициент пересчета для кролика массой 3,5 кг. Соответственно ВТД для кроликов массой 3,0–4,0 кг составляет не более 33,6 мг/кг.

Для оценки токсических свойств новых лекарственных препаратов и/или субстанций в эксперименте необходимо изучение препарата-кандидата на трех уровнях доз, минимальная из которых должна быть близка к терапевтической дозе, максимальная — вызывать токсические эффекты, третья доза должна быть промежуточной⁵. Тестируемый препарат ХС не является оригинальным. Лекарственные препараты, содержащие ХС в качестве действующего вещества, имеют длительный опыт клинического применения, более того, опыт клинического применения показывает, что препараты обладают благоприятным профилем безопасности, узким спектром НР, о развитии серьезных НР не сообщалось⁶. В проведенных ранее экспериментах на крысах при введении ХС в дозе 1000 мг/кг токсических эффектов выявлено не было (см. раздел «Обсуждение»). Поскольку целью данного исследования было сравнение эффектов воспроизведенного препарата ХС и препарата Структурм, который широко применяется в клинической практике, было сочтено приемлемым для достижения цели исследования ограничиться изучением влияния препарата в одной дозе. При введении использованной в эксперименте дозы было достигнуто превышение клинической экспозиции (по данным исследования ФК). Этот подход позволил снизить количество животных, задействованных в эксперименте, что соответствует современным представлениям биоэтики (правило 3Rs) [8].

Таким образом, для сравнительной оценки возможных общетоксических и иммунотоксических свойств при многократном введении была использована доза, приблизительно соответствующая

6 ВТД — 168 мг/кг (с учетом массы кроликов на начало эксперимента 3,9–4,3 кг). Препараты вводили перорально в виде суспензии в 1% растворе крахмала (концентрация составила 250 мг/мл). Объемы для введения были рассчитаны на основании последних данных массы тела животных, например, объем для введения на животное массой 3 кг — 2,0 мл.

Дизайн исследования. В исследование были включены три группы животных, по 12 самцов и 12 самок в каждой. Животные 1-й группы получали 1% раствор крахмала, 2-й группы — тестируемый препарат Хондроитин сульфат в дозе 168 мг/кг, 3-й группы — препарат сравнения Структурм в дозе 168 мг/кг.

Препараты вводили перорально, 1 раз/сут в течение 28 сут ежедневно. Период отсроченного наблюдения — 14 сут. На протяжении всего эксперимента осуществляли еженедельный осмотр животных, взвешивание.

На 28 и 43 сут эксперимента проводили клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Mythic 18 Vet (Orphée, Швейцария). Определяли количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, лейкоцитарную формулу.

Биохимические показатели крови определяли (28 и 43 сут) на биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems S. A. (Испания) и в соответствии с инструкциями производителя. Оцениваемые параметры в сыворотке крови: аминотрансферазы (аланинаминотрансфераза, Ед/л, и аспартатаминотрансфераза, Ед/л), креатинин, мкмоль/л, мочевина, ммоль/л, альбумин, г/л, щелочная фосфатаза, Ед/л, общий белок, г/л, триглицериды, ммоль/л, холестерин, ммоль/л, отношение альбумины/глобулины (расчетные значения), глобулин (расчетные значения), общий билирубин, мкмоль/л, глюкоза, ммоль/л.

Эвтаназию животных осуществляли посредством передозировки анестетика (Золетил® 50, внутривенно). Шесть животных из каждой группы были эвтаназированы на 29 сут эксперимента, оставшиеся — на 44 сут эксперимента.

Патоморфологическое исследование. После эвтаназии животные были тщательно обследованы на предмет внешних патологических признаков. Органы, извлеченные при некропсии, были взвешены.

⁴ Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005.

⁵ Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005.

Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М: Гриф и К; 2012.

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru>

Было проведено гистологическое исследование следующих органов: аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, мочевой пузырь, семенники (самцы), яичники (самки), подчелюстные лимфатические узлы, щитовидная железа, головной мозг.

Для оценки местнораздражающего действия препаратов при проведении процедуры некропсии были визуально оценены отклонения во внешнем виде органов желудочно-кишечного тракта, а также проведена гистологическая оценка тканей, непосредственно контактировавших с исследуемыми органами.

Для изучения возможного иммунотоксического действия у всех животных оценивали общее количество лейкоцитов в крови, лейкоформулу, уровень глобулинов, проводили патоморфологическое исследование лимфоидных органов (тимус, селезенка, подчелюстные лимфатические узлы), анализировали массовые коэффициенты органов (тимус, селезенка)⁷.

Фармакокинетическое исследование. Кровь забирали у 6 самцов и 6 самок из каждой группы на 1–2 сут эксперимента на следующих временных точках: до введения, через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после первого введения препаратов.

Определение содержания ХС в биологических образцах (плазме крови кроликов) выполнено спектрофотометрическим методом (на планшетном спектрофотометре xMark™ Microplate Spectrophotometer, Bio-Rad, США), основанном на развитии в окрашенном растворе метахроматической реакции сульфатированных глюкозамин-гликанов с красителем 1,9-диметилметиленовым синим (1,9-dimethylmethylene blue, DMMB)⁸ [9, 10]. Методика была предварительно валидирована в соответствии с рекомендациями⁹ в диапазоне концентраций 4,5–50 мкг/мл. Были определены селективность, нижний предел количественного определения (НПКО), калибровочный диапазон, точность и прецизионность методики. По всем валидационным характеристикам были получены удовлетворительные результаты, что свидетельствовало о возможности дальнейшего использования методики для изучения ФК препаратов на кроликах.

Фармакологическая активность

Индукция патологии. Эксперимент был проведен на кроликах самцах. Экспериментальный ОА моделировали перерезкой передней крестовидной связки коленного сустава кролика по методу, описанному M. Yoshioka и соавт. [11]. Как было показано ранее, данный подход позволяет оценивать эффективность препаратов для лечения ОА, в том числе хондропротекторов [12, 13]. Моделирование патологии проводили на предварительно наркотизированных животных (внутривенное введение препаратов Золетил® 50 в дозе 5 мг/кг и Ксиазин в дозе 1 мг/кг). Перерезали крестовидную связку, операционную рану послойно ушивали. После формирования патологии животным на протяжении 5 сут внутримышечно вводили Байтрил 2,5% в дозе 0,2 мл/кг с целью предотвращения развития инфекционных послеоперационных осложнений и Кеторол® (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 30 мг/мл) в дозе 1,0 мг/кг для обезболивания.

Дизайн исследования. В исследование были включены семь групп животных, по 5 самцов. Патология была сформирована у животных всех групп. 1 группа (контрольная) получала 1% раствор крахмала, группы 2–4 — тестируемый препарат Хондроитин сульфат в дозах 16,8, 33,6 и 67,2 мг/кг соответственно, группы 3–7 — препарат сравнения Структурм в дозах 16,8, 33,6 и 67,2 мг/кг соответственно.

Способ введения и выбор доз. Препарат Хондроитин сульфат и препарат сравнения Структурм вводилиperorально один раз в день на протяжении 56 сут, начиная с 8 сут после индукции патологии. Были использованы дозы 16,8 мг/кг (около 0,5 ВТД), 33,6 мг/кг (около 1 ВТД), 67,2 мг/кг (около 2 ВТД). Животные контрольной группы получали 1% раствор крахмала. Для введения готовили суспензии препаратов в 1% растворе крахмала. Объемы для введения были рассчитаны на основании данных массы тела животных, например объем для введения на животное массой 3 кг составил 2,0 мл.

Клинический осмотр. Проводили до индукции патологии и далее на протяжении всего эксперимента еженедельно. Тяжесть развития патологии оценивали в баллах (0 — нет изменений, 1 — слабо выраженный отек и/или покраснение, 2 — умеренно выраженный отек и/или покраснение,

⁷ ГОСТ Р 58173-2018 Средства лекарственные для медицинского применения. Исследования иммунотоксичности лекарственных средств, предназначенных для человека.

