

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

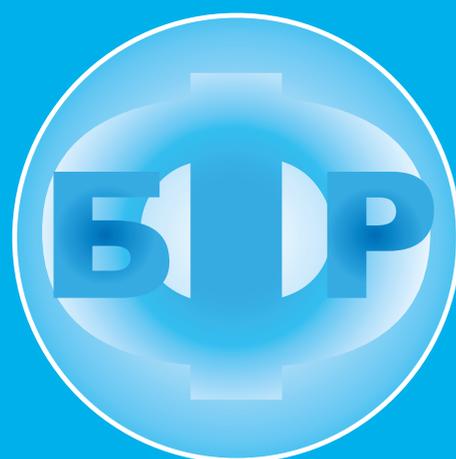
Том 9, № 2
Volume 9, No. 2
2021

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: Фармакология, клиническая фармакология, Внутренние болезни, Кардиология, Психиатрия, Педиатрия, Инфекционные болезни, Нервные болезни, Геронтология и гериатрия.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Аляутдин Ренад Николаевич, главный редактор, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Трапкова Алла Аркадьевна, заместитель главного редактора, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Романов Борис Константинович, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (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 Кенсариневич, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)
Иежица Игорь Николаевич, д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)
Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАЗУЗ «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)
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)
Калиничев Сергей Анатольевич, редактор, канд. фарм. наук, 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: Pharmacology, Clinical Pharmacology, Internal Diseases, Cardiology, Psychiatry, Pediatrics, Infectious Diseases, Nervous Diseases, Gerontology and Geriatrics.

EDITORIAL BOARD:

Renad N. Alyautdin, Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Alla A. Trapkova, Deputy Editor-in-Chief, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Boris K. Romanov, Deputy Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (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)
Igor N. Iezhitsa, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)
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)
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)
Sergey A. Kalinichev, Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов

М. С. Галенко, И. В. Гравель, Н. Ю. Вельц, Р. Н. Аляутдин

Поражение аорты при терапии фторхинолонами

Н. В. Изможерова, А. А. Попов, В. М. Бахтин, Е. В. Маркова

Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора

А. В. Матвеев, А. Е. Крашенинников, Е. А. Матвеева, Б. К. Романов

Женский пол 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 безопасности применения лекарственных препаратов у беременных женщин в Республике Крым

А. В. Матвеев, Е. А. Егорова, А. Е. Крашенинников, Е. И. Коняева

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация по мониторингу безопасности лекарственных средств

ХРОНИКА

Научно-практическая конференция «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (RegLek — ЕАЭС 2021)

CONTENTS

REVIEWS

61 Limits for the Content of Heavy Metals and Arsenic as a Means of Ensuring Safe Use of Herbal Medicinal Products

M. S. Galenko, I. V. Gravel, N. Yu. Velts, R. N. Alyautdin

69 Fluoroquinolone-Induced Aortic Injury

N. V. Izmozherova, A. A. Popov, V. M. Bakhtin, E. V. Markova

75 Differences between the European and Eurasian Good Pharmacovigilance Practices

A. V. Matveev, A. E. Krashennnikov, E. A. Matveeva, B. K. Romanov

85 Female Gender as a Risk Factor for 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

95 Study of Safety of Medicinal Products in Pregnant Women in Crimea

A. V. Matveev, E. A. Egorova, A. E. Krashennnikov, E. I. Konyaeva

RELEVANT INFORMATION

103 Drug Safety Monitoring Information

CHRONICLE

106 Applied Research Conference “Expert examination and registration of medicines in the EAEU” (RegLek — EAEU 2021)

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

Типография ООО «БЕАН»: 603003, Нижний Новгород,

ул. Баррикад, д. 1, корп. 5

Подписано в печать: 25.06.2021

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 Rossii—Т57940 and Ural-Press agency—57940.

Print run: 100 copies. Free price.

Publisher NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office BEAN: 1/5 Barricad St., Nizhny Novgorod 603003

Passed for printing: 25 June 2021

Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов

*М. С. Галенко^{1,2}, И. В. Гравель², Н. Ю. Вельц¹, Р. Н. Аляутдин^{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 имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая улица, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Лекарственные растительные препараты (ЛРП) широко используют в медицинской практике вследствие их доступности, удобства применения и относительно безопасного фармакологического воздействия. Однако лекарственные растения способны аккумулировать тяжелые металлы и мышьяк, которые при применении ЛРП могут попадать в организм человека и оказывать токсическое действие. Цель работы: систематизация и анализ требований отечественной и зарубежных фармакопей по нормированию содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРП. Содержание в ЛРП наиболее токсичных для организма элементов (свинец, кадмий, ртуть, хром и мышьяк) нормируется требованиями государственных и региональных фармакопей. Выявлено, что в фармакопеях Индии и Японии представлены только полуколичественные методы определения тяжелых металлов и мышьяка, а по требованиям фармакопей Российской Федерации и Китая допустимо использовать как количественные, так и полуколичественные методы. Показано, что нормы содержания тяжелых металлов и мышьяка одинаковы для лекарственного растительного сырья и ЛРП. Разработка единых подходов к анализу содержания тяжелых металлов и мышьяка, планомерный переход к использованию количественных методов анализа, а также разработка отдельных норм содержания токсичных элементов для ЛРП в различных лекарственных формах позволят реализовать принцип сквозной стандартизации, обеспечить достоверную оценку содержания тяжелых металлов и мышьяка и минимизировать риск их попадания в организм при применении препаратов на основе лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: лекарственные растительные препараты; тяжелые металлы; ртуть; свинец; кадмий; мышьяк; хром; токсичность; безопасность лекарственных средств; фармакопея

Для цитирования: Галенко МС, Гравель ИВ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):61–68. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68>

***Контактное лицо:** Галенко Марта Сергеевна; marta.galenko@mail.ru

Limits for the Content of Heavy Metals and Arsenic as a Means of Ensuring Safe Use of Herbal Medicinal Products

*M. S. Galenko^{1,2}, I. V. Gravel², N. Yu. Velts¹, R. N. Alyautdin^{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 (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Herbal medicinal products (HMPs) are widely used in medical practice due to their availability, ease of use, and relatively safe pharmacological profile. However, medicinal plants are capable of accumulating heavy metals and arsenic which can have toxic effect on the human body when found in HMPs. The aim of the study was to summarise and analyse requirements of the Russian and foreign pharmacopoeias for the limits of heavy metals and arsenic in HMPs. National and regional pharmacopoeias have limits for the content of the major toxic elements (lead, cadmium, mercury, chromium, and arsenic) in HMPs. The study showed that the Indian and Japanese pharmacopoeias include only semi-quantitative methods for determination of heavy metals and arsenic, while the Russian and Chinese pharmacopoeias allow for the use of both quantitative and semi-quantitative methods. It was demonstrated that the limits for heavy metals and arsenic are the same for herbal substances and HMPs. The development of consistent approaches to determination of heavy metals and arsenic content, a systematic transition to quantitative methods of analysis, and establishment of individual limits for toxic elements in different HMP dosage forms, will make it possible to achieve the so-called consistent harmonisation, ensure reliable assessment of the content of heavy metals and arsenic, and minimize the risk of their entering human body with HMPs.

Key words: herbal medicinal products; heavy metals; mercury; lead; cadmium; arsenic; chromium; toxicity; medicine safety; pharmacopoeia

For citation: Galenko MS, Gravel IV, Velts NYu, Alyautdin RN. Limits for the content of heavy metals and arsenic as a means of ensuring safe use of herbal medicinal products. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):61–68. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68>

***Corresponding author:** Marta S. Galenko; marta.galenko@mail.ru

Лекарственные растительные препараты (ЛРП) широко используются в медицинской практике для лечения и профилактики различных заболеваний. Их доля на отечественном фармацевтическом рынке составляет около 25%, а в некоторых странах достигает 50% от общего количества зарегистрированных препаратов. Это связано со сравнительно невысокой стоимостью ЛРП, эффективностью и относительной безопасностью их применения, особенно у пациентов старшей возрастной группы [1, 2]. ЛРП представлены широким ассортиментом лекарственных форм (фасованные в пакеты препараты для изготовления настоев и отваров, настойки, экстракты, сиропы, порошки, мази, линименты и др.), предназначенных как для внутреннего, так и наружного применения [3].

Побочное действие ЛРП чаще всего обусловлено индивидуальной непереносимостью отдельных компонентов. В литературе описаны случаи развития токсичных эффектов, связанных с содержанием в ЛРП отдельных групп биологически активных веществ (алкалоиды и др.). При совместном приеме с синтетическими препаратами некоторые ЛРП могут существенно изменять их метаболизм в организме, так как биологически активные соединения лекарственных растений являются индукторами/ингибиторами ферментов биотрансформации и влияют на систему цитохрома P450 [4].

Начатые в середине XX века исследования показали, что части лекарственных растений, используемые в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС), и препараты на его основе могут содержать различные экотоксиканты: пестициды, радионуклиды, тяжелые металлы (ТМ). Одними из наиболее опасных экотоксикантов являются ТМ. До проведения систематических исследований содержание ТМ в ЛРС не регламентировалось в отечественной и ряде зарубежных фармакопей, нормирование ТМ проводили только в пищевом сырье¹. По мере накопления данных для сырья и ЛРП (исследования С. А. Листова [5], Н. В. Петрова², И. В. Гравель³, А. В. Клемпера⁴ и др.) стали появляться законодательные документы, нормирующие содержание отдельных экотоксикантов. В настоящее время в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации в ЛРС и ЛРП нормируется содержание свинца, кадмия, ртути и мышьяка⁵. Современные исследования новых и традиционно

используемых видов ЛРС, как правило, включают раздел по оценке содержания ТМ и мышьяка. Однако исследования, касающиеся возможности и последствий их поступления в организм человека с ЛРП, немногочисленны [6–11].

Цель работы — систематизация и анализ требований отечественной и зарубежных фармакопей по нормированию содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственных растительных препаратах.

Тяжелыми металлами (ТМ) называют химические элементы, атомная масса которых >40 а. е. м., атомный номер >20, плотность >5 г/см³. В естественной среде они присутствуют в ограниченном количестве, но в результате антропогенного воздействия концентрируются в почве и воде. К приоритетным загрязнителям биосферы относят свинец, кадмий, ртуть и мышьяк [12, 13]. При попадании в живые организмы они образуют стабильные биотоксичные соединения с белками, нейтрализация и выведение которых из организма затруднены [13].

Механизмы токсичности ТМ в целом хорошо изучены. Ионы металлов входят в состав коферментов. Один из основных механизмов токсичности ТМ — конкуренция с необходимыми для организма металлами за участки связывания в белках. В частности, токсичность кадмия проявляется значительно на фоне недостатка цинка, а свинца — при дефиците кальция. Кроме того, многие белковые макромолекулы имеют свободные сульфгидрильные группы, способные взаимодействовать с ионами токсичных металлов, таких как кадмий, свинец, ртуть и др., что приводит к потере функции белка и развитию токсических эффектов [14, 15].

Известно несколько механизмов детоксикации ТМ и мышьяка в организме: образование нерастворимых комплексов в желудочно-кишечном тракте; транспортировка ТМ кровью в ткани, где может произойти иммобилизация ионов; биотрансформация в печени и почках в менее токсичную форму. Известно, что при попадании ТМ в организм человека увеличивается синтез металлопротеинов — низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина. Вследствие высокого сродства ТМ к сере сульфгидрильные группы таких белков прочно связывают ионы, защищая клетки от их токсического действия. Реакция

¹ СанПиН 2.3.2.1078-01 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов.

² Петров НВ. Разработка и совершенствование методик определения примесей тяжелых металлов в фармацевтической продукции и биообъектах: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 1991.

³ Гравель ИВ. Региональные проблемы экологической оценки лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов на примере Алтайского края: дис. ... д-ра фарм. наук. М.; 2005.

⁴ Клемпер АВ. Изучение содержания неорганических экотоксикантов в некоторых видах лекарственного растительного сырья Северо-Запада Российской Федерации: дис. ... канд. фарм. наук. СПб.; 2013.

⁵ ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

образования сульфидов лежит в основе полуколичественного определения ТМ в лекарственных препаратах⁶ [16].

Наиболее токсичными для организма человека являются такие ТМ, как ртуть, свинец, кадмий (по некоторым данным — и хром), а также металл мышьяк.

Ртуть (Hg) — это единственный ТМ, который при обычных условиях существует в жидком состоянии. В окружающую среду попадают в основном газообразная элементарная ртуть и ее летучие неорганические соединения, которые могут переноситься на значительные расстояния от источника выбросов [17, 18]. Опасность для человека представляют и органические соединения ртути, источником которых могут быть, например, водные организмы (рыба, водоросли) [19]. Связываясь с сульфгидрильными группами белков, ртуть блокирует их функции, нарушая работу отдельных органов и вызывая аллергические реакции. Органические соединения ртути, образуя комплексы с цистеином, способны проходить через гематоэнцефалический барьер и абсорбироваться на миелиновых оболочках нервных окончаний, что вызывает тремор конечностей и затруднение речи [20]. Кроме того, поражаются почки (преимущественно собирательные трубочки) с развитием протеинурии. Неорганическая ртуть при попадании в организм распределяется во всех органах и тканях. Наибольшие ее количества обнаруживаются в печени, наименьшие — в почках, отмечена тенденция к накоплению ртути в волосах [21].

Свинец (Pb) в самородном виде в природе встречается очень редко, в основном его соединения присутствуют в месторождениях совместно с цинком, серебром и медью. Острое отравление свинцом развивается в результате кратковременного интенсивного воздействия, хроническое — в результате продолжительного воздействия низких концентраций. Около 80% свинца, попавшего в организм, депонируется в костной ткани, оставшиеся 20% распределяются в остальных тканях, связываясь с сульфгидрильными группами белков и образуя токсические соединения [14, 17, 19].

Методы диагностики и лечения интоксикации свинцом (сатурнизма) зависят от уровня содержания элемента в крови. В соответствии с концентрацией и временем воздействия на организм человека различают несколько форм отравления. Носительство — это наличие свинца в организме без клинических проявлений при его содержании в крови менее 10 мкг/дл. Легкое отравление

характеризуется изменениями со стороны крови (ретикулоцитозом, базофильной зернистостью эритроцитов), порфиринурией, астеновегетативным синдромом при содержании свинца в крови более 10 мкг/дл и изменениями со стороны крови. Симптомами отравления средней тяжести являются малокровие, токсический гепатит, свинцовая колика, выраженный астеновегетативный синдром при содержании свинца в крови более 50 мкг/дл. Тяжелое отравление проявляется нарастающим малокровием, почечной коликой, энцефалопатией, параличами при уровне свинца в крови более 100 мкг/дл [22].