⁸ Хубиева АЮ. Фармакокинетическое исследование различных лекарственных форм хондроитина сульфата. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2007.

⁹ Guideline for industry. Q2A Text on validation of analytical procedures. ICH; 1995.

Guidance for industry. Q2B validation of analytical procedures: methodology. ICH; 1996.

Guidance for industry. Bioanalytical method validation. FDA; 2018.

Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009). EMEA; 2011.

3 — максимально выраженные изменения). Окружность сустава оценивали в динамике: нулевой уровень (в 1-й день исследования, до операции) и далее еженедельно на протяжении всего эксперимента. Измерение проводилось при помощи гибкой сантиметровой ленты. Эвтаназию осуществляли на 64 сут посредством передозировки анестетиком (Золетил® 50, внутривенно).

Гистологическое исследование. Для гистологического исследования у кроликов выделяли kostно-мышечные блоки в области дистальных эпифизов бедренной кости пораженной конечности. Образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч и декальцинировали в течение 14 дней, после чего подвергали стандартной гистологической обработке [14]. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводилось при помощи светооптического микроскопа.

Характер и выраженность изменений хрящевой ткани сустава оценивали полукаличественно (в баллах, от 0 до 3) по модифицированной шкале Mankin [15, 16], с анализом следующих показателей:

1) структура поверхности (1 балл — неровности, эрозии, 2 балла — трещины, 3 балла — расслоение);

2) клеточный состав (1 балл — незначительное снижение количества хондроцитов, 2 балла — значительное снижение количества хондроцитов, 3 балла — отсутствие клеток в большей части поля зрения);

3) окрашивание (1 балл — незначительное снижение окрашивания, 2 балла — значительное снижение окрашивания, 3 балла — отсутствие окрашивания);

4) пролиферация клеток (1 балл — изогенные группы хондроцитов (по 2–3 клетки в группе), 2 балла — изогенные группы хондроцитов (по 3–5 клеток в группе), 3 балла — очаги пролиферации (более 5 клеток в группе)).

Толщину хряща определяли на сагиттальных срезах медиальных и латеральных мышцелков бедренной кости от поверхности суставного хряща до остеохондрального соединения с захватом фронта минерализации гиалинового хряща.

Количественное определение уровня СГАГ в суставной поверхности гиалинового хряща. Развитие ОА сопровождается изменением соотношения составляющих компонентов хрящевой ткани — протеогликанов (ПГ). Протеогликаны хрящевой ткани состоят из ковалентно связанных между собой центральных нитей белка и цепей полисахаридов — СГАГ. На начальных стадиях ОА снижается общее содержание СГАГ [17].

В данном исследовании было изучено влияние препаратов ХС на содержание ПГ в хряще

суставной поверхности. Изучение компонентов ПГ возможно только после проведения ферментативного гидролиза. Ферментативный гидролиз проводили в условиях, позволяющих выделить ПГ глубоких слоев хряща, тесно связанных с коллагеном [18].

Выделение ПГ. Предварительно высушенные и взвешенные образцы хрящевой ткани сустава измельчали на измельчителе тканей Polytron® PT-MR 1600 E (Kinematica, Швейцария). Гидролиз измельченного материала проводили в течение 48 ч при температуре 65 °C в 0,1 М фосфатном буферном растворе с pH 7, содержащем 0,005 М этилендиаминететрауксусной кислоты, 0,005 М цистеина гидрохлорида с добавлением папайна из расчета 0,2 мг на 10 мг хряща. По окончании гидролиза к полученным прозрачным растворам добавляли трихлоруксусную кислоту до конечной концентрации 5% (массовая концентрация). Полученные растворы оставляли на ночь при температуре 4–8 °C, затем центрифугировали в течение 30 мин при 8000 об/мин для осаждения белков. Полученные супернатанты отделяли и подвергали химико-аналитическому исследованию.

Методика количественного определения СГАГ. Количество содержание СГАГ в ПГ, выделенных из хрящевой ткани суставной поверхности, определяли спектрофотометрическим методом по реакции с 1,9-диметил-метиленовым синим [19]. Содержание СГАГ рассчитывали в микрограммах на миллиграмм хряща.

Анализ данных. Полученные данные были проверены на соответствие закону нормального распределения. Проверка на соответствие закону нормального распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для данных, соответствующих нормальному распределению, были рассчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). В случаях несоответствия данных закону нормального распределения были рассчитаны медиана и квартильный размах ($Me(Q_1; Q_3)$). Межгрупповые различия анализировали параметрическими или непараметрическими методами в зависимости от типа распределения. Для оценки данных с признаками нормального распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением (*post hoc*) с использованием теста Тьюки (*post hoc Tukey's*). Для оценки данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, был применен критерий Краскела–Уоллиса. Различия были определены при уровне значимости $p = 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Параметры ФК (максимальная концентрация C_{max} , время достижения максимальной

концентрации T_{max} , площадь под кривой «концентрация–время» AUC , среднее время удержания MRT , период полувыведения $T_{1/2}$ и показатель скорости всасывания C_{max}/AUC_i рассчитаны внemодельным методом статистических моментов [20] с использованием приложения PKSolver для Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Токсические свойства

Средняя масса тела кроликов на начало эксперимента составляла 4000 ± 67 г (самцы) и 3936 ± 69 г (самки). На протяжении периода введения препаратов и контрольного вещества регистрировали физиологический прирост массы тела у самцов и самок кроликов всех групп. Влияние препаратов на динамику массы тела не установлено. По результатам клинических осмотров и наблюдений состояние животных, получавших исследуемые препараты, не отличалось от показателей животных контрольной группы.

По результатам клинического и биохимического анализов крови не было выявлено клинически значимого влияния препаратов на все исследуемые параметры. Отмеченные межгрупповые отличия не превышали границы внутрилабораторных физиологических норм, носили случайный характер, поэтому рассматривались как клинически незначимые.

На 29 и на 44 сут эксперимента при патологоанатомическом исследовании у всех животных в исследованных органах макроскопически видимых изменений не обнаружено. Гистологическое строение этих органов также соответствовало норме.

При анализе массовых коэффициентов органов кроликов было установлено, что исследуемые препараты не оказали влияния на оцениваемые показатели ни на 29, ни на 44 сут эксперимента.

Местнораздражающее действие. На 29 и на 44 сут эксперимента у всех животных в месте введения (желудок) и в кишечнике макроскопически видимых изменений не обнаружено. Гистологическое строение желудка, тонкой и толстой кишки соответствовало норме.

Иммунотоксические свойства. Отличий от контрольной группы по параметрам клинического и биохимического анализа крови, массовым коэффициентам тимуса и селезенки выявлено не было. Гистологическое строение лимфоидных органов (тимус, селезенка, околоушные лимфатические узлы) у всех животных соответствовало норме. По совокупности полученных данных был сделан

вывод об отсутствии иммунотоксического действия при курсовом введении препаратов в дозе 168 мг/кг.

Таким образом, полученные в ходе оценки общетоксических свойств препаратов ХС данные свидетельствуют об отсутствии НР при многократном применении препаратов в дозе, превышающей ВТД приблизительно в 6 раз.

Исследование фармакокинетики

Согласно данным литературы эндогенный уровень ХС может быть подвержен колебаниям¹⁰. Поэтому был выполнен анализ проб плазмы крови от животных контрольной группы, получавших 1% раствор крахмала. Установлено, что эндогенный уровень ХС в плазме крови кроликов составил 13,1–86,6 мкг/мл, т. е. имел существенные индивидуальные различия. Вместе с тем не было выявлено значительных колебаний уровня эндогенного ХС в течение периода наблюдения (24 ч) после однократного перорального введения 1% раствора крахмала, являющегося инертным носителем для введения готовых твердых лекарственных форм [21, 22]. Поэтому в дальнейшем определяли эндогенный уровень ХС индивидуально для каждого животного, а затем вычитали его из значений концентраций, полученных после введения препаратов¹¹ [23].

Фармакокинетическая кривая ХС в плазме крови после однократного введения препаратов в дозе 168 мг/кг имела схожую форму, характерную для лекарственных форм, применяемых перорально (рис. 1).

Максимальную концентрацию действующего вещества в плазме крови наблюдали в интервале 3–4 ч после введения препаратов. Далее концентрация ХС постепенно снижалась. Через 24 ч после введения препаратов в плазме крови было обнаружено 4,7–5,2% от максимальной концентрации ХС (табл. 1).

Таким образом, показано, что параметры ФК после однократного перорального введения кроликам препаратов Хондроитин сульфат и Структурм в дозе 168 мг/кг полностью сопоставимы.

Фармакологическая активность

Средняя масса кроликов на начало эксперимента составляла 3561 ± 66 г. Влияния препаратов на динамику массы тела не установлено.

Перерезка крестовидной связки привела к развитию отека и в некоторых случаях к покраснению околосуставных тканей, отек развивался уже в течение первых суток после индукции патологии. Эти признаки в той или иной степени сохранялись на протяжении всего эксперимента.

¹⁰ Хубиева АЮ. Фармакокинетическое исследование различных лекарственных форм хондроитина сульфата. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2007.

¹¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2013.

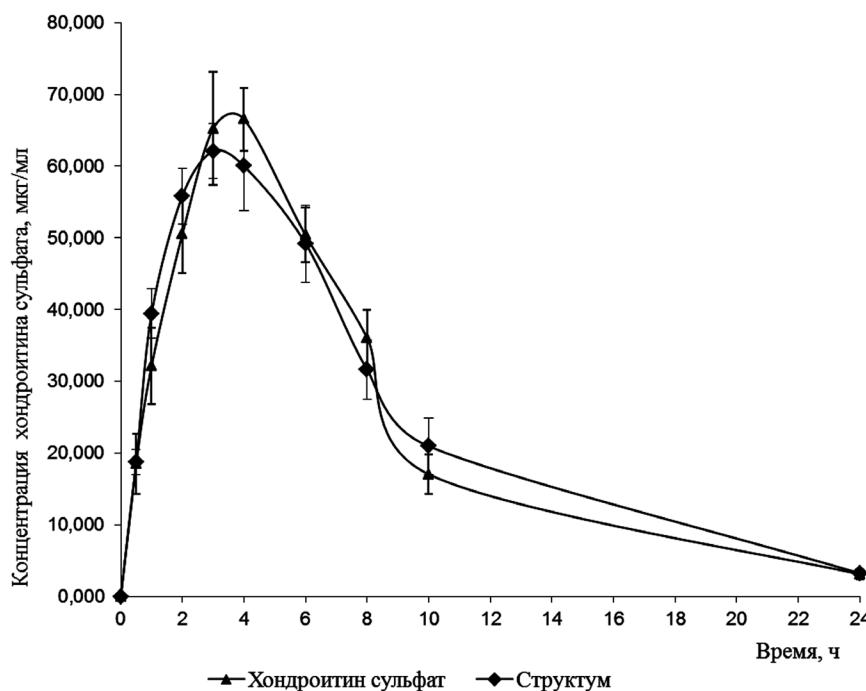


Рис. 1. Зависимость «концентрация–время» хондроитина сульфата в плазме крови после однократного перорального введения препаратов Хондроитин сульфат и Структум в дозе 168 мг/кг в линейных координатах (после вычитания эндогенного уровня для каждого животного, $n = 12$, среднее значение и стандартная ошибка среднего $M \pm m$)

Fig. 1. Plasma chondroitin sulfate concentration-time curve for single oral administration of Chondroitin sulfate and Structum at the dose of 168 mg/kg, plotted on linear coordinates (after subtracting the endogenous level for each animal, $n = 12$, $M \pm m$ – mean value and standard error of the mean)

Таблица 1. Показатели фармакокинетики хондроитина сульфата при однократном пероральном введении препаратов Хондроитин сульфат и Структум в дозе 168 мг/кг*

Table 1. Chondroitin sulfate pharmacokinetic parameters following single oral administration of Chondroitin sulfate and Structum at the dose of 168 mg/kg*

Препарат, который получали животные	C_{\max} , мкг/мл	T_{\max} , ч	AUC_{0-24} , мкг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, мкг·ч/мл	MRT , ч	$T_{1/2}$, ч	C_{\max}/AUC_{0-24}
Хондроитин сульфат	$78,5 \pm 5,83$	$3,4 \pm 0,29$	579 ± 40	604 ± 42	4584 ± 498	$7,4 \pm 0,51$	$4,6 \pm 0,43$
Структум	$71,0 \pm 3,80$	$3,1 \pm 0,26$	599 ± 56	625 ± 57	4869 ± 559	$7,7 \pm 0,43$	$4,8 \pm 0,46$

Примечание. C_{\max} — максимальная концентрация вещества в плазме; T_{\max} — время достижения максимальной концентрации действующего вещества в плазме; AUC — площадь под фармакокинетической кривой; MRT — среднее время удержания препарата в организме; $T_{1/2}$ — период полувыведения; C_{\max}/AUC — характеристика скорости всасывания.

*Каждый показатель представлен в виде ($M \pm m$) — среднее значение и стандартная ошибка среднего.

Note. C_{\max} — maximum plasma concentration; T_{\max} — time to maximum plasma concentration; AUC — area under the pharmacokinetic curve; MRT — mean residence time of the product in the body; $T_{1/2}$ — half-life; C_{\max}/AUC — characteristic of the absorption rate.

*Each parameter is given as ($M \pm m$) — mean value and standard error of the mean.

На 8 сут эксперимента (до начала введения препаратов) отличий между группами со сформированной патологией по данным клинического осмотра не отмечалось. Начиная с 21 сут наблюдалась тенденция к восстановлению сустава в группах, получающих исследуемые препараты в средней и максимальной дозах.

Окружность сустава до индукции патологии (1 сут) и до начала введения препаратов (8 сут) не различалась между группами. На 8 сут

эксперимента у животных всех групп окружность сустава увеличилась по сравнению с исходной (табл. 2). У животных контрольной группы, не получавших лечения, на протяжении всего эксперимента окружность сустава была значимо увеличена по сравнению с исходной. Аналогичная картина фиксировалась на фоне введения препаратов в минимальной исследованной дозе 16,8 мг/кг (около 0,5 ВТД). Напротив, у животных, получавших исследуемые препараты в дозах 33,6 мг/кг

Таблица 2. Динамика изменения окружности сустава ($n = 5$)
Table 2. Changes of articular circumference with time ($n = 5$)

Препарат, который получали животные	Доза, мг/кг	Окружность сустава ($M \pm m$), мм, на ... сутки исследования									
		1	8	14	21	28	35	42	49	56	63
Хондроитин сульфат	16,8	114 ± 2	140 ± 3 ^A	136 ± 4 ^A	126 ± 7	126 ± 2	126 ± 2	126 ± 2	128 ± 2 ^A	128 ± 2 ^A	128 ± 2 ^A
	33,6	118 ± 2	146 ± 5 ^A	142 ± 5 ^A	130 ± 3	130 ± 3	128 ± 2	124 ± 2	122 ± 2	122 ± 2	122 ± 2
	67,2	118 ± 2	144 ± 2 ^A	138 ± 4 ^A	124 ± 4	124 ± 2	124 ± 2	124 ± 2	124 ± 2	124 ± 2	124 ± 2
Структум	16,8	116 ± 2	144 ± 4 ^A	142 ± 4 ^A	138 ± 2 ^A	136 ± 2 ^A	132 ± 2 ^A				
	33,6	118 ± 2	144 ± 2 ^A	134 ± 4 ^A	130 ± 3	128 ± 2	126 ± 2	124 ± 2	124 ± 2	127 ± 2	128 ± 2
	67,2	116 ± 2	146 ± 2 ^A	142 ± 4 ^A	132 ± 2 ^A	128 ± 4	124 ± 2	124 ± 2	124 ± 2	124 ± 2	124 ± 2
Контрольная группа		112 ± 2	146 ± 5 ^A	144 ± 4 ^A	136 ± 2 ^A	132 ± 2 ^A	128 ± 2 ^A	128 ± 2 ^A	128 ± 2 ^A	132 ± 4 ^A	128 ± 2 ^A

Примечание. n — количество животных в каждой группе; $M \pm m$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего.