Лекарственные растения могут накапливать свинец из окружающей среды, поэтому рекомендовано производить заготовку ЛРС в экологически чистых районах вдали от дорог и промышленных предприятий⁷.

Кадмий (Cd) — токсичный ТМ, поражающий преимущественно нервную систему. Основным путем поступления этого элемента в организм человека является курение. Механизм интоксикации кадмием связывают в основном с общим количеством свободных ионов Cd^{2+} [23]. Кадмий проявляет высокую тропность к эндотелию сосудов и вызывает его функциональные изменения [24]. Как и другие ТМ, он может связываться с сульфгидрильными группами белков, что приводит к снижению антиоксидантной защиты организма и развитию оксидативного стресса. Наиболее чувствительным к поражению кадмием органом являются почки — именно в них в течение жизни происходит аккумуляция элемента. Содержание кадмия в ткани почек достигает 20 мг/кг к пожилому возрасту у некурящего и 40 мг/кг у взрослого курящего человека. Употребление пищевых продуктов с высоким содержанием кадмия в течение длительного времени приводит к тяжелым поражениям костно-мышечной системы (например, болезнь итай-итай) [25]. Кадмий провоцирует образование ДНК-белковых сшивок [26], оказывая мутагенный, тератогенный и канцерогенный эффекты. Отмечена тенденция к накоплению кадмия в льна посевного семенах, поэтому необходимо контролировать содержание этого ТМ как в ЛРС, так и в льняном масле⁸.

Мышьяк (As) широко распространен в природе: органические формы мышьяка содержатся преимущественно в живых организмах, неорганические формы — в сточных водах⁹. Органические соединения мышьяка попадают в организм человека при употреблении морепродуктов, мяса птицы, злаков

⁶ ОФС 1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

⁷ Правила сбора и сушки лекарственных растений: сборник инструкций. М.: Медицина; 1985.

⁸ 01/2010:1433 Linseed oil, virgin. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

⁹ Клемпер АВ. Изучение содержания неорганических экотоксикантов в некоторых видах лекарственного растительного сырья Северо-Запада Российской Федерации: дис. ... канд. фарм. наук. СПб.; 2013.

Таблица 1. Токсическое действие тяжелых металлов и мышьяка на организм человека [12, 16–18] и их допустимая суточная экспозиция¹¹

Table 1. Toxic effect of heavy metals and arsenic on the human body [12, 16–18] and Permitted Daily Exposure¹¹

Элемент	Антропогенные источники поступления в окружающую среду	Органы и системы, на которые оказывается токсичное действие	Допустимая суточная экспозиция (при массе тела 50 кг)
Hg	Цветная металлургия, измерительные приборы	Нервная, пищеварительная и иммунная системы, легкие, почки, кожа, глаза	15 мкг
Cd	Аккумуляторные установки	Бронхолегочная, сердечно-сосудистая системы, почки	5 мкг
Pb	Аккумуляторы, сплавы, топливо	Нервная система	10 мкг
Cr	Металлургическая промышленность	Нервная система, кожа и слизистые оболочки	Нет данных
As	Производство стекла, красителей, бумаги, деревообрабатывающая промышленность, стоматологическая практика	Пищеварительная, сердечно-сосудистая системы, глаза	15 мкг (неорганический)

(особенно риса), хлеба. Мышьяк, естественно, присутствующий в пищевых продуктах в органической форме, считается безопасным при уровне 5 мг/кг¹⁰. В окружающей среде элемент присутствует в неорганической форме преимущественно в виде арсената (As^{5+}) и арсенита (As^{3+}). В аэробных условиях преобладает As^{5+} , в анаэробных — As^{3+} , который легче проникает в организм и обладает большей токсичностью. Отравление неорганическими соединениями мышьяка может вызвать боли в желудочно-кишечном тракте, гемолиз эритроцитов, шок, лейкоцеланоз, кератоз, гиперкератоз и др. [18]. Из лекарственных растений накапливают мышьяк бурые водоросли, в частности ламинарии слоевища [27], а также мяты листья [28].

В последние годы особое внимание уделяется нежелательному воздействию на организм человека хрома [17–19].

Хром (Cr) в природе встречается в виде хромосодержащих минералов, таких как хромит. Чрезмерное загрязнение объектов биосферы хромом происходит за счет выбросов химических производств. В окружающей среде он существует в свободном виде, а также в виде Cr^{3+} и Cr^{6+} . Наиболее токсичным соединением является оксид хрома (VI), который обладает высоким окислительным потенциалом и способностью легко проникать через клеточные мембраны, канцерогенными и мутагенными свойствами. В организмах животных он вызывает гиперэкспрессию антиоксидантных ферментов (пероксидазы, каталазы,

глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы), что в дальнейшем приводит к серьезным отклонениям в работе организма (образование язв, псориаз, онкологические заболевания) [12, 16]. В лекарственных растениях хром накапливается преимущественно в тех видах, которые содержат эфирные масла, сапонины, сердечные гликозиды [29].

В таблице 1 представлены обобщенные данные по экотоксикантам, оказывающим воздействие на организм человека.

Лекарственные растения способны поглощать ТМ как из почвы, так и из пылевидных частиц, осевших на поверхности листьев в результате техногенных выбросов в атмосферу, поэтому возможно загрязнение подземных и надземных частей растений, используемых в качестве ЛРС. При повышенном содержании ТМ в почве они вместе с водой проникают в ткани растения, что приводит к накоплению этих элементов¹². Потенциально опасные для здоровья человека экотоксиканты, в том числе ТМ, могут переходить в готовые лекарственные формы при производстве ЛРП и попадать в организм [30, 31]. Нормы содержания ТМ и мышьяка в ЛРС и ЛРП приведены в фармакопеях разных стран — нормативных документах законодательного уровня, которые регламентируют методы анализа и показатели качества фармацевтического сырья и лекарственных препаратов и действуют на территории конкретного государства (табл. 2).

Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что нормы содержания ТМ и мышьяка

¹⁰ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Гл. II. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2011.

¹¹ 2232 Elemental Contaminants in Dietary Supplements. United States Pharmacopeia. USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

¹² Гравель ИВ, Шойхет ЯН, Яковлев ГП. Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.

Таблица 2. Пределы допустимого содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственных растительных препаратах в соответствии с требованиями отечественной и зарубежных фармакопей

Table 2. The limits for heavy metals and arsenic in herbal medicinal products, as given in the Russian and foreign pharmacopoeias

Нормативный документ	Фармакопейная статья/монография	Метод определения	Определяемые металлы	Предельно допустимое содержание
Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд.	Тяжелые металлы ¹³	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	Не более 0,01% В настойках не более 0,001%
	Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ¹⁴	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Pb, Cd, As, Hg	Pb — 6,0 мг/кг Cd — 1,0 мг/кг As — 0,5 мг/кг Hg — 0,1 мг/кг
European Pharmacopoeia, 10th ed.	Herbal drugs ¹⁵ ; Heavy metals in herbal drugs ¹⁶	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As	Pb — maximum 5 ppm Cd — maximum 1 ppm Hg — maximum 0,1 ppm
United States Pharmacopoeia, USP44–NF39	Articles of botanical origin ¹⁷ ; Elemental impurities procedures ¹⁸ ; Elemental contaminants in dietary supplements ¹⁹	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Pb, Cd, Hg, As	As (неорганический) — 2 мкг/г Cd — 0,5 мкг/г Pb — 5 мкг/г Hg (общая) — 1 мкг/г Метилртуть (как Hg) — 0,2 мкг/г
Japanese Pharmacopoeia, 17th ed.	Heavy metals limit test ²⁰	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	5–40 ppm
	Arsenic limit test ²¹	Метод образования окрашенных соединений (полуколичественный)	As	2–10 ppm
Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2010	Limit test for heavy metals ²²	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	5–40 ppm
	Determination of Lead (Pb), Cadmium (Cd), Arsenic (As), Mercury (Hg) and Copper (Cu) ²³	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Pb, Cd, Hg, Cu, As	Pb — 5 ppm Cd — 0,3 ppm Hg — 0,2 ppm Cu — 20 ppm As — 2 ppm
	Limit test for Arsenic ²⁴	Метод образования окрашенных соединений (полуколичественный)	As	2–10 ppm

¹³ ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

¹⁴ ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

¹⁵ 01/2005:1433 Herbal drugs. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

¹⁶ 01/2008:20427 Heavy metals in herbal drugs. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

¹⁷ 561 Articles of botanical origin. United States Pharmacopoeia. USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

¹⁸ 233 Elemental Impurities Procedures. United States Pharmacopoeia. USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

¹⁹ 2232 Elemental Contaminants in Dietary Supplements. United States Pharmacopoeia. USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

²⁰ 1.07 Heavy Metals Limit Test. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. Tokyo; 2016.

²¹ 1.11 Arsenic Limit Test. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. Tokyo; 2016.

²² IX E, Limit test for heavy metals. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

²³ IX B, Determination of Lead (Pb), Cadmium (Cd), Arsenic (As), Mercury (Hg) and Copper (Cu). Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

²⁴ IX E, Limit test for Arsenic. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

Продолжение табл. 2
Table 2 (continued)

Нормативный документ	Фармакопейная статья/монография	Метод определения	Определяемые металлы	Предельно допустимое содержание
Индийская фармакопея 7 издания	Limit test for heavy metals ²⁵	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	10–30 ppm
Фармакопея Евразийского экономического союза	Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ²⁶	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As	Pb — 6,0 мг/кг Cd — 1,0 мг/кг As — 0,5 мг/кг Hg — 0,1 мг/кг

в ЛРП являются общими как для препаратов, так и для сырья. По требованиям некоторых фармакопей определение содержания ТМ и мышьяка рекомендовано проводить полуколичественным методом, что не позволяет оценить содержание каждого из токсичных элементов по отдельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ данных литературы показал, что токсичные элементы накапливаются в лекарственных растениях в результате загрязнения окружающей среды. Нормирование качества ЛРП по содержанию ТМ и мышьяка является обязательным и регламентируется требованиями национальных и региональных фармакопей. Тем не менее в фармакопеях Индии и Японии присутствуют только полуколичественные методы определения ТМ и мышьяка, а по требованиям фармакопей Российской Федерации и Китая допустимо использование как полуколичественных, так и количественных методов. Возможности полуколичественных методов не всегда позволяют обеспечить достоверную оценку содержания ТМ и мышьяка в пределах ниже допустимого безопасного уровня их поступления в организм. В связи с этим необходима разработка единых подходов к анализу содержания ТМ и мышьяка в ЛРП с целью гармонизации требований фармакопей различных государств, а также разработка отдельных норм содержания этих веществ для ЛРП. При составлении частных фармакопейных статей на ЛРП целесообразно рекомендовать производителям для определения наиболее токсичных элементов использование атомно-абсорбционной спектроскопии как количественного метода анализа.

Исследования по изучению зависимости между содержанием токсичных элементов в сырье и в лекарственных препаратах на его основе, а также разработка норм содержания наиболее токсичных тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах продолжаются. Использование результатов этих исследований позволит не только

реализовать принцип сквозной стандартизации (от сырья к препарату), но и уменьшить риск избыточного поступления токсичных веществ в организм при применении ЛРП.

Вклад авторов. *М. С. Галенко* — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание и редактирование текста статьи, работа с табличными материалами, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *И. В. Гравель* — написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Н. Ю. Вельц* — сбор и систематизация данных научной литературы, участие в разработке дизайна исследования; *Р. Н. Аляутдин* — критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. *Marta S. Galenko*—collection, analysis, and systematisation of scientific literature data, writing and editing of the text, preparation of tables, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of the data; *Irina V. Gravel*—writing of the text, revision of the contents, approval of the final version of the paper for publication; *Natalia Yu. Velts*—collection and systematisation of scientific literature data, participation in the development of the study design; *Renad N. Alyautdin*—revision of the contents, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Р. Н. Аляутдин является главным редактором журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

²⁵ Limit test for heavy metals. Indian Pharmacopoeia. 7th ed. Ghaziabad; 2015.