^AРазличия статистически значимы в сравнении с исходным уровнем (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

Note. n —number of animals in each group; $M \pm m$ —mean value and standard error of the mean.

^AStatistically significant difference as compared to the baseline (Tukey's test, $p < 0,05$).

(около 1 ВТД) и 67,2 мг/кг (около 2 ВТД), начиная с 21–28 сут эксперимента статистически значимых отличий от исходного уровня не обнаружили, что свидетельствовало о сопоставимом терапевтическом эффекте препаратов.

При патолого-анатомическом исследовании у животных с экспериментальным ОА были отмечены комплексные изменения суставного хряща, характерные для ОА. У кроликов контрольной группы были выявлены очаги дегенерации хряща в области мыщелков бедренной кости, трещины на поверхности суставного хряща, эрозии, истончение и потеря хряща вплоть до появления участков обнажения костной ткани (рис. 2). При гистологическом исследовании суставные хрящи кроликов контрольной группы характеризовались наличием глубоких эрозивных повреждений. Отмечены трещины и участки расслоения суставного хряща, достигавшие промежуточной и радиальной зон (рис. 3). Степень окрашивания хряща была снижена (табл. 3). Были выявлены дистрофические и некротические повреждения хондроцитов, потеря клеток, а также очаги пролиферации в сохранившихся участках тангенциальной зоны хряща. Морфометрическое исследование показало резкое снижение толщины суставного хряща кроликов контрольной группы по сравнению с животными, получавшими лечение (табл. 4).

У животных, получавших лечение, степень выраженности патологических изменений суставного хряща была ниже, чем у животных контрольной группы, не получавших лечение. Структурные повреждения хряща характеризовались в основном наличием неровностей и эрозивными повреждениями (рис. 4 и 5). Степень окрашивания хряща в основном соответствовала норме (табл. 3). Отмечали восстановление клеточности поверхности и промежуточной зон хряща, а также толщины суставного хряща в целом, что подтверждено данными морфометрии (табл. 4).

Характер и выраженность изменений хрящевой ткани сустава оценивали в баллах (от 0 до 3). Как видно из данных таблицы 3, отличий между группами, получавшими препараты в эквивалентных дозах, не выявлено.

Результаты морфометрического исследования также подтвердили терапевтическую эффективность препаратов. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил влияние фактора «группа» на толщину суставного хряща ($p < 0,01$). В группе, получавшей тестируемый препарат в максимальной дозе, толщина суставного хряща была выше, чем в группе, получавшей этот препарат в минимальной дозе, что свидетельствует о наличии дозозависимого терапевтического эффекта. Аналогичную тенденцию, не достигшую статистической значимости, наблюдали и на фоне терапии препаратом сравнения (табл. 4).

Таким образом, проведенное экспериментальное изучение фармакологической активности тестируемого препарата и препарата сравнения показало сопоставимость их терапевтических эффектов. Терапия препаратом Хондроитин сульфат в дозах 33,6 и 67,2 мг/кг привела к улучшению клинического состояния сустава с индуцированной патологией уже через 2–3 недели от начала лечения. Значимое клинического улучшения состояния суставов при применении препаратов в минимальной исследованной дозе не было выявлено. При гистологическом исследовании у животных, получавших тестируемый препарат и препарат сравнения, структурные повреждения хряща были менее выражены по сравнению с животными, не получавшими лечения. Наибольший терапевтический эффект, по данным обзорного гистологического исследования, препараты оказали при введении в максимальной дозе. Отмечалось восстановление клеточности поверхности и промежуточной зон хряща, а также толщины суставного хряща в целом, что подтверждено данными



Рис. 2. Суставная поверхность дистального отдела бедренной кости левой конечности кролика, не получавшего лечение

Fig. 2. Articular surface of the distal femur of the left limb of an untreated rabbit

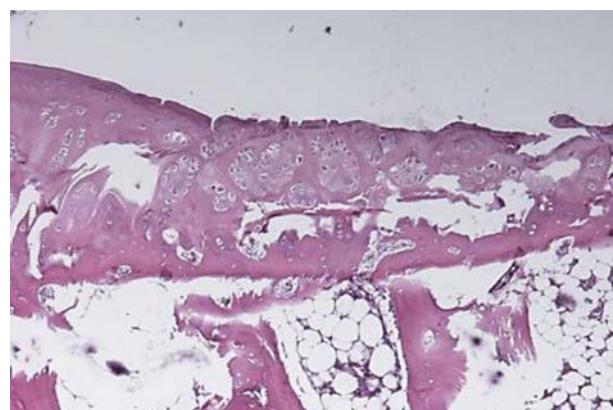


Рис. 3. Срез суставной поверхности дистального отдела бедренной кости левой конечности кролика, не получавшего лечение. Увеличение $\times 50$ (окрашивание гематоксилин-эозином)

Fig. 3. A section of the articular surface of the distal femur of the left limb of an untreated rabbit. Magnification 50× (hematoxylin-eosin staining)

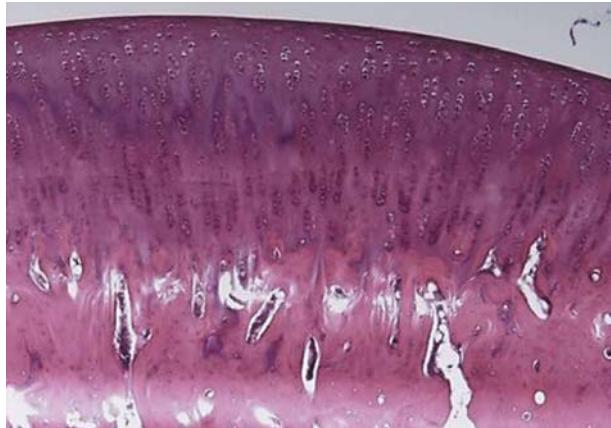


Рис. 4. Срез суставной поверхности дистального отдела бедренной кости левой конечности кролика, получавшего Хондроитин сульфат в дозе 67,2 мг/кг. Увеличение $\times 50$ (окрашивание гематоксилин-эозином)

Fig. 4. A section of the articular surface of the distal femur of the left limb of a rabbit which received Chondroitin sulfate at a dose of 67.2 mg/kg. Magnification 50× (hematoxylin-eosin staining)

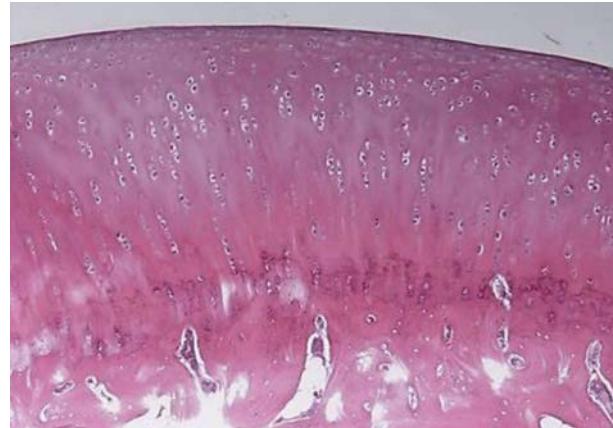


Рис. 5. Срез суставной поверхности дистального отдела бедренной кости левой конечности кролика, получавшего препарат сравнения Структум в дозе 67,2 мг/кг. Увеличение $\times 50$ (окрашивание гематоксилин-эозином)

Fig. 5. A section of the articular surface of the distal femur of the left limb of a rabbit which received the reference product Structum at a dose of 67.2 mg/kg. Magnification 50× (hematoxylin-eosin staining)

Таблица 3. Результаты оценки выраженности изменений хрящевой ткани сустава ($n = 5$)

Table 3. The results of assessment of the severity of changes in the articular cartilage ($n = 5$)

Препаратор, который получали животные	Доза, мг/кг	Патологические признаки изменений (Me (Q ₁ ; Q ₃)), баллы				
		структура поверхности	клеточный состав	снижение окрашивания	пролиферация клеток	сумма по всем патологическим признакам
Хондроитин сульфат	16,8	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;2,0)	5,0 (4,0;5,0)
	33,6	1,0 (1,0;2,0)	0,0 (0,0;1,0)	1,0 (0,0;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	4,0 (3,0;5,0)
	67,2	1,0 (0,0;2,0)	1,0 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0) ^А	1,0 (1,0;1,0)	3,0 (1,0;4,0) ^А
Структум	16,8	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (0,0;2,0)	1,0 (1,0;1,0)	2,0 (1,0;2,0)	6,0 (3,0;6,0)
	33,6	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;2,0)	4,0 (3,0;5,0)
	67,2	1,0 (0,0;2,0)	0,0 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;1,0)	1,0 (1,0;2,0)	2,0 (2,0;5,0)
Контрольная группа	2,0 (2,0;3,0)	2,0 (2,0;2,0)	2,0 (2,0;2,0)	3,0 (3,0;3,0)	9,0 (8,0;10,0)	

Примечание. n — количество животных в каждой группе; Me (Q₁; Q₃) — медиана и квартильный размах.

^АСтатистически значимое отличие от контрольной группы, сравнение средних рангов, $p < 0,05$.

Note. n —number of animals in each group; Me (Q₁; Q₃)—median, and interquartile range.

^АStatistically significant difference as compared to the control group, comparison of mean ranks, $p < 0,05$.

морфометрии: у животных в группах, получавших терапию, толщина хряща была выше по сравнению с животными контрольной группы. Более того, у животных в группе, получавшей тестируемый препарат в максимальной дозе, по данным морфометрии толщина суставного хряща была выше, чем в группе, получавшей этот препарат в минимальной дозе, что свидетельствует о наличии дозозависимого терапевтического эффекта.

Количественное определение СГАГ в протеогликанах хряща суставной поверхности

У животных в группах, получавших препараты в средней и максимальной дозах, было показано значимое увеличение содержания СГАГ относительно контрольной группы (ANOVA, $p < 0,05$) (табл. 5). При введении в минимальной дозе эффект препарата сравнения был статистически значим. В группе, получавшей тестируемый препарат, наблюдали аналогичную тенденцию.

Более того, в образцах хряща суставной поверхности у животных из групп, получавших тестируемый препарат и препарат сравнения в максимальной и средней дозах, содержание СГАГ было выше, чем в группах, получавших исследуемые препараты в минимальной дозе, что свидетельствовало

о наличии дозозависимого терапевтического эффекта.

Таким образом, установлено, что в образцах хряща суставной поверхности у животных контрольной группы, не получавших лечения, содержание ХС было минимальным. Наибольшее его содержание обнаружено в образцах групп, получавших тестируемый препарат и препарат сравнения в максимальной исследованной дозе. В результате проведенного исследования было выявлено статистически значимое увеличение содержания СГАГ у животных во всех группах, получавших препараты, по сравнению с животными контрольной группы. Наиболее выраженное увеличение (на 45–50% по сравнению с контрольной группой) наблюдали в группах, получавших препараты в средней (33,6 мг/кг) и максимальной (67,2 мг/кг) дозах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали сопоставимость параметров ФК, фармакологической активности и профиля безопасности воспроизведенного препарата Хондроитин сульфат и препарата Структурм.

Таблица 4. Результаты морфометрического исследования суставного хряща ($n = 5$)
Table 4. The results of morphometric analysis of articular cartilage ($n = 5$)

Показатель	Контрольная группа	Препарат, который получали животные					
		Хондроитин сульфат			Структурм		
		16,8 мг/кг	33,6 мг/кг	67,2 мг/кг	16,8 мг/кг	33,6 мг/кг	67,2 мг/кг
Толщина суставного хряща ($M \pm m$), мкг/мг	366 ± 16	$504 \pm 19^A, B$	532 ± 17^A	582 ± 17^A	518 ± 20^A	532 ± 9^A	563 ± 14^A

Примечание. n — количество животных в каждой группе; $M \pm m$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего.

^AРазличия статистически значимы в сравнении с контрольной группой (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

^BРазличия статистически значимы в сравнении с группой, получавшей тестируемый препарат в максимальной дозе (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

Note. n —number of animals in each group; $M \pm m$ —mean value and standard error of the mean.

^AStatistically significant difference as compared to the control group (Tukey's test, $p < 0.05$).

^BStatistically significant difference as compared to the group which received the test product at the maximum dose (Tukey's test, $p < 0.05$).

Таблица 5. Суммарное содержание сульфатированного глюказаминогликана (СГАГ) в суставной поверхности гиалинового хряща ($n = 5$)
Table 5. Total content of sulfated glycosaminoglycan (sGAG) in the articular surface of hyaline cartilage ($n = 5$)

Показатель	Контрольная группа	Препарат, который получали животные					
		Хондроитин сульфат			Структурм		
		16,8 мг/кг	33,6 мг/кг	67,2 мг/кг	16,8 мг/кг	33,6 мг/кг	67,2 мг/кг
Содержание СГАГ ($M \pm m$), мкг	$1,4 \pm 0,09$	$1,6 \pm 0,04^B$	$2,1 \pm 0,08^A$	$2,1 \pm 0,07^A$	$1,7 \pm 0,04^{A,B}$	$2,1 \pm 0,09^A$	$2,1 \pm 0,05^A$

Примечания. n — количество животных в каждой группе; $M \pm m$ — среднее значение и стандартная ошибка среднего.

^AРазличия статистически значимы в сравнении с контрольной группой (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

^BРазличия статистически значимы в сравнении с группами, получавшими исследуемые препараты в средней и максимальной дозах (критерий Тьюки, $p < 0,05$).

Note. n —number of animals in each group; $M \pm m$ —mean value and standard error of the mean.

^AStatistically significant difference as compared to the control group (Tukey's test, $p < 0.05$).

^BStatistically significant difference as compared to the groups which received the test product at the medium and maximum doses (Tukey's test, $p < 0.05$).

Оценка параметров ФК является необходимым этапом разработки препаратов биологического происхождения. Препараты ХС не являются исключением, поскольку структура и свойства полисахаридов в составе ХС, так же как и источник получения ХС, значительно влияют на их абсорбцию и биодоступность при пероральном приеме¹² [24, 25]. Основным результатом проведенного эксперимента является то, что установлена полная сопоставимость профилей ФК двух препаратов ХС (C_{\max} тестируемого препарата — 78,5 мкг/мл, препарата сравнения — 71,0 мкг/мл, T_{\max} — 3,4 ч для тестируемого препарата и 3,1 ч для препарата сравнения).

Полученные нами данные в целом сопоставимы с данными литературы. В экспериментах на кроликах после перорального введения капсул, содержащих 250 мг ХС, уровень C_{\max} , наблюдавшийся через 3 ч после введения, составил около 40–70 мкг/мл. В клинических условиях у здоровых добровольцев после приема 750 мг ХС максимальную концентрацию наблюдали через 2 ч на уровне около 24 мкг/мл. В обзоре, посвященном изучению ФК ХС на различных видах животных и при различных путях введения, отмечено, что C_{\max} после перорального приема достигается примерно через 2–4 ч после введения ХС [26]. Следует отметить, что сопоставление абсолютных значений параметров ФК, полученных разными авторами, затруднительно из-за различных биологических моделей, исследуемых препаратов, вводимых доз, вариабельности как эндогенного уровня ХС, так и аналитических подходов. По данным разных авторов эндогенный уровень ХС в плазме крови человека составляет от 1,5 до 20 мкг/мл [7, 23, 28–30], а у лошадей может достигать 60–80 мкг/г [9]. Но можно выявить определенные закономерности и заключить, что данные как по эндогенному уровню ХС в плазме крови (около 13–86 мкг/мл по нашим данным, 1,5–80 мкг/мл по данным литературы), так и по основным параметрам ФК согласуются с данными литературы (уровни C_{\max} по данным разных авторов варьировали в диапазоне 1–70 мкг/мл; T_{\max} — 2–24 ч¹³) [7, 24, 26, 27]. При сравнительном изучении параметров ФК на здоровых добровольцах C_{\max} после однократного приема 200 мг ХС неживотного (микробиологического) происхождения составила $1,83 \pm 1,66$ мкг/мл, C_{\max} после однократного приема 600 мг ХС животного происхождения составила $1,84 \pm 2,34$ мкг/мл [7].