²⁶ ОФС 2.1.4.21 Тяжелые металлы и мышьяк лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Фармакопея ЕАЭС. М.; 2021.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганопольский ВП, Ятманов АН, Шабанов ПД. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. [Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolsky VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>
- Bhardwaj S, Verma R, Gupta J. Challenges and future prospects of herbal medicine. *Int Res Med Health Sci*. 2018;1(1):12–5.
- Бойко НН, Бондарев АВ, Жилыкова ЕТ, Писарев ДИ, Новиков ОО. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):30–8. [Boiko NN, Bondarev AV, Zhilyakova ET, Pisarev DI, Novikov OO. Phytodrugs, analysis of Russian Federation pharmaceutical market. *Nauchnyy rezul'tat. Medicina i farmaciya = Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):30–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38>
- Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими средствами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):48–52. [Shikh EV, Bulaev VM, Demidova OA, Sokova EA. Interactions of bioactive substances in herbal medicinal products with other pharmacotherapeutics. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):48–52 (In Russ.)]
- Чуппин АВ, Листов СА, Филиппова НВ, Петров НВ. Влияние антропогенных факторов на лекарственное сырье: наукометрический анализ исследований. В кн.: *Экологические аспекты в фармации*. Тезисы докладов. М.; 1990. С. 81. [Chuppin AV, Listov SA, Filippova NV, Petrov NV. Influence of anthropogenic factors on medicinal raw materials: scientometric analysis of research. In: *Ecological aspects in pharmacy*. Theses. Moscow; 1990. P. 81 (In Russ.)]
- Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Швецова ЮН, Лутцева АИ. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):41–50. [Shchukin VM, Kuz'mina NE, Shvetsova YuN, Luttseva AI. Comparative analysis of heavy metal and arsenic content in various herbal dosage forms marketed in Russia. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):41–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50>
- Миронов АН, Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Корсун ЛВ, Мочикина ОА. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(2):52–6. [Mironov AN, Sakaeva IV, Sakanyan EI, Korsun LV, Mochikina OA. Current approaches to standardization of herbal substances. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(2):52–6 (In Russ.)]
- Акамова АВ, Немятых ОД, Наркевич ИА. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):276–80. [Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multiple view marketing analysis of the Russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2017;(4):276–80 (In Russ.)]
- Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res*. 2016;30(5):691–700. <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
- Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.: Практическая медицина; 2013. [Bulaev VM, Shikh EV, Sychev DA. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013 (In Russ.)]
- Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Малкина ЮК, Лякина МН, Постюк НА. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(1):35–9. [Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Malkina YuK, Lyakina MN, Postoyuk NA. Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(1):35–9 (In Russ.)]
- Filipiak-Szok A, Kurzawa M, Szlyk E. Determination of toxic metals by ICP-MS in Asiatic and European medicinal plants and dietary supplements. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:54–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.10.008>
- Rahman Z, Singh VP. Bioremediation of toxic heavy metals (THMs) contaminated sites: concepts, applications and challenges. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(22):27563–81. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08903-0>
- Черных НА, Баева ЮИ. Тяжелые металлы и здоровье человека. *Вестник РУДН*. 2004;(1):125–34. [Chernykh NA, Baeva YuI. Heavy metals and person health. *Vestnik RUDN = Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia*. 2004;(1):125–34 (In Russ.)]
- Levander OA, Cheng L, eds. *Micronutrient interactions: Vitamins, minerals, and hazardous elements*. New York: New York Academy of Sciences; 1980.
- Рыспекова НН, Нурмухамбетов АН, Балабекова МК, Аканов АА. Металлотионеины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов. *Вестник КазНМУ*. 2014;(1):298–303. [Ryspekova NN, Nurmuhambetov AN, Balabekova MK, Akanov AA. Metallothioneins and their role in adaptation to the action of damaging factors. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU*. 2014;(1):298–303 (In Russ.)]
- Pratuseh A, Kumar A, Hu Z. Adverse effect of heavy metals (As, Pb, Hg, and Cr) on health and their bioremediation strategies: a review. *Int Microbiol*. 2018;21(3):97–106. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0012-3>
- Kumar N, Kulsom M, Shukla V, Kumar D, Kumar PS, Tiwari J, Dwivedi N. Profiling of heavy metal and pesticide residues in medicinal plants. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(29):29505–10. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2993-z>
- Yang CM, Chien MY, Chao PC, Huang CM, Chen CH. Investigation of toxic heavy metals content and estimation of potential health risks in Chinese herbal medicine. *J Hazard Mater*. 2021;412:125142. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125142>
- Simmons-Willis TA, Koh, AS, Clarkson TW, Ballatori N. Transport of a neurotoxicant by molecular mimicry: the methylmercury-L-cysteine complex is a substrate for human L-type large neutral amino acid transporter (LAT) 1 and LAT2. *Biochem J*. 2002;367:239–46. <https://doi.org/10.1042/bj20020841>
- Шинетова ЛЕ, Бекеева СА. Современные представления о влиянии различных форм ртути на организм. *Вестник КазНМУ*. 2017;(1):370–4. [Shinetova LE, Bekeeva SA. Current understanding of the effects of various forms of mercury on the body. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU*. 2017;(1):370–4 (In Russ.)]
- Кошкина ВС, Котляр НН, Котельникова ЛВ, Долгушина НА. Клинико-токсикологическая характеристика свинца и его соединений. *Медицинские новости*. 2013;(1):20–5. [Koshkina VS, Kotlyar NN, Kotelnikova LV, Dolgushina NA. Clinical and toxicological properties of lead and its compounds. *Meditsinskie novosti = Medical News*. 2013;(1):20–5 (In Russ.)]
- Островская СС. Токсические эффекты кадмия. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;3(2):33–7. [Ostrovskaya SS. Toxic effects of cadmium. *Visnyk problem biologii i meditsini = Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2014;3(2):33–7 (In Russ.)]
- Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood*. 2008;111(11):5271–81. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-078204>

25. Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res.* 2006;99(7):692–705. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000243586.99701.cf>
26. Осипов АН, Сыпин ВД. Влияние ионов тяжелых металлов на ДНК-белковые сшивки в клетках головного мозга облученных мышей. В кн.: *II Съезд биофизиков России. Тезисы докладов.* Т. 3. М.; 1999. С. 827. [Osipov AN, Sypin VD. Effect of heavy metal ions on DNA-protein cross-links in brain cells of irradiated mice. In: *II Congress of Biophysicists of Russia. Theses.* Vol. 3. Moscow; 1999. P. 827 (In Russ.)]
27. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Ерина АА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов, алюминия и мышьяка в бурых водорослях различного происхождения. *Химико-фармацевтический журнал.* 2018;52(7):30–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-30-36> [Shchukin VM, Kuz'mina NE, Erina AA, Yashkir VA, Merkulov VA. Comparative analysis of the content of heavy metals, aluminium and arsenic in brown algae of various origins. *Pharm Chem J.* 2018;52(7):627–34] <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1872-8>
28. Шукин ВМ, Жигилей ЕС, Ерина АА, Швецова ЮН, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Валидация методики определения ртути, свинца, кадмия и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на его основе методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Химико-фармацевтический журнал.* 2020;54(9):57–64. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-57-64> [Shchukin VM, Zhigilev ES, Erina AA, Shvetsova YuN, Kuz'mina NE, Lutseva AI. Validation of an ICP-MS method for the determination of mercury, lead, cadmium, and arsenic in medicinal plants and related drug preparations. *Pharm Chem J.* 2020;54(9):968–76] <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02306-8>
29. Ловкова МЯ, Рабинович АМ, Пономарева СМ, Бузук ГН, Соколова СМ. *Почему растения лечат.* М.: Наука, 1990. [Lovkova MYa, Rabinovich AM, Ponomareva SM, Buzuk GN, Sokolova SM. *Why plants are treated.* Moscow: Nauka, 1990 (In Russ.)]
30. Sarma H, Deka S, Deka H, Saikia RR. Accumulation of heavy metals in selected medicinal plants. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2011;214:63–86. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0668-6_4
31. Пелихович ЮВ, Бегдай ИВ, Харин КВ, Цесарь ТА. Аккумуляция тяжелых металлов в лекарственных растениях и оценка рисков при их употреблении. *Наука. Инновации. Технологии.* 2020;4:171–83. [Pelikhovich YuV, Begday IV, Kharin KV, Tsesar TA. Heavy metal accumulation in medicinal plants and risk assessment. *Nauka. Innovatsii. Tekhnologii = Science. Innovations. Technologies.* 2020;4:171–83 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTORS

Галенко Марта Сергеевна. *Marta S. Galenko.* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор. *Irina V. Gravel,* Dr. Sci. (Pharm.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>

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

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

Статья поступила 12.04.2021

После доработки 25.05.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 12 April 2021

Revised 25 May 2021

Accepted for publication 21 June 2021

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Фармакопея Евразийского экономического союза (ЕАЭС)

1 марта 2021 г. введена в действие Фармакопея ЕАЭС. Этот нормативный документ стал основой единого подхода к оценке качества лекарственных средств для государств – членов Союза. Согласно перечню мировых фармакопей, который ведется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Фармакопея ЕАЭС является второй региональной фармакопеей в мире. Производителям лекарственных препаратов, ранее зарегистрированных на общем рынке Союза, предоставлен 5-летний срок – до 1 января 2026 г. – для приведения нормативных документов по качеству лекарственных средств в соответствие с Фармакопеей ЕАЭС.

В первую часть первого тома Фармакопеи ЕАЭС включено 157 гармонизированных общих фармакопейных статей, содержащих сведения о применении фармакопейного анализа и его методиках, методах биологических и микробиологических испытаний, реактивах, приборах и аппаратах для анализа качества как уже находящихся на фармацевтическом рынке, так и новых разрабатываемых лекарственных средств.

Фармакопейные статьи гармонизированы с ведущими фармакопеями мира, что позволит отечественным и зарубежным фармацевтическим производителям и контролирующим органам государств ЕАЭС применять единые подходы к оценке качества лекарственных препаратов и облегчит вывод фармацевтической продукции ЕАЭС на зарубежные рынки.

По материалам сайта Евразийской экономической комиссии от 12.08.2020.

<http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LSMI/Pages/pharmacopoeia.aspx>

Поражение аорты при терапии фторхинолонами

*Н. В. Изможерова, А. А. Попов, В. М. Бахтин, Е. В. Маркова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

Резюме. По данным клинических исследований, применение антибактериальных препаратов группы фторхинолонов ассоциировано с развитием таких редких, но серьезных нежелательных реакций, как поражение аорты. Цель работы: анализ данных научной литературы о риске поражения аорты при терапии фторхинолонами. В результате проведенного аналитического обзора установлено, что факторами риска поражения аорты при терапии фторхинолонами являются мужской пол, возраст старше 45 лет, фоновое заболевание аорты, а также курение и ассоциированный с ним атеросклероз. Спектр клинико-морфологических форм фторхинолон-ассоциированного поражения аорты включает дилатацию (развитие аневризмы), диссекцию (расслоение) и разрыв. Анализ данных о связи поражения аорты с применением наиболее часто назначаемых фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина) показал, что случаи аневризмы и диссекции развивались преимущественно на фоне использования левофлоксацина, а реже всего — цiproфлоксацина. Механизм повреждения аорты связан с активацией фторхинолонами матриксных металлопротеиназ, разрушающих эластические элементы стенки сосуда, а также со снижением экспрессии лизилоксидазы и нарушением образования коллагена. Способность фторхинолонов к комплексообразованию с ионами магния снижает доступность этого элемента для ферментных систем клетки, что приводит к задержке синтеза структурных белков внеклеточного матрикса, активации матриксных металлопротеиназ и кальцификации стенки сосуда. Для профилактики, раннего выявления и своевременной коррекции указанных нарушений необходимо повышение информированности врачей различных специальностей о возможности развития поражений аорты при применении антибиотиков группы фторхинолонов.

Ключевые слова: фторхинолоны; левофлоксацин; моксифлоксацин; цiproфлоксацин; нежелательные реакции; аневризма аорты; расслоение аорты; разрыв аорты; металлопротеиназы; дефицит магния

Для цитирования: Изможерова НВ, Попов АА, Бахтин ВМ, Маркова ЕВ. Поражение аорты при терапии фторхинолонами. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):69–74. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>

***Контактное лицо:** Надежда Владимировна Изможерова; nadezhda_izm@mail.ru

Fluoroquinolone-Induced Aortic Injury

*N. V. Izmozherova, A. A. Popov, V. M. Bakhtin, E. V. Markova

Ural State Medical University,
3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

Abstract. According to clinical studies, the use of fluoroquinolone antibacterial agents is associated with such rare, but serious adverse reactions as aortic injuries. The aim of the study was to analyse scientific literature data on the risk of aortic injury during fluoroquinolone treatment. The analytical review showed that the risk factors for fluoroquinolone-induced aortic injury are male gender, age over 45 years, underlying aortic disease, as well as smoking and associated atherosclerosis. Clinical and morphological forms of fluoroquinolone-associated aortic injuries include dilatation (aneurysm development), dissection, and rupture. The analysis of data on the association between aortic injuries and the use of most common fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin) showed that development of aneurysm and dissection was most often observed for levofloxacin, and least often for ciprofloxacin. The mechanism of aortic injury is due to fluoroquinolone-mediated activation of matrix metalloproteinases which damage elastic components of vascular walls, as well as reduction in lysyl oxidase expression and collagen synthesis. The ability of fluoroquinolones to form complexes with magnesium ions reduces the availability of magnesium to the cell enzyme systems, which delays synthesis of extracellular matrix structural proteins, leads to metalloproteinase activation and calcification of the vascular walls. Prevention, early detection, and timely management of the above-mentioned issues depend on the awareness of different medical specialists about the risks of aortic injury associated with the use of fluoroquinolone antibiotics.

Key words: fluoroquinolones; levofloxacin; moxifloxacin; ciprofloxacin; adverse drug reactions; aortic aneurysm; aortic dissection; aortic rupture; metalloproteinases; magnesium deficiency

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Bakhtin VM, Markova EV. Fluoroquinolone-induced aortic injury. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):69–74. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>

***Corresponding author:** Nadezhda V. Izmozherova; nadezhda_izm@mail.ru

Фторхинолоны (ФХ) — группа антимикробных препаратов класса ингибиторов ДНК-гиразы, которые характеризуются выраженным антибактериальным действием и используются во врачебной практике с начала 80-х годов XX века [1]. Длительная практика терапии с использованием

ФХ позволила детально изучить возможные токсические эффекты при их применении и спектр нежелательных реакций. Однако в последние 10 лет в научной литературе появились сообщения о развитии редких, но серьезных нежелательных реакций при применении ФХ, таких как

аневризма и диссекция (расслоение) аорты [2, 3]. Разрыв аневризмы аорты вызывает массивную кровопотерю и в 50–80% случаев приводит к летальному исходу [4]. Частота развития аневризмы и диссекции аорты на фоне терапии ФХ не превышает 0,3% [5–7], тем не менее риск их возникновения выше, чем при использовании других антибактериальных средств [8], что обуславливает необходимость детального изучения взаимосвязи между применением препаратов этой группы и развитием поражений аорты.

Цель работы — анализ данных научной литературы о риске поражения аорты при терапии фторхинолонами.

Поиск информации осуществлялся в базах данных PubMed®, Google Scholar, eLIBRARY.RU по ключевым словам: fluoroquinolones; ciprofloxacin; levofloxacin; moxifloxacin; aortic aneurysm; aortic dissection; aortic rupture; matrix metalloproteinases; collagen; magnesium; lysyl oxidase; фторхинолоны; цiproфлоксацин; левофлоксацин; моксифлоксацин; разрыв аорты; аневризма аорты; расслоение аорты; матриксные металлопротеиназы; магний; дефицит магния; коллаген.

Клинико-морфологические формы и факторы риска поражения аорты при терапии фторхинолонами

Формы поражения аорты при терапии ФХ включают ее дилатацию (развитие аневризмы), диссекцию (расслоение) и разрыв [5].

В большинстве рассмотренных научных публикаций представлен анализ ассоциации поражения аорты с применением наиболее часто назначаемых ФХ (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина) [9]. Отдельные исследования посвящены рискам развития нежелательных реакций при применении офлоксацина [10], гатифлоксацина [11], норфлоксацина [12], ломефлоксацина [13], тосуфлоксацина [14].

Основными немодифицируемыми факторами риска аневризмы и диссекции аорты считаются пожилой возраст [15, 16], мужской пол и семейный анамнез аортопатий [16]. По данным литературы количество случаев поражения аорты на фоне применения ФХ прямо пропорционально возрасту пациентов. Для пациентов 18–44 лет частота развития аневризмы и диссекции аорты при терапии ФХ минимальна, в период от 45 до 64 лет — увеличивается в 4 раза и достигает пика у пациентов в возрасте от 65 лет и старше [5]. Анализ результатов ретроспективного когортного исследования, проведенного в США [8], свидетельствует о том, что в группе повышенного риска развития аневризмы аорты находятся лица старше 35 лет: для пациентов в возрасте 18–34 года относительный риск составил 0,99 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,18),

35–49 лет — 1,18 (95% ДИ 1,09–1,28), 50–64 года — 1,24 (95% ДИ 1,19–1,28) при уровне статистической значимости $p = 0,04$. По данным популяционного продольного когортного исследования, проведенного в Канаде [12], общий относительный риск развития аневризмы аорты при терапии ФХ у пациентов старше 65 лет составил 2,72 (95% ДИ 2,53–2,93). Существенную роль в более частом развитии нежелательных реакций у лиц старшей возрастной группы играет полиморбидность [7, 17].