Важно отметить, что в проведенном исследовании показано, что максимальные концентрации ХС в плазме крови кроликов после введения дозы 168 мг/кг многократно превышали концентрации, которые достигаются в плазме крови человека после приема терапевтических доз [24, 27]. Это доказывает, что достигнуто многократное превышение терапевтической экспозиции и, соответственно, результаты, полученные при изучении токсических свойств, являются валидными и имеют прогностическую ценность для анализа спектра возможных побочных эффектов в клинической практике.

Результаты оценки токсических свойств показали, что исследуемые препараты при многократном пероральном введении в течение 28 сут в дозе, которая по результатам исследования ФК многократно превышала терапевтическую, не оказали токсического действия на организм лабораторных животных. Исследуемые препараты не оказали местнораздражающего действия на слизистую оболочку желудка и кишечника. По данным проведенного исследования установлена доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (NOAEL), — 168 мг/кг.

Хотя объем данных литературы по экспериментальному изучению субхронической токсичности продуктов, содержащих ХС, не велик, по имеющимся данным можно заключить, что ХС не оказывает токсического действия. Ограниченный объем данных, возможно, обусловлен тем, что ХС длительное время применяется в качестве биологически активной добавки к пище и не во всех странах зарегистрирован как лекарственный препарат. При изучении безопасности гидролизованного куриного хряща, содержащего запатентованную комбинацию природного гидролизованного коллагена типа II (60%), ХС (20%) и гиалуроновой кислоты (10%), на крысах линии Sprague-Dawley максимальная изученная доза, эквивалентная 200 мг/кг ХС, не вызывала каких-либо НР¹⁴. В другом исследовании изучение токсических свойств ХС (микробиологического происхождения) проводили на 120 крысах линии Sprague-Dawley (60 самцов и 60 самок). Животным в течение 90 дней внутрижелудочно вводили препарат хондроитина сульфат натрия (Mythocondro®) в виде суспензии в воде в дозах 250, 500 и 1000 мг/кг, животным контрольной группы вводили дистиллированную воду. По результатам исследования была установлена NOAEL — 1000 мг/кг/сут [7].

¹² Volpi N. Different analyses measure chondroitin pharmacokinetics. May 01, 2006. Orthopedicstoday. <https://www.healio.com/orthopedics/arthritis/news/print/orthopedics-today/%7B08daeedf-4ff3-497c-8aae-0e3099491a2f%7D/different-analyses-measure-chondroitin-pharmacokinetics>

¹³ Хубиева АЮ. Фармакокинетическое исследование различных лекарственных форм хондроитина сульфата. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2007.

¹⁴ GRAS notification for chondroitin sodium sulfate. <https://www.fda.gov/media/100238/download>

В ходе проведенного исследования кроме сравнительной оценки общетоксических свойств и местнораздражающего действия было изучено влияние воспроизведенного препарата ХС и препарата сравнения Структум на иммунокомпетентные органы с целью выявления возможного иммунотоксического действия¹⁵. Полученные результаты позволили заключить, что при введении в дозе, соответствующей около 6 ВТД, в течение 28 сут препараты не оказали иммунотоксического действия.

Сравнительный анализ фармакологической активности воспроизведенного препарата ХС и препарата Структум на модели экспериментального ОА на кроликах показал, что терапия исследуемыми препаратами привела к улучшению клинического состояния сустава с индуцированной патологией, структурные повреждения хряща были менее выражены, отмечалось восстановление клеточности поверхностной и промежуточной зон хряща, а также толщины суставного хряща в целом. Содержание СГАГ у животных во всех группах, получавших препараты, увеличено по сравнению с животными контрольной группы. Следует заметить, что в зависимости от источника происхождения ХС характер влияния ХС на метаболические процессы в хрящевой ткани сустава может варьировать и, соответственно, может наблюдаться различный терапевтический эффект [31]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ХС, входящий в состав воспроизведенного препарата, обладает хондропротективной активностью, и эта активность сопоставима по выраженности с препаратом, положительно зарекомендовавшим себя в терапии ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование безопасности и фармакологической эффективности препарата Хондроитин сульфат (ФГУП «Московский эндокринный завод») в сравнении с зарегистрированным в Российской Федерации препаратом Структум («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция) позволило сделать следующие выводы.

1. При многократном пероральном введении в дозе 168 мг/кг (около 6 ВТД) кроликам тестируемый препарат и препарат сравнения не оказали токсического влияния и местнораздражающего действия, не было обнаружено признаков, свидетельствующих о наличии иммунотоксических реакций. По данным проведенного исследования установлена NOAEL — 168 мг/кг.

2. Сравнительная оценка параметров ФК тестируемого препарата и препарата сравнения

после однократного перорального введения в дозе 168 мг/кг (около 6 ВТД) продемонстрировала сопоставимость их профилей ФК. Фармакокинетическая кривая ХС в плазме крови после введения препаратов имела схожую форму, характерную для лекарственных форм, применяемых перорально. Максимальную концентрацию действующего вещества ($C_{\max} = 79 \pm 6$ мкг/мл — Хондроитин сульфат; $C_{\max} = 71 \pm 4$ мкг/мл — Структум) в плазме крови при введении препаратов в исследованной дозе наблюдали в интервале 3–4 часа после введения ($T_{\max} = 3,4 \pm 0,24$ ч — Хондроитин сульфат; $T_{\max} = 3,1 \pm 0,26$ ч — Структум).

3. По результатам оценки терапевтической эффективности препаратов на модели ОА у кроликов не было выявлено различий между тестируемым препаратом и препаратом сравнения по всем изученным параметрам и оба препарата показали эффективность в дозах, соответствующих терапевтическим. Терапия в дозах 33,6 и 67,2 мг/кг привела к улучшению клинического состояния сустава с индуцированной патологией, структурные повреждения хряща были менее выражены, толщина хряща была выше по сравнению с таковой у животных, не получавших лечения. Наибольший терапевтический эффект препараты оказали при введении в максимальной дозе.

4. По результатам количественного определения суммы СГАГ в ПГ хряща суставной поверхности показано увеличение их содержания у животных в группах, получавших максимальные дозы препаратов, по сравнению с другими группами. В группах, получавших тестируемый препарат и препарат сравнения в максимальной и средней дозах, содержание СГАГ было выше, чем в группах, получавших эти препараты в минимальной дозе, что свидетельствовало о наличии дозозависимого терапевтического эффекта.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у тестируемого препарата благоприятного профиля безопасности, а также о наличии терапевтического (хондропротективного) действия. Все оцениваемые в ходе исследований параметры препарата Хондроитин сульфат были сопоставимы с таковыми для препарата Структум. Учитывая положительный опыт применения препарата Структум в клинической практике в терапии ОА, данные, полученные относительно нового препарата ХС, позволяют прогнозировать его аналогичную эффективность и безопасность.

Вклад авторов. Е. В. Мазукина — координация планирования и выполнения исследовательской работы, сбор, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Е. В. Ше-

¹⁵ ICH S8. Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. EMA; 2006.

кунова — существенный вклад в концепцию работы, анализ данных литературы, нормативных документов, подготовка текста; **В. М. Косман** — проведение анализа фармакокинетических параметров; **И. Н. Уракова** — проведение анализа содержания СГАГ в хрящах; **И. Г. Котельникова** — анализ данных литературы и нормативных документов, написание и редактирование рукописи; **М. Ю. Фонарев** — идея, концепция и дизайн исследования; **Е. А. Ежова** — анализ данных литературы; **Е. В. Закалюкина** — сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование рукописи, работа с табличным материалом; **М. Н. Макарова** — критический пересмотр содержания статьи; **В. Г. Макаров** — критический пересмотр содержания статьи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. *Elizaveta V. Mazukina*—coordination of the planning and implementation of the study, collection, analysis, and interpretation of data, approval of the final version of the paper for publication; *Elena V. Shekunova*—participation in the elaboration of the study concept, review of scientific literature and regulations, writing of the text; *Vera M. Kosman*—analysis of the pharmacokinetic parameters; *Irina N. Urakova*—analysis of cartilage sGAG

content, *Irina G. Kotelnikova*—review of scientific literature and regulations, writing and editing of the text; *Mikhail Yu. Fonarev*—elaboration of the study idea, concept, and design; *Ekaterina A. Ezhova*—review of scientific literature; *Eugenia V. Zakalyukina*—collection and analysis of scientific literature, writing and editing of the text, preparation of the tables; *Marina N. Makarova*—revision of the paper; *Valery G. Makarov*—revision of the paper and 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. И. Г. Котельникова, М. Ю. Фонарев, Е. А. Ежова, Е. В. Закалюкина являются сотрудниками ФГУП «Московский эндокринный завод». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Irina G. Kotelnikova, Mikhail Yu. Fonarev, Ekaterina A. Ezhova, Eugenia V. Zakalyukina are employees of the Federal State Unitary Enterprise “Moscow Endocrine Plant”. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S. Structure and function of bone, joints, and connective tissue. In: Harris E, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
2. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000;283(11):1469–75. <https://doi.org/10.1001/jama.283.11.1469>
3. Volpi N, Maccari F. Quantitative and qualitative evaluation of chondroitin sulfate in dietary supplements. *Food Anal Methods*. 2008;1(3):195–204. <https://doi.org/10.1007/s12161-008-9020-9>
4. Чичасова НВ. Хондроитин сульфат (Структум): возможности в лечении остеоартроза и влияние на сопутствующие заболевания. *Трудный пациент*. 2011;9(10):43–50. [Chichasova NV. Chondroitin sulfate: possibilities to treat osteoarthritis and effect on concomitant diseases. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2011;9(10):43–50 (In Russ.)]
5. Анкин СГ, Алексеева ЛИ. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. *Современная ревматология*. 2012;6(3):78–82. [Anikin SG, Alekseeva LI. Chondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(3):78–82 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-753>
6. Родичкин ПВ, Шаламанов НС. Клиническая фармакология хондропротекторов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012;10(3):18–27. [Rodichkin PV, Shalamanov NS. Clinical pharmacology of cartilage protectors. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(3):18–27 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF10318-27>
7. Miraglia N, Bianchi D, Trentin A, Volpi N, Soni MG. Safety assessment of non-animal chondroitin sulfate sodium: subchronic study in rats, genotoxicity tests and human bioavailability. *Food Chem Toxicol*. 2016;93:89–101. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.04.013>
8. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen & Co; 1959.
9. Farndale RW, Buttle DJ, Barrett AJ. Improved quantitation and discrimination of sulphated glycosaminoglycans by use of dimethylmethylene blue. *Biochim Biophys Acta*. 1986;883(2):173–7. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(86\)90306-5](https://doi.org/10.1016/0304-4165(86)90306-5)
10. Welch CA, Potter GD, Gibbs PD, Eller EM. Plasma concentration of glucosamine and chondroitin sulphate in horses after an oral dose. *J Equine Vet Sci*. 2012;32(1):60–4. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2011.08.004>
11. Yoshioka M, Coutts RD, Amiel D, Hacker SA. Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(2):87–98. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80318-8](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80318-8)
12. Kovaleva MA, Гущин ЯА. Апробация модели хронического остеоартроза на кроликах. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(4):17–24. [Kovaleva M, Guschin Ya. Approval of model of chronic osteoarthritis on rabbits. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovanii = Laboratory Animals for Science*. 2019;(4):17–24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-03>
13. Tiraloche G, Girard C, Chouinard L, Sampalis J, Moquin L, Ioñescu M, Reiner A, et al. Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1118–28. <https://doi.org/10.1002/art.20951>
14. Гущин ЯА, Мужикян АА. Влияние фиксирующих жидкостей на микроскопическую структуру органов мелких лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(3):88–95. [Gushchin YaA, Muzhikyan AA. Effect of fixing liquids on microscopic structure of small laboratory animals. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(3):88–95 (In Russ.)]
15. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am*. 1971;53(3):523–37.
16. Шекунова ЕВ, Кащин ВА, Мужикян АА, Макарова МН, Макаров ВГ. Сравнительный анализ двух экспериментальных моделей хронического артрита у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(10):22–8. [Shekunova EV, Kashkin VA, Muzhikyan AA, Makarova MN, Makarov VG. Comparative study of two experimental models of chronic arthritis in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016;79(10):22–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-10-22-28>
17. Русова ТВ, Байтов ВС. Структура гликозаминогликанов суставного хряща у больных остеоартрозом: влияние топографии коленного сустава. *Бюллетень CO PAMN*. 2012;32(2):54–60. [Rusova TV, Baitov VS. The structure of ar-

- ticular cartilage glycosaminoglycans in osteoarthritis patients: influence of knee topography. *Byulleten' SO RAMN = The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;32(2):54–60 (In Russ.)]
18. Русова ТВ, Байтов ВС. Биохимические изменения протеогликанов суставного хряща при прогрессирующем остеоартрозе. *Бюллетень СО РАМН.* 2008;2(130):25–9. [Rusova TV, Baitov VS. Biochemical changes in proteoglycans of articulate cartilage in progressive osteoarthritis. *Byulleten' SO RAMN = The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2008;2(130):25–9 (In Russ.)]
19. Barbosa I, García S, Barbier-Chassefière V, Caruelle JP, Martelly I, Papy-García D. Improved and simple micro assay for sulfated glycosaminoglycans quantification in biological extracts and its use in skin and muscle tissue studies. *Glycobiology.* 2003;13(9):647–53. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwg082>
20. Пиотровский ВК. Метод статистических моментов и интегральные модельно независимые параметры фармакокинетики. *Фармакология и токсикология.* 1986;49(5):118–27. [Piotrovsky VK. The method of statistical moments and integral model-independent parameters of pharmacokinetics. *Farmakologiya i toksikologiya = Pharmacology and Toxicology.* 1986;49(5):118–27 (In Russ.)]
21. Косман ВМ, Пожарская ОН, Шиков АН, Гущина СВ, Макарова МН. Оценка стабильности суспензий лекарственных препаратов для введения лабораторным животным. *Международный вестник ветеринарии.* 2016;(1):71–81. [Kosman VM, Pozharitskaya ON, Shikov AN, Gushchina SV, Makarova MN. Evaluation of stability of solid drug suspensions for administration to laboratory animals. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2016;(1):71–81 (In Russ.)]
22. Гущина СВ, Косман ВМ, Макарова МН, Шиков АН. Оценка стабильности суспензий, приготовленных из готовых лекарственных форм для доклинических исследований. *Фармация.* 2017;66(3):27–32. [Gushchina SV, Kosman VM, Makarova MN, Shikov AN. Preclinical studies of the stability of suspensions prepared from ready-made drugs. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2017;66(3):27–32 (In Russ.)]
23. Еременко НН, Горячев ДВ, Ших ЕВ. Оценка фармакокинетики эндогенных соединений на примере препаратов кальция. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2017;7(2):104–10. [Eremenko NN, Goryachev DV, Shikh EV. Evaluation of endogenous compounds pharmacokinetics as illustrated by calcium. *Vedomosti*
- Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Product.* 2017;7(2):104–10 (In Russ.)]
24. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(10):768–77. <https://doi.org/10.1053/joca.2002.0824>
25. Du J, White N, Eddington ND. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate after oral and intravenous single dose administration in the horse. *Biopharm Drug Dispos.* 2004;25(3):109–16. <https://doi.org/10.1002/bdd.392>
26. Lamari FN, Theocharis AD, Asimakopoulou AP, Malavaki CJ, Karamanou NK. Metabolism and biochemical/physiological roles of chondroitin sulfates: analysis of endogenous and supplemental chondroitin sulfates in blood circulation. *Biomed Chromatogr.* 2006;20(6–7):539–50. <https://doi.org/10.1002/bmc.669>
27. Toffoletto O, Tavares A, Casarini DE, Redublo BM, Rideiro AB. Pharmacokinetic profile of glucosamine and chondroitin sulfate association in healthy male individuals. *Acta Ortop Bras.* 2005;13(5):235–7.
28. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(3):297–302. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.10.013>
29. Myers AL, Upadhyay VV, Khurana M, Eddington ND. Characterization of total plasma glycosaminoglycan levels in healthy volunteers following oral administration of a novel antithrombotic odiparcil with aspirin or enoxaparin. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(10):1158–70. <https://doi.org/10.1177/0091270008323751>
30. Zinelli A, Pisani S, Zinelli E, Lepedda AJ, Cherchi GM, Sotgia S, et al. A novel LIF-CE method for the separation of hyaluronan- and chondroitin sulfate-derived disaccharides: application to structural and quantitative analyses of human plasma low- and high-charged chondroitin sulfate isomers. *Electrophoresis.* 2007;28(14):2439–47. <https://doi.org/10.1002/elps.200600668>
31. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F, Duval N, Martel-Pelletier J. Variable effects of 3 different chondroitin sulfate compounds on human osteoarthritic cartilage/chondrocytes: relevance of purity and production process. *J Rheumatol.* 2010;37(3):656–64. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090696>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