Риск поражения аорты возрастает с увеличением дозы и длительности применения ФХ [18]. Как правило, поражение аорты на фоне приема ФХ развивалось в течение 60–90 сут с начала терапии [2, 8, 9, 19]. Согласно данным С. С. Lee и соавт., терапия ФХ в течение 3–14 сут приводила к возрастанию риска развития аневризмы и диссекции аорты в 2,41 раза, а дольше 14 сут — в 2,83 раза [15]. В исследованиях на животных рост аневризм аорты у мышей подтверждался эхокардиографически уже спустя 48 ч от начала введения ФХ [20].

L. Meng и соавт. продемонстрировали [5], что мужчины подвержены повреждениям аорты при терапии ФХ в два раза чаще, чем женщины. Следует отметить, что диссекцию аорты, не ассоциированную с применением ФХ, также чаще наблюдали у пациентов мужского пола [21]. Результаты доклинических исследований подтвердили большую восприимчивость самцов животных, чем самок, к аортопатиям на фоне применения цiproфлоксацина [22].

Риск развития нежелательных реакций при применении ФХ, кроме того, зависит от уже имеющегося у пациента поражения аорты [2, 10, 12, 13, 15, 18, 23, 24]. Описан клинический случай разрыва аорты в результате пятидневной терапии левофлоксацином (750 мг/сут) у мужчины 80 лет с аортитом в анамнезе [23]. Сходные данные были получены при проведении доклинических исследований. Так, внутрижелудочное введение цiproфлоксацина (100 мг/кг/сут) способствовало разрыву и расслоению аорты либо увеличению размера аневризмы у мышей на модели спорадической аневризмы и расслоения аорты средней степени тяжести [22], а также у мышей с наследственной аневризмой аорты [20].

Аневризма аорты наиболее часто развивается на фоне атеросклеротического поражения [7, 9, 25–27], риски которого максимальны у пациентов пожилого и старческого возраста, курящих, пациентов с дислипидемией, генетической предрасположенностью, нарушениями липидного обмена и сердечно-сосудистыми катастрофами в семейном анамнезе [7, 21, 25, 28]. Риск развития аневризмы брюшной аорты значительно выше у курящих пациентов, чем у некурящих [29]. Все указанные факторы могут повышать вероятность возникновения поражения аорты при терапии ФХ за счет формирования

распространенного атеросклеротического процесса, что объясняет необходимость проведения своевременной кардиоваскулярной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития.

В исследовании [5] представлен анализ сообщений, поступивших в базу данных Системы контроля неблагоприятных явлений Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) с 01.01.2004 по 31.12.2016 о серьезных нежелательных явлениях при применении наиболее часто используемых ФХ (левофлоксацина, моксифлоксацина и ципрофлоксацина). За этот период в базу данных FAERS поступило 2713 сообщений о случаях аневризмы и 1008 — о случаях расслоения аорты (всего 3721 события). Результаты анализа свидетельствуют о том, что применение левофлоксацина наиболее часто было ассоциировано с поражением аорты как по типу аневризмы, так и по типу расслоения. Несколько меньшие риски были характерны для терапии моксифлоксацином и ципрофлоксацином. При этом пероральное применение левофлоксацина и ципрофлоксацина сопровождалось развитием значимо большего количества нежелательных явлений по сравнению с внутривенным введением, но для моксифлоксацина такой зависимости обнаружено не было (табл. 1).

Результаты анализа спонтанных сообщений, поступивших в международную базу данных Всемирной организации здравоохранения VigiBase в период с 1972 по 2017 г. [6], показали, что среди 172 588 зарегистрированных случаев терапии ФХ частота развития аневризмы или диссекции аорты составила в случае применения левофлоксацина 0,11% (67 случаев из 63 999 назначений), моксифлоксацина — 0,06%

(10 случаев из 16 697 назначений), ципрофлоксацина — 0,03% (18 случаев из 57 556 назначений), что согласуется с данными, представленными в источнике [5].

По данным FAERS, летальные случаи, обусловленные разрывом аорты, наиболее часто были ассоциированы с терапией левофлоксацином (28 случаев, 0,75%), реже — при терапии моксифлоксацином (8 случаев, 0,21%) и ципрофлоксацином (9 случаев, 0,24%) [5].

Молекулярные механизмы повреждающего влияния фторхинолонов на ткани аорты

Основным механизмом развития ортопатий при терапии ФХ считают увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) за счет снижения активности их эндогенных тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2), которое ведет к нарушению компенсаторного отложения коллагена I типа и деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) [2, 9, 12, 13, 15, 18, 23, 24, 30, 31]. Известно 25 типов ММП, они представляют собой семейство металл-зависимых эндопептидаз, находящихся внутри ВКМ, окружающего кровеносные сосуды [32]. Миофибробласты аорты координируют ремоделирование ВКМ путем секреции ММП, TIMP-1 и TIMP-2 в равновесии с компенсаторным отложением коллагена, при нарушении которого утрачивается целостность ВКМ, что приводит к прогрессирующему расслоению или разрыву аорты [18, 22, 23, 32, 33].

В развитии ФХ-ассоциированных ортопатий наиболее значимую роль играют ММП типов 1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [32, 34–36]. ММП-1 и ММП-13 представляют собой коллагеназы, которые расщепляют фибриллярный коллаген I, II и III типов. ММП-2 и ММП-9 — это желатиназы, также расщепляют коллаген нескольких типов.

Таблица 1. Отношение шансов развития поражения аорты при терапии некоторыми фторхинолонами (по данным L. Meng и соавт. [5])

Table 1. Odds ratio for aortic injury associated with the use of some fluoroquinolones (according to L. Meng et al. [5])

Лекарственное средство	Отношение шансов (95% доверительный интервал)					
	аневризма аорты			диссекция аорты		
	вне зависимости от способа применения	при пероральном применении	при внутривенном применении	вне зависимости от способа применения	при пероральном применении	при внутривенном применении
Левофлоксацин	5,03 (3,97–6,38)*	6,42 (4,92–8,36)*	4,79 (2,78–8,27)*	3,26 (2,02–5,26)*	3,35 (1,85–6,08)*	0,99 (0,14–7,02)
Моксифлоксацин	4,18 (2,86–6,11)*	5,50 (3,54–8,55)*	5,52 (2,07–14,73)*	1,66 (0,62–4,42)	0,73 (0,10–5,22)	Нет данных
Ципрофлоксацин	2,31 (1,62–3,29)*	3,58 (2,43–5,26)*	1,75 (0,73–4,20)	1,40 (0,66–2,94)	1,47 (0,55–3,93)	2,82 (0,91–8,77)

*Достигнут уровень статистической значимости $p < 0,05$.

*Statistical significance at $p < 0,05$.

ММП-3 (стромелизин-1) ответственна за деградацию коллагена II типа. ММП-12 — металлоэстераза, которая расщепляет белки ВКМ, такие как желатин, фибронектин, а также активирует ММП-2 и ММП-3 [34, 35]. В исследовании М. Amin и соавт. ММП-12 была идентифицирована как потенциальный биомаркер развития острой диссекции аорты [32]. ММП-14 — желатиназа, мембранный фермент, функция которого заключается в активации про-ММП-2 и расщеплении коллагена [36].

Активность ММП по-разному изменяется под действием ФХ. Например, степень стимуляции экспрессии ММП-2 препаратами группы ФХ ослабляется в ряду: ципрофлоксацин > спарфлоксацин > моксифлоксацин > ломефлоксацин = гатифлоксацин > норфлоксацин. Аналогичный ряд для ММП-9: ципрофлоксацин > норфлоксацин > гатифлоксацин > ломефлоксацин > моксифлоксацин > спарфлоксацин [7].

Механизмы ФХ-ассоциированного поражения грудной и брюшной аорты несколько различаются. Показано, что в развитии аневризмы грудной аорты при терапии ФХ основную роль играют ММП типов 2, 3, 9, а брюшной — ММП типов 1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [34, 36]. Наиболее подвержены воздействию ФХ восходящая часть и дуга грудного отдела аорты [22].

Применение ФХ ведет к снижению экспрессии лизилоксидазы, которая обеспечивает сборку и стабилизацию коллагеновых и эластических волокон в ВКМ путем окисления остатков лизина с образованием ковалентных поперечных связей [22, 23, 31]. В исследовании влияния ципрофлоксацина на восприимчивость к поражению аорты у мышей внутрижелудочное введение этого препарата 4-недельным самкам и самцам в дозе 100 мг/кг/сут привело к разрушению эластических волокон аорты, которое сопровождалось снижением экспрессии лизилоксидазы (особенно в промежуточной оболочке аорты) и повышением активности ММП [22].

Наличие у пациента выраженного атеросклеротического процесса усугубляет поражение аорты при применении ФХ. Воспалительные инфильтраты, которые образуются в стенке сосуда по мере прогрессирования атеросклеротического процесса, увеличивают экспрессию ММП и способствуют разрушению ВКМ [26]. Воздействие компонентов табачного дыма, являющееся существенным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, само по себе ассоциировано с повышением активности ММП типов 2 и 12 и со снижением содержания эластических волокон в стенке брюшной аорты [37, 38].

ФХ стимулируют повышенную внутриклеточную выработку активных форм кислорода, вызывая тем самым митохондриальную дисфункцию,

связанную с повреждением митохондриальной ДНК [22, 23], что также повышает риск диссекции и разрыва аорты [23].

ФХ обладают хелатирующими свойствами в отношении ионов металлов (например, кальция, магния, цинка, алюминия), необходимых для метаболизма коллагена I и III типов, которые участвуют в формировании ВКМ стенки аорты [5, 15, 30, 31]. Описана высокая комплексообразующая способность ФХ по отношению к ионам магния [39]. ФХ способны вызывать дефицит функционально доступного магния в соединительных тканях в результате ионообменной конкуренции между ФХ и магнием-зависимыми белками [40]. Хорошо известные хондротоксические свойства ФХ также ассоциированы с нарушением ими адгезивных свойств магнием-зависимых интегринов хондроцитов [41]. Ионы магния содержатся в активном центре гиалуронат-синтаз типов 1, 2, 3. При дефиците магния активность ферментов снижается, что сопровождается деградацией ВКМ [42] и задержкой синтеза структурных белков ВКМ [43]. Также магний оказывает ингибирующее действие на ММП: в эксперименте магния сульфат снижал активность ММП-9 в клетках эндотелия [44]. В условиях недостатка доступного магния активированные ММП неконтролируемо разрушают коллаген и эластин [36, 43], нарушая сшивание коллагеновых и эластических волокон, что также способствует деградации ВКМ [23, 42].

Комплексообразование ФХ с магнием приводит к значительным потерям этого макроэлемента при выведении с мочой [45]. Дефицит внеклеточного магния приводит к уменьшению циркулирующего Ca^{2+} , что, в свою очередь, приводит к избыточному отложению Ca^{2+} в стенках сосудов, в результате чего снижается их эластичность [43, 46].

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска поражения аорты при терапии ФХ являются мужской пол, возраст старше 35 лет, а также фоновое заболевание аорты, курение и ассоциированный с ним атеросклероз.

2. По информации спонтанных сообщений, поступивших в базы данных FAERS и VigiBase, поражения аорты наиболее часто были ассоциированы с применением левофлоксацина.

3. Основными элементами механизма поражения аорты при терапии ФХ являются активация ММП, снижение экспрессии лизилоксидазы, а также дефицит функционально доступного магния в соединительных тканях.

Информирование врачей о возможности развития при применении ФХ редких, но серьезных осложнений, таких как дилатация, диссекция и разрыв аорты, будет способствовать повышению

безопасности фармакотерапии. Своевременная коррекция неблагоприятных модифицируемых факторов риска — дислипидемии и курения — позволит снизить риски поражения аорты при терапии ФХ.

Однако следует отметить, что данных об особенностях поражений аорты у пациентов при терапии ФХ в условиях отечественной клинической практики недостаточно. В российской популяции возможно более частое развитие поражения аорты за счет высокого популяционного сердечно-сосудистого риска, тенденции к увеличению количества коморбидных пациентов и демографического старения населения, и специалистам необходимо учитывать данные факторы при назначении препаратов этой группы.

Вклад авторов. *Н. В. Изможерова* — идея исследования, обобщение и интерпретация результатов исследования, написание текста, формулировка выводов, утверждение окончательной версии статьи; *А. А. Попов* — сбор и анализ научной литературы, обсуждение и интерпретация данных, написание отдельных разделов статьи; *В. М. Бахтин* — существенный вклад в концепцию работы, сбор и систематизация научной литературы, обсуждение и ин-

терпретация результатов, написание и редактирование текста, формулировка выводов; *Е. В. Маркова* — анализ, обобщение, обсуждение и интерпретация данных, написание отдельных разделов статьи.

Authors' contributions. *Nadezhda V. Izmozherova*—elaboration of the study idea, summarising and interpretation of the study results, writing of the text, formulation of conclusions, approval of the final version of the paper; *Artem A. Popov*— literature review, discussion and interpretation of the data, writing of individual parts of the paper; *Viktor M. Bakhtin*— participation in the elaboration of the study concept, collection and systematisation of literature data, discussion and interpretation of the study results, writing and editing of the text, formulation of conclusions; *Evgenia V. Markova*— analysis and systematisation of literature data, discussion and interpretation of the data, writing of individual parts of the paper.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(5):716–21. PMID: 2936302
2. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360:k678. <https://doi.org/10.1136/bmj.k678>
3. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, Bin Abdulhak AA. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2019;274:299–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.067>
4. Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(9):975–87. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1074861>
5. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract.* 2019;73(5):e13331. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13331>
6. Sommet A, Bénévent J, Rousseau V, Chebane L, Douros A, Montastruc JL, Montastruc F. What fluoroquinolones have the highest risk of aortic aneurysm? A case/non-case study in VigiBase®. *J Gen Intern Med.* 2019;34(4):502–3. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4774-2>
7. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med.* 2020;180(12):1596–605. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4199>
8. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of fluoroquinolone use with short-term risk of development of aortic aneurysm. *JAMA Surg.* 2021;156(3):264–72. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6165>
9. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(11):1055–63. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1665022>
10. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01354-y>
11. Sharma C, Velpandian T, Baskar Singh S, Ranjan Biswas N, Bihari Vajpayee R, Ghose S. Effect of fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinase in debrided cornea of rats. *Toxicol Mech Methods.* 2011;21(1):6–12. <https://doi.org/10.3109/15376516.2010.529183>
12. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(11):e010077. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010077>
13. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1839–47. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5389>
14. Montastruc F, Benevent J, Rousseau V, Chebane L, Montastruc G, Sommet A, Montastruc JL. Fluoroquinolones and aortic aneurysms: which fluoroquinolones are at risk? *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2019;11(1):152–3. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2018.10.338>
15. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, Chang SS. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(12):1369–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.067>
16. Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, Grigoryan L, LeMaire SA. Patients at risk for aortic rupture often exposed to fluoroquinolones during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e01712–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01712-18>
17. Stahlmann R, Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging.* 2003;20(4):289–302. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320040-00005>
18. Guzzardi D, Teng G, Svystonyuk D, Kang S, Park D, Belke D, et al. Fluoroquinolone induces human aortic fibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):S38–9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.07.092>
19. Filiberto AC, Upchurch GR Jr. Fluoroquinolones and aortic disease—is it time to broaden the warning? *JAMA Surg.* 2021;156(3):273. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6185>
20. Oroscio A, Kalsow S, Stotland A, Parker S. Two-week fluoroquinolone antibiotic exposure and aortic aneurysm in a marfan mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:A427.