- Мазукина Елизавета Владимировна.** *Elizaveta V. Mazukina.* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>
- Шекунова Елена Васильевна,** канд. биол. наук. *Elena V. Shekunova,* Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>
- Косман Вера Михайловна,** канд. фарм. наук. *Vera M. Kosman,* Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>
- Уракова Ирина Николаевна,** канд. хим. наук. *Irina N. Urakova,* Cand. Sci. (Chem.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0833-3371>
- Котельникова Ирина Геннадьевна,** канд. фарм. наук. *Irina G. Kotelnikova,* Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1584-8739>
- Фонарев Михаил Юрьевич,** канд. юр. наук. *Mikhail Yu. Fonarev,* Cand. Sci. (Leg.).
- Ежова Екатерина Александровна.** *Ekaterina A. Ezhova.*
- Закалюкина Евгения Викторовна.** *Eugenia V. Zakalyukina.*
- Макарова Марина Николаевна,** д-р мед. наук. *Marina N. Makarova,* Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>
- Макаров Валерий Геннадьевич,** д-р мед. наук, профессор. *Valery G. Makarov,* Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Статья поступила 27.01.2021
После доработки 16.02.2021
Принята к печати 01.03.2021

Article was received 27 January 2021
Revised 16 February 2021
Accepted for publication 1 March 2021

Владимир Константинович Лепахин (к 80-летию со дня рождения)

Vladimir Konstantinovich Lepakhin (on the 80th Anniversary)

11 февраля 2021 г. исполнилось 80 лет со дня рождения Владимира Константиновича Лепахина, известного фармаколога, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, академика Международной академии наук высшей школы, почетного члена Королевского колледжа врачей (Лондон).

В 1964 г. В. К. Лепахин окончил 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и там же с 1968 по 1972 г. работал ассистентом кафедры фармакологии.

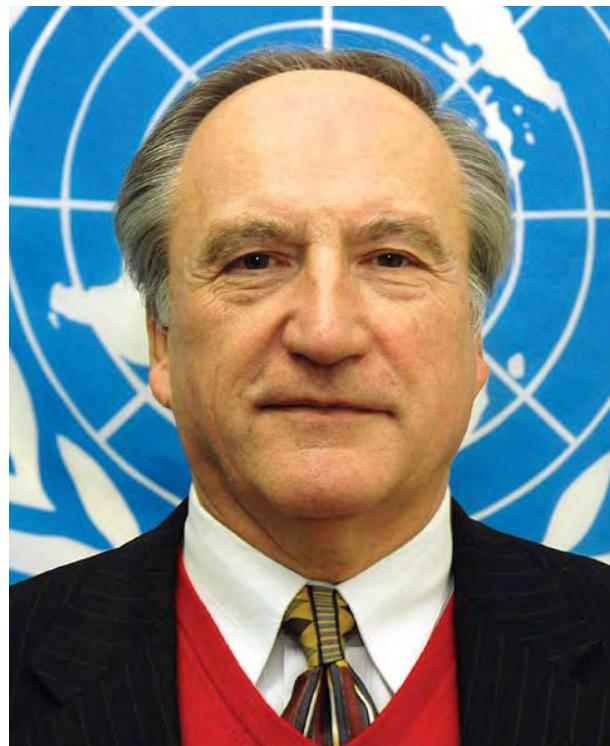
С 1972 г. работал в Фармакологическом комитете Минздрава СССР, последовательно занимая должности старшего научного сотрудника, заместителя председателя, а с 1983 по 1995 г. — председателя комитета.

В. К. Лепахин вместе с ведущими экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) принимал активное участие в разработке многих документов ВОЗ, ставших основополагающими для национальных и международных систем контроля качества и безопасности лекарственных средств во многих странах и регионах мира: Good Clinical Practice, Good Laboratory Practice, «Основные лекарственные средства», «Национальная политика в области лекарств», «Рациональное использование лекарственных средств» и др.

В 1980 г. В. К. Лепахин успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора наук по теме «Фармакокинетические исследования и экспертиза лекарственных средств». В этом же году Владимир Константинович организовал работу первого в нашей стране реферативного журнала «Клиническая фармакология» и стал его ответственным редактором.

С 1985 по 2016 г. Владимир Константинович руководил кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН. В 1989–1992 гг. работал в Минздраве СССР в должности заместителя министра — начальника Главного управления науки и медицинских технологий. В 1990 г. инициировал создание и возглавил Всесоюзный научный центр экспертизы лекарств (в 1992 г. переименован в Российский государственный центр экспертизы лекарств). Под руководством В. К. Лепахина проведены клинические исследования более ста новых фармакологических средств, в результате чего наиболее эффективные лекарственные препараты были разрешены к применению в России.

В 1997 г. В. К. Лепахин стал основоположником российской системы фармаконадзора, состоящей из федерального и региональных центров по изучению побочных действий лекарственных средств. Эта система получила высокую оценку ВОЗ, и Россия была официально принята в Программу



ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств.

С 1998 по 2006 г. В. К. Лепахин работал в штаб-квартире ВОЗ в качестве заместителя и специального советника Генерального директора ВОЗ и руководил кластером «Лекарственные средства и медицинские технологии», 2006–2007 гг. — специальный представитель Генерального директора ВОЗ в Российской Федерации.

С 2007–2010 гг. руководил Федеральным центром мониторинга безопасности лекарств, в 2010–2014 гг. возглавлял Центр экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В. К. Лепахин всегда придавал большое значение подготовке квалифицированных профессиональных кадров. Под его руководством подготовлено и защищено 6 докторских и 20 кандидатских диссертаций. Он является соавтором первых в нашей стране учебника по клинической фармакологии для студентов (1988), руководства по клинической фармакологии для врачей (1994), монографий на тему контроля безопасности лекарственных средств, а также соавтором более 200 научных статей в реферируемых научных журналах.

В 1994 г. по инициативе В. К. Лепахина началось издание бюллетеня «Безопасность лекарств» (с 2013 г. — научно-практический журнал «Безопасность и риск фармакотерапии»). На протяжении многих лет Владимир Константинович является его главным редактором.

Сердечно поздравляем Владимира Константиновича с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, долгих лет жизни и прекрасного настроения!



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

Подписной индекс издания:

- с любого номера в региональных агентствах подписки
«Урал-Пресс» (www.ural-press.ru) — 57940
- по объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940