21. Попов АА, Архипов КВ, Ашеева ЕП, Берсенева АД, Рахлина АА. Ошибки практической диагностики расслаивающей аневризмы аорты. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2020;(1):209–14. [Popov AA, Arkhipov KV, Asheeva EP, Berseneva AD, Rakhlina AA. Errors in the practical diagnosis of stratified aortic aneurysm. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki = Modern Science: Topical Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2020;(1):209–14 (In Russ.)]
22. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice. *JAMA Surg*. 2018;153(9):e181804. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1804>
23. Campana P, Leosco D, Petraglia L, Radice L, Parisi V. Aortic rupture in patient on oral therapy with levofloxacin. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(4):755–7. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01267-7>
24. DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(10):552–5. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.10.552>
25. Toghiani BJ, Saratzis A, Bown MJ. Abdominal aortic aneurysm – an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol*. 2017;27:71–5. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.01.008>
26. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Sicks JD, Fought AJ, et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1076–83. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00922-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00922-7)
27. Johnsen SH, Forsdahl SH, Singh K, Jacobsen BK. Atherosclerosis in abdominal aortic aneurysms: a causal event or a process running in parallel? The Tromsø study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1263–8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.203588>
28. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1(38):7–42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
29. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2018;8(1):14786. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32100-2>
30. Schjøtt J, Messner T. Ciprofloxacin and acute aortic valve damage. *Med Hypotheses*. 2018;121:35. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.013>
31. Singh S, Nautiyal A. Do Fluoroquinolones increase the risk of aortic aneurysms and aortic dissection? *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(12):1379–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.018>
32. Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S, Tyagi SC, Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21:89–118. <https://doi.org/10.2741/4378>
33. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: a potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):109–119.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.079>
34. Quintana RA, Taylor WR. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation. *Circ Res*. 2019;124(4):607–18. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313187>
35. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T. Matrix metalloproteinases and acute aortic dissection: Et Tu, Brute? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(3):465–76. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz286>
36. Rabkin SW. The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239–65. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.002>
37. Barão FTF, Barão VHP, Gornati VC, Silvestre GCR, Silva AQ, Lacchini S, et al. Study of the biomechanical and histological properties of the abdominal aorta of diabetic rats exposed to cigarette smoke. *J Vasc Res*. 2019;56(5):255–66. <https://doi.org/10.1159/000502688>
38. Kugo H, Zaima N, Tanaka H, Urano T, Unno N, Moriyama T. The effects of nicotine administration on the pathophysiology of rat aortic wall. *Biotech Histochem*. 2017;92(2):141–8. <https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1287428>
39. Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update. *Molecules*. 2013;18(9):11153–97. <https://doi.org/10.3390/molecules180911153>
40. Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Vormann J, Günther T, Merker HJ. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(9):2013–8. <https://doi.org/10.1128/aac.39.9.2013>
41. Förster C, Kociok K, Shakibaei M, Merker HJ, Vormann J, Günther T, Stahlmann R. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats. *Arch Toxicol*. 1996;70(5):261–70. <https://doi.org/10.1007/s002040050272>
42. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология*. 2008;48(10):57–65. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya = Cardiology*. 2008;48(10):57–65 (In Russ.)]
43. Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1724. <https://doi.org/10.3390/ijms19061724>
44. Dolinsky BM, Ippolito DL, Tinnemore D, Stallings JD, Zelig CM, Napolitano PG. The effect of magnesium sulfate on the activity of matrix metalloproteinase-9 in fetal cord plasma and human umbilical vein endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):371.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.012>
45. Громова ОА, Торшин ИЮ, Моисеев ВС, Сорокина МА. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. *Терапия*. 2017;(1):135–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Moiseev VS, Sorokina MA. On the pharmacological interactions of antibiotics with magnesium and on the magnesium deficiency arising as a result of antibiotic treatment. *Terapiya = Therapy*. 2017;(1):135–43 (In Russ.)]
46. Vianello E, Dozio E, Barassi A, Sammarco G, Tacchini L, Marrocco-Trischitta MM, et al. A pilot observational study on magnesium and calcium imbalance in elderly patients with acute aortic dissection. *Immun Ageing*. 2017;14:1. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0083-y>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Изможерова Надежда Владимировна, д-р мед. наук, доцент. *Nadezhda V. Izmozherova*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Попов Артем Анатольевич, д-р мед. наук, доцент. *Artem A. Popov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Бахтин Виктор Михайлович. *Viktor M. Bakhtin*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Маркова Евгения Вадимовна. *Evgenia V. Markova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3801-5577>

Статья поступила 09.03.2021

После доработки 19.04.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 9 March 2021

Revised 19 April 2021

Accepted for publication 21 June 2021

Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора

А. В. Матвеев^{1,2}, А. Е. Крашенинников^{1,3}, Е. А. Матвеева^{1,4}, *Б. К. Романов^{3,5}

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»,
Малая Сухаревская пл., д. 2, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² 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

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

⁴ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
б-р Ленина, д. 5/7, Симферополь, 295006, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP) Евразийского экономического союза (ЕАЭС) были подготовлены на основе действующих с 2012 г. на территории Европейского союза (ЕС) Правил GVP Европейского агентства по лекарственным средствам и применяются в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС с 2016 г. Для гармонизации требований, предъявляемых к работе систем фармаконадзора в ЕС и ЕАЭС, необходимо выявить возможные различия действующих нормативных документов. Цель работы: сравнительный анализ требований правил надлежащей практики фармаконадзора Европейского союза и Евразийского экономического союза. Проведенный анализ позволил выявить различия в структуре и содержании разделов Правил GVP ЕС и Правил GVP ЕАЭС, в определениях терминов (в Правилах GVP ЕС определения представлены в более развернутом виде, дополнены примерами, подразделами и ссылками на другие документы), а в дополнениях и приложениях к Правилам GVP ЕС — наличие рисунков, шаблонов, примеров, алгоритмов и таблиц, отсутствующих в Правилах GVP ЕАЭС. Экспертный анализ этих различий применительно к оценке эффективности систем фармаконадзора и практической деятельности держателей регистрационных удостоверений, разработчиков лекарственных средств и регуляторных органов показал, что оба документа гармонизированы и различаются незначительно. Отмечено увеличение количества различий между документами по мере внесения изменений в Правила GVP ЕС. Максимально полная гармонизация Правил GVP ЕАЭС с актуальной редакцией Правил GVP ЕС позволит разрабатывать и использовать единые документы систем фармаконадзора на территории ЕС и ЕАЭС, а также будет способствовать выведению лекарственных препаратов, произведенных в государствах — членах ЕАЭС, на мировой фармацевтический рынок.

Ключевые слова: фармаконадзор; правила надлежащей практики фармаконадзора; GVP; Евразийский экономический союз; Европейский союз; Европейское агентство по лекарственным средствам

Для цитирования: Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Матвеева ЕА, Романов БК. Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):75–84. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-75-84>

***Контактное лицо:** Романов Борис Константинович; bkr@ya.ru

Differences between the European and Eurasian Good Pharmacovigilance Practices

A. V. Matveev^{1,2}, A. E. Krasheninnikov^{1,3}, E. A. Matveeva^{1,4}, *B. K. Romanov^{3,5}

¹ National Pharmacovigilance Research Center,
2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow 127051, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

⁴ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University,
5/7 Lenina Blvd, Simferopol 295006, Russian Federation

⁵ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Good pharmacovigilance practices (GVP) of the Eurasian Economic Union (EAEU) were prepared based on the GVP of the European Medicines Agency that have been in force in the European Union (EU) since 2012. The EAEU GVP

have been in force in the Russian Federation and the other EAEU member states since 2016. It is important to identify potential differences between the current regulations in order to harmonise requirements for the pharmacovigilance systems in the EU and EAEU. The aim of the study was to analyse and compare GVP requirements in the EU and EAEU. The analysis helped to identify differences in the structure and contents of GVP sections, the definitions of terms (EU GVP definitions are more detailed and supported by examples, subsections, and references to other documents). Moreover, supplements and annexes to the EU GVP contain figures, templates, examples, algorithms, and tables, which are missing in the EAEU GVP. Expert analysis of these differences as applied to assessment of the pharmacovigilance systems' effectiveness, and practical activities of marketing authorisation holders, medicine developers, and regulatory authorities, demonstrated that the two GVPs are sufficiently harmonised and have very few differences. However, the number of differences between the documents increases, as changes are made to the EU GVP. A more comprehensive harmonisation of the EAEU GVP with the current version of the EU GVP will make it possible to develop and use uniform pharmacovigilance documents in the EU and EAEU, and will facilitate the introduction of EAEU medicines into the global pharmaceutical market.

Key words: pharmacovigilance; Good Pharmacovigilance Practices; GVP; Eurasian Economic Union; European Union; European Medicines Agency

For citation: Matveev AV, Krashennnikov AE, Matveeva EA, Romanov BK. Differences between the European and Eurasian Good Pharmacovigilance Practices. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):75–84. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-75-84>

***Corresponding author:** Boris K. Romanov; bkr@ya.ru

Надлежащая практика фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP) — это свод правил и комплекс мер, разработанных для облегчения надлежащего осуществления фармаконадзора, то есть для непрерывного мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения [1–3]. Требования GVP распространяются на держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) ЛП, находящихся на пострегистрационных этапах обращения, в меньшей степени — на разработчиков лекарственных средств (ЛС), а также на государственные регуляторные органы¹ [4–8].

На территории Европейского союза (ЕС) с июля 2012 г. применяются разработанные Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) Правила GVP ЕС². В Российской Федерации и других государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) с декабря 2016 г. действуют Правила GVP ЕАЭС³, подготовленные на основе Правил GVP ЕС. Модули Правил GVP ЕС подвергаются регулярному пересмотру с внесением необходимых изменений, тогда как пересмотра Правил GVP ЕАЭС с 2016 г. не проводилось. Только в марте 2021 г. на веб-сайте Евразийской экономической комиссии был размещен для общественного обсуждения проект Рабочей группы по внесению изменений в Правила GVP ЕАЭС⁴. Детальный анализ требований европейских и евразийских Правил GVP позволит выявить возможные различия, что актуально при планировании и гармонизации работы систем фармаконадзора ЕАЭС с таковыми в странах ЕС.

Цель работы — сравнительный анализ требований правил надлежащей практики фармаконадзора Европейского союза и Евразийского экономического союза.

Анализ различий текстов Правил GVP ЕС и Правил GVP ЕАЭС в редакциях, актуальных на момент проведения анализа (февраль–март 2021 г.), проведен всеми соавторами независимо друг от друга, после чего была осуществлена сверка выявленных несоответствий. Резльтирующее заключение о несопадающих требованиях в проанализированных документах и значимости различий было сделано на основе консенсуса, достигнутого при обсуждении. Оценка корректности перевода текста Правил GVP ЕАЭС не входила в задачи данной работы.

В результате проведенного сравнения текстов двух документов выявлено соответствие (гармонизация) большинства модулей Правил GVP ЕС и разделов Правил GVP ЕАЭС (табл. 1).

Следует отметить, что в тексте Правил GVP ЕС в отличие от Правил GVP ЕАЭС широко используются ссылки на международные документы и стандарты Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), а также на другие руководства и директивы (законы) ЕС. Большая часть различий обусловлена наличием в Правилах GVP ЕС подразделов, посвященных детальному пояснению особенностей функционирования систем фармаконадзора в особых условиях

¹ Васькова ЛБ, Лопатин ПВ, Романов БК. Фармакоэкономика в фармации. Учебное пособие. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; 2012.

² Good pharmacovigilance practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об Утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁴ Изменения, вносимые в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/techreg/deptexreg/LSMI/Documents/Изменения%20в%20Правила%20надлежащей%20практики%20фармаконадзора.pdf>

Таблица 1. Соответствие модулей и разделов Правил надлежащей практики фармаконадзора Европейского союза (ЕС) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС)

Table 1. Comparison of the Good Pharmacovigilance Practice modules and sections in the European Union and the Eurasian Economic Union

Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕС	Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС
Introduction (Введение)	1. Определения
Module I — Pharmacovigilance systems and their quality systems (Модуль I — Системы фармаконадзора и системы их качества)	2. Требования к системе качества
Module II — Pharmacovigilance system master file (Модуль II — Мастер-файл системы фармаконадзора)	3. Мастер-файл системы фармаконадзора
Module III — Pharmacovigilance inspections (Rev 1) (Модуль III — Инспектирование фармаконадзора, версия 1)	4. Инспектирование системы фармаконадзора
Module IV — Pharmacovigilance audits (Rev 1) (Модуль IV — Аудиты фармаконадзора, версия 1)	5. Аудит системы фармаконадзора
Module V — Risk management systems (Rev 2) (Модуль V — Системы управления рисками, версия 2)	6. Система управления рисками
Module VI — Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Модуль VI — Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты)	7. Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты
Module VII — Periodic safety update report (Rev 1) (Модуль VII — Периодический обновляемый отчет по безопасности, версия 1)	8. Периодический обновляемый отчет по безопасности
Module VIII — Post-authorisation safety studies (Rev 3) (Модуль VIII — Пострегистрационные исследования безопасности, версия 3)	9. Пострегистрационные исследования безопасности
Module IX — Signal management (Rev 1) (Модуль IX — Управление сигналом, версия 1)	10. Управление сигналом
Module X — Additional monitoring (Модуль X — Дополнительный мониторинг)	11. Дополнительный мониторинг
Module XV — Safety communication (Rev 1) (Модуль XV — Информирование по безопасности, версия 1)	12. Информирование по безопасности
Module XVI — Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2) (Модуль XVI — Меры минимизации риска: выбор инструментов и показателей эффективности, версия 2)	13. Меры минимизации риска

регистрации ЛП (например, при национальной и централизованной процедуре регистрации), детально описанию действий и организации работы ДРУ и регуляторных органов в условиях регуляторной практики ЕС, роли ЕМА, Еврокомиссии, Комитета по лекарственным средствам для медицинского применения (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) и национальных органов, а также описанию требований по обеспечению защиты данных и прозрачности действий регуляторных органов. В документе ЕС, кроме того, в большем объеме, чем в документе ЕАЭС, представлены рисунки, шаблоны, примеры, алгоритмы и таблицы, что улучшает восприятие материала.

В разделе Правил GVP ЕС, посвященном определениям терминов (представлен в виде приложения к документу: “Final GVP annex I — Definitions List item Guideline on good pharmacovigilance practices: Annex I — Definitions (Rev 4)”), следует отметить наличие значительно большего их количества, чем в разделе 1 «Определения» Правил GVP

ЕАЭС (127 терминов против 55). В документе ЕС определения в основном представлены в более развернутом виде и дополнены примерами, подразделами и ссылками на другие документы. В ряде модулей Правил GVP ЕС, например в Модулях IV, V, VII, IX и X, представлены дополнительные определения, отсутствующие в Правилах GVP ЕАЭС.

Среди наиболее значимых, по мнению авторов, различий в разделах, посвященных определениям терминов в рассматриваемых документах: отсутствие в Правилах GVP ЕС обязательного требования к представлению даты закрытия сбора сданных (data lock point, DLP) в формате день, месяц и год; отсутствие признания опекунов и сиделок пациента как потребителей фармацевтической продукции в ЕС; отсутствие такого понятия, как «важная отсутствующая информация», вместо которого предлагается использовать термин «отсутствующая информация», так как в случае отсутствия важной информации препарат в ЕС не может быть зарегистрирован.

Следует отметить, что до настоящего момента в ЕС такой критерий серьезности события, как «медицинское вмешательство для предотвращения развития [смерти, угрозы жизни, госпитализации и т.д.]» (в формах «Извещения о развитии нежелательной реакции» обозначен как «другая важная медицинская оценка» или «клинически значимое событие»), не рассматривается как отдельный критерий.

Еще одним значимым отличием Правил GVP ЕАЭС является указание в определении термина «сигнал по безопасности» на то, что для генерирования сигнала, как правило, «требуется более одного единичного сообщения в зависимости от серьезности нежелательного явления и качества информации». В реальной работе систем фармаконадзора ДРУ с сигналами такое требование может оказаться излишним: его соблюдение может привести к игнорированию ДРУ единичных сообщений о развитии крайне редких, но значимых рисков. Тем более что метод спонтанных сообщений используется прежде всего для выявления редких осложнений фармакотерапии, которые невозможно идентифицировать на этапах разработки ЛС в силу ограниченного количества пациентов, включаемых в клинические исследования.

В Правилах GVP ЕС не приведены определения таких терминов, как «лекарственный препарат» (только «лекарственное средство»), «существенные изменения показаний к медицинскому применению».

Завершая анализ различий документов в части определений, нельзя не отметить несовпадение определений ряда терминов, например «клиническое исследование», «нежелательная реакция», «непредвиденная нежелательная реакция», «справочная информация по безопасности».

Сравнительный анализ раздела 2 «Требования к системе качества» Правил GVP ЕАЭС и соответствующего ему Модуля I “Pharmacovigilance systems and their quality systems” Правил GVP ЕС позволил выявить следующие различия. Во вводной части Правил GVP ЕС более подробно охарактеризованы цели, критерии, требования и элементы системы менеджмента качества (СМК), например цикл качества (аналог цикла Деминга), принципы управления со стороны высшего менеджмента компании (лидерство, распределение функций, обязательства регулярной проверки качества процессов и т.д.), требования к СМК регуляторного органа, что полностью соответствует требованиям международного стандарта ISO 9001:2015 “Quality management systems — Requirements”.

Отдельно в Правилах GVP ЕС оговаривается, что документацию по обучению персонала необходимо не только вести, но и регулярно анализировать. Кроме того, более подробно описаны

действия ДРУ при отсутствии у уполномоченного лица по фармаконадзору (УЛФ) медицинского образования и обозначена необходимость документирования его доступа к проведению медицинской экспертизы.

Значительная часть Модуля I Правил GVP ЕС описывает готовность систем фармаконадзора к экстренным ситуациям (например, при наличии угрозы общественному здоровью), действия регуляторных органов, ДРУ и УЛФ, включая работу с базой данных по безопасности. В Модуле I подчеркивается обязательность обучения персонала по общенациональной безопасности, при этом примечательно, что офисная техника, ИТ-инфраструктура, валидационный статус программных продуктов, а также надлежащее функционирование электронных средств хранения данных являются предметом системы общенациональной безопасности и системы качества в целом. Данный раздел приобретает особое значение и актуальность при функционировании систем фармаконадзора во время пандемии COVID-19.

Среди преимуществ документа, действующего на территории ЕАЭС, следует отметить включение в раздел 2 «Требования к системе качества» не только системы фармаконадзора ДРУ, но и систем фармаконадзора разработчиков ЛС как равноправных участников организации СМК, а также включения фармацевтических работников в процесс информирования по безопасности ЛП. Этот процесс считается критическим в Правилах GVP ЕС в отличие от Правил GVP ЕАЭС.

Следует обратить внимание, что, несмотря на значительное сходство требований, предъявляемых к документам СМК систем фармаконадзора, некоторые из этих требований представлены только в Модуле I Правил GVP ЕС и не упомянуты в разделе 2 Правил GVP ЕАЭС:

- 1) задачи по качеству, характерные для организации, а также для отдельных структур и процессов системы фармаконадзора, подготовленные в соответствии с общими целями по качеству;
- 2) описание методов мониторинга эффективности системы фармаконадзора;
- 3) политика управления записями.

Основным документом, описывающим систему фармаконадзора ДРУ, является мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ). Требования к этому документу представлены в разделе 3 «Мастер-файл системы фармаконадзора» Правил GVP ЕАЭС и в Модуле II “Pharmacovigilance system master file” Правил GVP ЕС. В европейской версии правил четко указано, что МФСФ призван в том числе подтверждать надлежащее выполнение надзорной/руководящей функции УЛФ (“the fulfilment of supervisory responsibilities of the QPPV”) и обеспечивать отслеживаемость инспекций.

Такое указание представляется очень важным, так как многолетний опыт взаимодействия авторов с системами фармаконадзора ДРУ указывает на недооценку и недопонимание руководством роли УЛФ, которое зачастую совмещает эту деятельность с другими должностями в организации и может находиться в прямой или косвенной зависимости от продаж ЛП и др.

В Правилах GVP ЕС детально описаны требования к структуре краткого описания системы фармаконадзора, используемого для целей регистрации ЛП (подраздел “Summary of the applicant’s pharmacovigilance system”), требования по регистрации уникальных номеров МФСФ и УЛФ в международной базе данных по безопасности ЛС EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance), сроки электронного информирования о местоположении МФСФ, требования к объему описания контактных лиц в других странах, к описанию процедуры экспертизы, проводимой УЛФ как специалистом в области медицины. В европейской версии требований к МФСФ также имеется подраздел, содержащий детальное описание контроля изменений документов и записей по фармаконадзору. В Правилах GVP ЕС закреплена необходимость регулярного пересмотра МФСФ (даже в случае отсутствия запросов к его представлению регуляторным органам) и внесения существенных изменений, а регуляторным органам государств ЕС представлена возможность запроса на немедленное представление этого документа. В соответствии с требованиями Правил GVP ЕАЭС запрос о предоставлении МФСФ должен быть выполнен в течение 7 дней.

Помимо указанных в Правилах GVP ЕАЭС особенностей внесения изменений в МФСФ, требующих обязательного информирования УЛФ (изменение местонахождения УЛФ, добавление корректирующих и предупреждающих мероприятий и др.), в Правилах GVP ЕС представлены еще две важные причины для информирования: 1) передача значимых услуг по фармаконадзору третьей стороне; 2) изменения в существующих продуктах, которые могут потребовать изменения или увеличения нагрузки по мероприятиям безопасности.

Большим преимуществом Правил GVP ЕС, на наш взгляд, является представление шаблона с содержанием МФСФ и краткими комментариями. В практике работы отделов фармаконадзора российских фармацевтических компаний широко используется типовая МФСФ, разработанный еще в 2016 г. Однако дополнение подобным шаблоном Правил GVP ЕАЭС, как это было сделано также в 2016 г. для планов управления рисками (ПУР) и периодических отчетов по безопасности (ПОБ), позволило бы упростить подготовку этого документа ДРУ.

В Правилах GVP ЕАЭС детально описано использование одной системы фармаконадзора несколькими ДРУ (посредством создания нескольких МФСФ с перекрестными ссылками). Такая организация системы фармаконадзора не является редкой в российской практике, и детальное разъяснение отражения ее особенностей в МФСФ является несомненным преимуществом Правил GVP ЕАЭС.

Между разделом 4 «Инспектирование системы фармаконадзора» Правил GVP ЕАЭС и Модулем III “Pharmacovigilance inspections (Rev 1)” Правил GVP ЕС выявлено значительно меньше различий по сравнению с ранее описанными разделами. Это может быть связано с отсутствием практики инспектирования систем фармаконадзора у регуляторных органов ЕАЭС в 2014 г. при разработке Правил GVP ЕАЭС. Из наиболее важных различий следует отметить наличие права у единого центрального регуляторного органа ЕС накладывать денежные штрафы на ДРУ по результатам инспекции (в ЕАЭС это допустимо только в соответствии с национальными законодательствами государств-членов), отсутствие обязательных триггеров для инициирования плановых инспекций регуляторных органов ЕС, констатация недостаточности ресурсов как фактора риска проведения инспекции. В этом же разделе представлены детальные требования к документированию и архивации результатов инспекций, квалификации инспекторов, описаны функции и ответственность других европейских регуляторных органов. В ЕС предусмотрены уголовная ответственность, тюремное заключение за нарушение требований Правил GVP ЕС, а также предусмотрена возможность принудительного внесения изменений в регистрационное досье на ЛП. Также законодательство ЕС допускает передачу результатов инспекций третьим лицам и проведение инспекций на основании информации, полученной от других регуляторных органов, функционирующих вне ЕС, в то время как в ЕАЭС такой обмен информацией допускается только между государствами — членами ЕАЭС.

При сравнительном анализе содержания главы 5 «Аудит системы фармаконадзора» Правил GVP ЕАЭС и Модуля IV “Pharmacovigilance audits (Rev 1)” Правил GVP ЕС также не выявлено значительных различий в требованиях, за исключением части, касающейся аудита регуляторными органами и его документирования. Так, в ЕС используется единый гармонизированный план проведения аудитов, а сами аудиты проводятся в соответствии с теми же принципами, что и аудит системы фармаконадзора ДРУ. Аудиты регуляторными органами в ЕС проводятся 1 раз в 2 года. С такой же периодичностью регуляторные

органы отчитываются и перед ЕМА. Важное отличие Правил GVP ЕС — указание на то, что «аудиторы не должны быть вовлечены в аудируемый(ые) процесс(ы), а также менять свои заключения из-за мнения вышестоящего руководства». К сожалению, по опыту авторов, это часто игнорируется руководством многих ДРУ.

Раздел 6 «Система управления рисками» Правил GVP ЕАЭС значительно переработан по сравнению с Модулем V “Risk management systems (Rev 2)” Правил GVP ЕС. Так, в Правилах GVP ЕАЭС цели подготовки ПУР и обязанности регуляторных органов описаны более детально, представлены чек-листы для самопроверки ПУР и мер минимизации рисков (ММР) для разных типов ЛП. Также в Правилах GVP ЕАЭС представлены требования о необходимости предоставления краткого обзора места ЛП в терапевтическом арсенале, описания сопутствующей патологии у пациентов целевой популяции, описания влияния ЛП на течение сопутствующих заболеваний и связанные с этим влияния риски. Особое внимание рекомендовано обратить на исследования лекарственного взаимодействия, в частности влияния ЛП на длительность интервала QT на кардиограмме, напоминает о необходимости стратификации дизайнов клинических исследований. В Правилах GVP ЕАЭС и ЕС различаются порядок разделов в ПУР (о первичной подаче и обновлении ПУР), формат плана ММР и отдельное описание плана по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору, требования к представлению данных по эффективности, к резюме ПУР, к порядку и содержанию приложений. В Правилах GVP ЕАЭС, кроме того, акцентируется значимость предоставления данных об использовании ЛС в педиатрической практике.

Незначительным недостатком Правил GVP ЕАЭС, по мнению авторов, является отсутствие таблиц соответствия частей ПУР сходным им по содержанию разделам электронного Общего технического документа (electronic Common Technical Document, eCTD) и ПОБ.

Выявлены различия требований к представлению частей и разделов (модулей) ПУР в евразийском и европейском документах при первичной регистрации ЛП. Например, при государственной регистрации воспроизведенного ЛС в ЕАЭС необходимо предоставлять модули CVI и CVII (II), часть V ПУР, в то время как Правила GVP ЕС таких требований не содержат или требуют их предоставления только в особых ситуациях. Напротив, требование по предоставлению части VI ПУР,

обязательное в ЕС для всех типов досье, было модифицировано в Правилах GVP ЕАЭС.

Документ ЕМА/164014/2018 Rev.2.0.1⁵, сопровождающий Модуль V GVP ЕС, рекомендует использование другого формата характеристик риска, нежели формат, представленный в Правилах GVP ЕАЭС. Это необходимо учитывать при адаптации ПУР, разработанных зарубежными специалистами по фармаконадзору.

В случае совместной подачи ПУР и ПОБ в ЕС допускается подача общего модуля по оценке эффективности ММР, в то время как в текущей версии Правил GVP ЕАЭС такая возможность не обозначена.

Существенно различаются разделы, посвященные работе с индивидуальными сообщениями о случаях развития нежелательной реакции (НР), — в Правилах GVP ЕАЭС это раздел 7 «Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты», в Правилах GVP ЕС ему соответствует Модуль VI “Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products”. Большая часть ремарок в европейской версии Правил GVP посвящена работе с индивидуальными сообщениями о НР на ЛС (Individual Case Safety Reports, ICSRs) в формате ICH E2B (R3)⁶, а также работе с сообщениями, полученными из ресурсов сети Интернет (преимущественно социальных сетей). Документ использует положения и других документов ICH (например, ICH E2D⁷) и ЕМА, что привело к необходимости более подробного описания многих определений в Правилах GVP ЕАЭС.

Значительная часть Правил GVP ЕС посвящена работе с системой EudraVigilance, а также особенностям репортирования о случаях использования ЛС off-label, то есть вне требований их инструкций по медицинскому применению или документации клинического исследования.

Следует отметить, что в Правилах GVP ЕАЭС для всех государств — членов ЕАЭС указаны единые сроки репортирования о НР (15 дней, см. п. 7.1.6.4, 7.1.7.1 и 7.1.7.3), но отсутствует описание процедуры изменения первичного индивидуального сообщения о НР и не прописаны обязательства регуляторных органов по мониторингу литературы для фармаконадзора.

К сожалению, практика широкого использования потоковых диаграмм процессов работы с ICSRs, включенная в Правила GVP ЕС, не нашла своего отражения в Правилах GVP ЕАЭС. Как отмечалось ранее, Правила GVP ЕС отличаются от Правил GVP ЕАЭС большим количеством

⁵ Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU — in integrated format. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev. 2. EMA; 2018.

⁶ ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) — data elements and message specification — implementation guide. EMA/CHMP/ICH/287/1995. EMA; 2013.

приложений и дополнений, например касающихся работы с дополнительной информацией, по аннулированию спонтанных сообщений, по работе с дубликатами сообщений и др.

Подготовка ПОб описана в Модуле VII “Periodic safety update report (Rev 1)” Правил GVP ЕС и разделе 8 «Периодический обновляемый отчет по безопасности» Правил GVP ЕАЭС. В отличие от требований законодательства ЕАЭС (в том числе Российской Федерации), в ЕС подача ПОб для некоторых типов ЛП является необязательной процедурой или же сроки предоставления такой отчетности отличаются от принятых в ЕАЭС, а для всех без исключения ПОб формируется отдельный репозиторий.

Специалистам по фармаконадзору, работающим с этим типом документов, хорошо известна проблема отсутствия в ЕАЭС единого списка референтных дат (Международная дата рождения, МДР; International Birth Date, IBD — дата первой регистрации ЛС в мире, единая для всех стран⁸). В ЕС такой список разработан, он непрерывно обновляется и открыт для доступа и использования. Также в Правилах GVP ЕС прописан порядок действий ДРУ при неизвестной МДР.

Значительных различий в требованиях к отдельным разделам ПОб нами не было выявлено, хотя следует отметить наличие в Правилах GVP ЕС более подробных требований к представлению информации о сигналах в части методологии поиска и работы с ними, а также базисной информации по эффективности ЛП, и обязательность кодирования клинических проявлений реакций и обстоятельств их развития согласно терминологии медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Отличаются и списки приложений к ПОб. В Правилах GVP ЕС есть региональное приложение с указанием о необходимости предоставления некоторых обязательных разделов и действующей инструкции по медицинскому применению ЛП на национальном языке.

В Модуле VII Правил GVP ЕС при описании процесса подготовки ПОб широко используется иллюстративный материал, а также введены два приложения: 1) примеры представления таблиц, используемых в ПОб для расчета количества зарегистрированных НР и нежелательных явлений (НЯ); 2) пример представления в табличном виде закрытых и открытых в текущем отчетном периоде сигналов по безопасности. При этом в Правилах GVP ЕАЭС сохранена практика предоставления содержания и детального описания каждого раздела ПОб.

Среди важных различий Модуля VIII “Post-authorisation safety studies (Rev 3)” Правил GVP ЕС и Главы 10 «Пострегистрационные исследования безопасности» Правил GVP ЕАЭС следует отметить более детальные в первом случае описания условий назначения проведения пострегистрационных исследований безопасности (ПРИБ) и содержания протокола исследования в части сбора информации по безопасности. Все ПРИБ регистрируются в специальном Европейском реестре (European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies, EU PAS Register)⁹. Создание аналогичного ресурса, вероятно, станет необходимым и в ЕАЭС. Требования и рекомендации по предоставлению данных ПРИБ регуляторным органам представлены в отдельном дополнении к Модулю VIII “Addendum I — Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies (Rev 3)” Правил GVP ЕС. Требования к срокам отчетности в документах ЕС и ЕАЭС не отличаются, но в Правилах GVP ЕАЭС представлена другая процедура оценки предложенных ДРУ протоколов ПРИБ.

Положения и рекомендации, приведенные в приложении 1 о методологии проведения ПРИБ к Модулю VIII Правил GVP ЕС (“Appendix 1. Methods for post-authorisation safety studies”) могут быть полезными не только для лиц, отвечающих за регистрацию, проведение и отчетность ПРИБ, но и для других специалистов по фармаконадзору.

При сравнении Модуля IX “Signal management (Rev 1)” Правил GVP ЕС и раздела 9 «Управление сигналом» Правил GVP ЕАЭС выявлено, что в документе ЕАЭС представлена иная, более широкая трактовка представления информации об источниках выявления сигналов и методологии работы с ними (выявление, приоритет, валидация, оценка), но в то же время отсутствуют рекомендации по работе с базой данных по безопасности (методы поиска и его периодичность, в том числе отдельно представленные в виде дополнения к Модулю IX — “Addendum I Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions” Правил GVP ЕС). Еще одно важное отличие Правил GVP ЕАЭС — отсутствие в них детального описания процедуры уведомления регуляторного органа о сигнале. Как и в Модулях VI и VII, в Модуле IX Правил GVP ЕС дополнительно используются наглядные схемы и диаграммы.

Результаты анализа раздела 13 «Дополнительный мониторинг» Правил GVP ЕАЭС и Модуля X “Additional monitoring” Правил GVP ЕС показали,

⁷ ICH E2D Post-approval safety data management. CPMP/ICH/3945/03. EMA; 2004.

⁸ <https://www.alppp.ru/law/hozjajstvennaja-dejatel'nost/promyshlennost/29/rukovodstvo-po-organizacii-sistemy-monitoringa-bezopasnosti-lekarstvennyh-sredstv-farmakon.html>

⁹ <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

что нумерация и порядок разделов были изменены. Глава, посвященная этому вопросу, была размещена в Правилах GVP EAЭС последней, под номером 13 (число, которое традиционно часто отсутствует в англоязычных документах ЕС). В этом небольшом по размеру (по сравнению с другими разделами Правил GVP EAЭС) разделе сокращен список дополнительных условий маркировки черным треугольником упаковки препарата, а именно исключены критерии «наложение специальных обязательств по мониторингу НР», «ЛС раннего доступа или особые случаи [регистрации]». Также в Правилах GVP EAЭС значительно упрощены по сравнению с ЕС дополнительные (факультативные) критерии включения в список ЛС, подлежащих дополнительному мониторингу. В Модуле X Правил GVP ЕС столь же подробно, как и в других разделах, описаны роль и ответственность национальных регуляторных органов, ЕМА и других органов ЕС, процесс создания (равно как и обновления, публикации, распространения) списка ЛС, подлежащих дополнительному мониторингу, и требования к прозрачности этой процедуры.

Раздел 11 Правил GVP EAЭС и Модуль XV Правил GVP ЕС посвящены информированию по безопасности. Как уже упоминалось выше, в контексте осуществления фармаконадзора в ЕС опекуны и сиделки пациентов рассматриваются как одна из целевых аудиторий, на которые направлено информирование регуляторных органов. Более того, охват аудитории отмечен как важный индикатор эффективности системы фармаконадзора, о котором ДРУ должен отчитываться перед регуляторным органом. Заслуживает внимания рекомендация европейского регулятора о желательности одновременного информирования всех адресатов в одно и то же время.

Как в ЕС, так и в EAЭС национальные регуляторные органы оставляют за собой право самостоятельного обращения к целевым аудиториям, но Модуль XV “Safety communication” Правил GVP ЕС отличается более детальным описанием необходимых для этого условий (“XV. В.5.2. Communication materials from competent authorities targeted at healthcare professionals”). В то же время в EAЭС ДРУ имеет право экстренного уведомления целевых аудиторий при одновременном уведомлении регуляторного органа. Условиями для такого «параллельного» информирования являются обоснованная угроза жизни, здоровью или благополучию широких слоев населения, а также случаи, определение и обоснование которых (исходя из прецедентного опыта) представлено в руководстве по качеству системы фармаконадзора ДРУ.

В Правилах GVP EAЭС не предусмотрены случаи подобного распространения информации от третьих

сторон (например, от профессиональных медицинских сообществ), что является недостатком этого документа. При этом в п. 11.2.3 этих правил прописана необходимость предварительного уведомления уполномоченных органов государств-членов редакциями научных журналов, научными обществами, организациями пациентов о новой информации по безопасности ЛС, зарегистрированных на территории EAЭС, до ее публикации в открытых источниках (детально процесс такого информирования и влияния регуляторного органа на смысл и содержание публикации не определен).

Ценной практикой, по мнению авторов, является создание в EAЭС Единой информационной базы данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на ЛС, включающей сообщения о неэффективности ЛС¹⁰, близкого к системе EudraVigilance в ЕС.

Диаграммы и шаблоны (план информирования, письмо-обращение к специалистам здравоохранения), используемые в Модуле XV “Safety communication” Правил GVP ЕС, значительно облегчают понимание нюансов репортирования и работу специалистов по фармаконадзору, вовлеченных в эту деятельность.

В соответствии с требованиями Модуля XVI “Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)” Правил GVP ЕС план ММР предписано разрабатывать как полноценную программу, включающую специфические инструменты, схему имплементации, стратегию оценки, цели и задачи внедрения каждой конкретной меры. Данная программа может являться предметом аудита и инспекции, поэтому она подлежит отслеживанию изменений (версионирование) и должна включать обязательный учет записей. В Правилах GVP ЕС приведены рекомендации по срокам и принципам оценки эффективности ММР, а также имеется предостережение об особых условиях поставки ЛС и их потребления в разных странах, которые необходимо учитывать при составлении программ минимизации рисков. В разделе 12 «Меры минимизации риска» Правил GVP EAЭС добавлено четкое указание на обоснованность и документированность оснований для введения дополнительных ММР. Перечень дополнительных ММР в Правилах GVP EAЭС сходен с таковым в Правилах GVP ЕС, но не содержит указаний на возможность использования контроля распределения препаратов как меры минимизации риска и не акцентирует внимание на разработке и внедрении веб-инструментов для осуществления ММР.

Также следует отметить, что Правила GVP ЕС рекомендуют проведение пользовательского тестирования материалов образовательной программы, при этом образовательная программа должна

¹⁰ http://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/Registry/PMM04/TableView.aspx

не повторять, а дополнять справочную информацию (инструкцию по медицинскому применению, общую характеристику ЛП, листок-вкладыш). Важно и то, что реестры беременных рассматриваются в Модуле XVI не только в качестве ММР, но и как источник данных об эффективности применения ЛП у этой категории потребителей. Методологически Модуль XVI усилен двумя приложениями: рекомендациями по разработке образовательных программ и по методологическим основам проведения опросов.

В целом перечень материалов, которые подлежат публичному распространению (резюме ПУР, обязательства при выдаче регистрационного удостоверения, материалы для применения дополнительных мер — письма, опросники, доступ к веб-инструментам и др.), представлен более четко в Правилах GVP ЕС по сравнению с Правилами GVP ЕАЭС. Как в Правилах GVP ЕС, так и в Правилах GVP ЕАЭС указано, что ни пациенты, ни врачи не несут ответственность за внедрение в практику ММР и других инициатив по фармаконадзору.

Следует отметить, что комплекс документов, составляющих Правила GVP ЕС, помимо представленных выше модулей, включает ряд руководств и рекомендаций, отсутствующих в Правилах GVP ЕАЭС: класс- или популяционно-специфические требования (Product- or Population-Specific Considerations) для вакцин, биологических ЛС, для ЛС, применяемых в педиатрической практике; руководства по расчету потребления ЛС в период беременности и управлению рисками при последующем наблюдении; шаблон титульной страницы ПОБ; рекомендации и план по осуществлению профессиональной коммуникации со специалистами в сфере здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правила GVP ЕАЭС — основополагающий документ для деятельности по мониторингу эффективности и безопасности ЛС, кардинально изменивший регуляторную практику и деятельность ДРУ ЛП в области организации СМК, обучения персонала, отчетности и управления рисками. Несмотря на лежащие в основе Правил GVP ЕС и Правил GVP ЕАЭС общие руководства и рекомендации ведущих международных организаций (ICH и др.), проведенный анализ позволил выявить в соответствующих модулях и разделах ряд небольших различий в требованиях к оценке эффективности систем фармаконадзора. В Правилах GVP ЕС определения представлены в более развернутом виде. Документ содержит рисунки, шаблоны, примеры, алгоритмы и таблицы, отсутствующие в GVP ЕАЭС. Такие различия обусловлены подходами к разработке рассмотренных документов, особенностями развития правовых систем

межгосударственных объединений и правоприменительной практикой, наработанной национальными регуляторными органами. Следует отметить, что количество различий между документами увеличивается по мере внесения изменений в Правила GVP ЕС.

Активная деятельность Рабочей группы ЕАЭС по формированию общих подходов к регулированию обращения ЛС в рамках ЕАЭС, по совершенствованию Правил GVP ЕАЭС и подготовке их второй версии должна быть направлена на максимально полную гармонизацию с требованиями Правил GVP ЕС. Это позволит ДРУ ЛП разрабатывать и использовать единые документы систем фармаконадзора на территории ЕС и ЕАЭС, а также будет способствовать выведению ЛП, произведенных в государствах — членах ЕАЭС, на мировой фармацевтический рынок.

Вклад авторов. *А. В. Матвеев* — идея исследования, независимый экспертный анализ различий документов ЕС и ЕАЭС, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *А. Е. Крашенинников* — разработка дизайна исследования, систематизация полученных данных, независимый экспертный анализ различий документов ЕС и ЕАЭС; *Е. А. Матвеева* — участие в разработке дизайна исследования, независимый экспертный анализ установленных различий документов ЕС и ЕАЭС, написание текста статьи; *Б. К. Романов* — независимый экспертный анализ различий документов ЕС и ЕАЭС, критический пересмотр первоначального варианта и написание окончательного варианта статьи.

Authors' contributions. *Alexander V. Matveev*—elaboration of the study idea, independent expert analysis of the differences between the EU and EAEU documents, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of data; *Anatoly E. Krashennnikov*—development of the study design, systematisation of the obtained data, independent expert analysis of the differences between the EU and EAEU documents; *Elena A. Matveeva*—participation in the development of the study design, independent expert analysis of the identified differences between the EU and EAEU documents, writing of the paper; *Boris K. Romanov*—independent expert analysis of the differences between the EU and EAEU documents, revision of the first draft of the paper and preparation 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. Б. К. Романов является заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Boris K. Romanov is the Deputy Editor-in-Chief of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ. *Фармаконадзор*. М.: Буки-Веди: ОКИ; 2019. [Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. *Pharmacovigilance*. Moscow: Buki-Vedi: OKI; 2019 (In Russ.)]
2. Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(2):67–77. [Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva ZHI, Soldatov AA, Movsesyants AA, Merkulov VA, Bondarev VP. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(2):67–77 (In Russ.)]
3. Цындимеев АГ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Саканян ЕИ. Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(2):4–7. [Tsyndymeev AG, Olefir YuV, Merkulov VA, Sakanyan EI. Russian pharmacopoeial practices and the prospects for future development. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(2):4–7 (In Russ.)]
4. Гуськова ТА, Хохлов АЛ, Романов БК, Аляутдин РН, Синицина ОА, Шпешилова СА и др. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике*. Москва–Ярославль: Аверс–Плюс; 2018. [Gus'kova TA, Khokhlov AL, Romanov BK, Alyautdin RN, Sinitsina OA, Speshilova SA, et al. *Safety of drugs: from pre-clinic to clinic*. Moscow–Yaroslavl: Avers-Plus; 2018 (In Russ.)]
5. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2014;(2):28–30. [Romanov BK, Tоропова II, Kolesnikova EYu. Medication errors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2014;(2):28–30 (In Russ.)]
6. Романов БК, Зыкова НИ, Аляутдин РН, Олефир ЮВ. Выявление и оценка сигналов по безопасности разрабатываемых лекарственных средств в выборке данных ограниченного объема. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):216–20. [Romanov BK, Zyкова NI, Alyautdin RN, Olefir YuV. Identification and evaluation of safety signals of drugs currently under development using a limited data set. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):216–20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-216-220>
7. Худошин АГ, Сюй С, Романов БК. Мониторинг литературы для фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):31–43. [Khudoshin AG, Xu X, Romanov BK. Literature monitoring for pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):31–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-31-43>
8. Крашенинников АЕ, Романов БК, Сафиуллин РС. Проблема недостаточной вовлеченности населения в систему фармаконадзора. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(4):50–5. [Krashenninnikov AE, Romanov BK, Safiullin RS. Problem of insufficient involvement of population into pharmacovigilance system. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* = *Perm Medical Journal*. 2018;35(4):50–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/pmj35450-55>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент. *Alexander V. Matveev*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент. *Anatoliy E. Krashenninnikov*, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Матвеева Елена Александровна. *Elena A. Matveeva*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7339-060X>

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

Статья поступила 17.03.2021

После доработки 07.04.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 17 March 2021

Revised 7 April 2021

Accepted for publication 21 June 2021

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Общий рынок лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС) Информация об этапах перехода

Полный переход к единому рынку лекарств ЕАЭС должен завершиться в 2025 г. Для реализации поставленной задачи предусмотрено несколько переходных периодов.

Российская Федерация с **1 января 2021 г.** полностью перешла на регистрацию лекарственных препаратов по правилам ЕАЭС. Для заявителей из Республики Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан и Кыргызская Республика продлена возможность до **1 июля 2021 г.** подавать заявление на регистрацию лекарственного препарата по национальным правилам.

С **1 марта 2021 г.** вступила в силу Фармакопея ЕАЭС. С этой даты новые регистрационные досье, подаваемые по правилам ЕАЭС, должны содержать ссылки на Фармакопею ЕАЭС (при отсутствии необходимых статей в Фармакопее ЕАЭС необходимо привести ссылки на фармакопеи, принятые в странах Союза). Производители, подавшие документы на регистрацию лекарственных препаратов до **1 марта 2021 г.** без учета требований Фармакопеи ЕАЭС, должны до **1 января 2026 г.** привести нормативные документы по качеству лекарственных средств в соответствие с Фармакопеей Союза, используя процедуру внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

Для фарминспекторов установлен единый предельный срок для выдачи национальных сертификатов GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика) до **31 декабря 2021 г.** (для целей экспорта за пределы ЕАЭС выдача национальных сертификатов возможна до **31 декабря 2022 г.**). Таким образом, с **2022 г.** все инспекторы ЕАЭС должны перейти на союзные Правила GMP при инспектировании производств лекарственных препаратов, предназначенных для общего рынка лекарственных средств в рамках ЕАЭС.

В 2021 г. производителям предоставлена возможность при регистрации лекарственных средств по правилам ЕАЭС подавать документы, подтверждающие соответствие требованиям GMP, оформленные по национальным правилам, до окончания срока их действия (фактически до **31 декабря 2024 г.**).

По материалам информационного портала ФармПром.РФ от 25.05.2021.

<https://pharmprom.ru/v-eaes-sozdayotsya-nadnacionalnaya-model-regulirovaniya-rynka-lekarstv/>

Женский пол 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

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

Резюме. Половая принадлежность пациента является одним из значимых факторов, влияющих на риск развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов. По данным научной литературы, риск развития лекарственно-индуцированных симптомов, синдромов и заболеваний у женщин в 1,5–1,7 раза выше, чем у мужчин. Цель работы: анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний у лиц женского пола. Показано, что более высокий риск развития осложнений фармакотерапии при применении некоторых групп лекарственных препаратов у женщин обусловлен совокупностью факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику, таких как анатомо-физиологические особенности организма, особенности активности/экспрессии ферментов и транспортных белков. Более высокое процентное содержание жировой ткани и более низкое содержание воды в женском организме по сравнению с мужским влияет на объем распределения липофильных препаратов, например опиоидов и бензодиазепинов, вызывая их накопление в организме. У женщин более низкая, чем у мужчин, скорость экскреции и элиминации лекарственных средств почками, что может способствовать развитию нежелательных реакций при применении препаратов, которые выводятся из организма преимущественно с мочой. Изменения гормонального фона при приеме женщинами препаратов половых стероидов с целью заместительной терапии или контрацепции, а также колебания уровня эндогенных половых стероидных гормонов во время менструального цикла, беременности и в перименопаузе за счет связанных с ними изменений объема распределения препарата, активности ферментов цитохрома P450 и скорости клубочковой фильтрации также могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику других лекарственных препаратов, что, в свою очередь, отражается на безопасности фармакотерапии. Для повышения безопасности фармакотерапии у лиц женского пола при выборе схемы лечения, в том числе режима дозирования и пути введения лекарственного препарата, необходимо учитывать выявленные особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у данной категории пациентов.

Ключевые слова: лекарственные средства; безопасность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; женский пол

Для цитирования: Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ. Женский пол как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):85–94. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-85-94>

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

Female Gender as a Risk Factor for 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,
2/1/1 BARRIKADNAYA ST., MOSCOW 125993, RUSSIAN FEDERATION

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 TRUBETSKAYA ST., MOSCOW 119991, RUSSIAN FEDERATION

Abstract. Gender is an important factor affecting the risk of drug-induced adverse reactions in patients. According to scientific literature, the risk of drug-induced symptoms, syndromes, and diseases is 1.5–1.7 times higher in women than in men. The aim of the study was to analyse and systematise data on the factors responsible for increased risk of drug-induced diseases in women. It was demonstrated that the increased risk of complications in women following the use of certain pharmacological classes of drugs is associated with a combination of factors that affect pharmacokinetics and pharmacodynamics. These factors include anatomical and physiological characteristics, specificity of enzyme and transport protein activity/expression. Women, compared to men, have higher percentage of adipose tissue and lower percentage of water in the body, which affects the volume of distribution of lipophilic agents, such as opioids and benzodiazepines, resulting in their accumulation in the body. Women have a lower rate of renal excretion and elimination, as compared to men, which may lead to adverse reactions following the use of medicines with predominantly urinary excretion. Changes in the endocrine profile in women taking sex steroids as replacement therapy or a contraceptive measure, as well as fluctuations in endogenous sex steroids during the menstrual cycle, pregnancy, perimenopause, influence the volume of distribution, the activity of cytochrome P450 enzymes,

and the glomerular filtration rate, and, thus, may affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of other medicinal products, which, in turn, affect the safety of pharmacotherapy. In order to increase the safety of pharmacotherapy in women, it is necessary to consider the revealed specific pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of the medicine in a given group of patients when selecting the treatment regimen, including the dosage regimen and routes of administration.

Key words: medicines; safety; adverse reactions; drug-induced diseases; female gender

For citation: Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Female gender as a risk factor for drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):85–94. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-85-94>

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

Лекарственные средства (ЛС) стали неотъемлемой составляющей нашей жизни, что привело к увеличению количества случаев полипрагмазии. Так, с 2006 по 2014 г. частота одновременно назначенных ≥ 5 ЛС увеличилась с 16,9 до 19,0% (в среднем на 1,3% в год), а частота применения ≥ 10 ЛС за тот же период времени — с 3,8 до 5,1% (в среднем на 3,4% в год) [1]. Особенно велика распространенность полипрагмазии у пациентов старших возрастных групп: ≥ 5 ЛС и ≥ 10 ЛС принимали, соответственно, 35,9 и 9,2% лиц в возрасте 60 лет и старше, 79,6 и 36,4% лиц в возрасте 90 лет и старше, и только 8,5 и 1,4% пациентов моложе 60 лет. Полипрагмазия значительно повышает риск развития нежелательных реакций (НР) при применении ЛС, при этом распространенность полипрагмазии статистически значимо выше у женщин, чем у мужчин (частота применения ≥ 5 ЛС у женщин выше на 20,7%, ≥ 10 ЛС — на 5,7%) [1].

Вопрос безопасности фармакотерапии становится все более актуальным во всем мире. В мировой медицинской практике используется специальный термин: лекарственно-индуцированные заболевания (drug-induced diseases), который применяется в отношении НР, увеличивающих риск смерти и/или заболеваемости и/или риск развития клинических проявлений либо требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации [2]. Одним из значимых факторов, увеличивающих риск развития НР при применении ЛС, является пол пациента: по некоторым данным, риск развития НР у женщин в 1,5–1,7 раза выше, чем у мужчин [3].

Различия, касающиеся степени риска развития НР у пациентов женского и мужского пола, были продемонстрированы в ряде исследований. Так, в наблюдательном исследовании S. T. de Vries и соавт. [3] были проанализированы сообщения о НР, поступившие в Национальный центр фармаконадзора Нидерландов Lareb в период с 01.01.2003 по 31.12.2016. Анализ данных показал, что в 80 118 сообщениях содержались сведения о 268 584 комбинациях ЛС–НР, из которых 42 855 были включены в данное исследование. В 2/3 случаев (67%) сообщалось об осложнениях фармакотерапии у женщин, средний возраст которых составил 51 ± 18 лет (для мужчин — $56 \pm$

18 лет). Релевантные различия риска развития НР в зависимости от пола были показаны для 363 комбинаций (15%) 74 препаратов и для 124 НР. В подавляющем большинстве случаев (89%) у женщин было выявлено более высокое отношение шансов развития осложнений фармакотерапии, чем у мужчин. Наиболее распространенными ЛС, применение которых было ассоциировано с развитием многих НР, вероятность которых у женщин была выше, явились препараты гормонов щитовидной железы, симпатомиметики центрального действия, антидепрессанты и ингибиторы фактора некроза опухоли- α . Наиболее часто встречающимися (с более высокими шансами развития у женщин) проявлениями НР были тошнота, алопеция, головная боль, головокружение и сердцебиение. Для мужчин наиболее распространенными НР были агрессия, гипертермия, сексуальная дисфункция, разрыв сухожилия, тиннитус, летальный исход. Препаратами, которые имели наиболее высокое отношение шансов развития НР у лиц обоего пола, оказались ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [3].

Yu. Yue и соавт. [4] проанализировали информацию базы данных о НР Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) и показали, что для 307 препаратов из 668, используемых в 20 наиболее часто назначаемых схемах лечения в США, частота развития НР различалась в зависимости от пола пациента. Кроме того, авторы исследования выявили 266 комбинаций ЛС, при применении которых развитие НР также было различным для пациентов мужского и женского пола (после поправки на другие факторы риска развития НР).

В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании с использованием базы данных Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) института Korea Institute of Drug Safety and Risk Management за период 2014–2018 гг. H. R. Yeon и соавт. [5] обнаружили, что у женщин чаще по сравнению с мужчинами встречались НР со стороны опорно-двигательного аппарата, сосудов, печени и билиарной системы, мочеполовой системы, крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), расстройства зрения,

слуха, вестибулярные нарушения, кровотечения. В исследованиях Y. Zopf и соавт. [6, 7] было выявлено статистически значимое (уровень статистической значимости $p = 0,0004$) увеличение риска развития НР у женщин со стороны опорно-двигательного аппарата (12,6%) и желудочно-кишечного тракта (32,2%) по сравнению с лицами мужского пола (4,6 и 26,6% соответственно). По данным K. I. Joung и соавт. [8] у женщин чаще, чем у мужчин, развивались НР, вызванные приемом сахароснижающих ЛС — агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и тиазолидиндионов.

Частота развития серьезных НР у женщин была выше, чем у мужчин [5]. Женщины также оказались более подвержены риску развития НР, вызванных вспомогательными компонентами, входящими в состав ЛС [9, 10].

Цель работы — анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний у лиц женского пола.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках: научных публикациях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, клинических и методических руководствах и рекомендациях по фармакотерапии, опубликованных материалах баз данных НР (VigiBase, FAERS, KAERS, Drug Information System of the National Health Care Institute, ADR database of the Netherlands pharmacovigilance centre Lareb), инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Причины более частого развития НР у женщин окончательно не установлены. По-видимому, на степень риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний оказывают влияние такие факторы, как половые различия в структуре и частоте назначения ЛС, некоторые анатомические и физиологические различия мужского и женского организма, различия уровней половых гормонов [2]. Некоторые анатомо-физиологические особенности мужского и женского организмов, которые могут потенциально влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и риск развития лекарственно-индуцированных симптомов, синдромов и заболеваний, представлены в таблице 1.

Например, у женщин чаще, чем у мужчин, на фоне лекарственно-индуцированного удлинения продолжительности интервала QTc на электрокардиограмме развивается тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes). Повышенный риск развития данного типа аритмии, вероятно, обусловлен различным уровнем половых гормонов, в частности соотношением эстроген/тестостерон, что объясняет исходно большие значения продолжительности

интервала QTc на электрокардиограмме у женщин по сравнению с мужчинами [2].

Особенности фармакокинетики у женщин

У женщин деятельность органов и систем и, следовательно, абсорбция, распределение, метаболизм и выведение ЛС несколько отличаются от таковых у мужчин (табл. 2). Фармакокинетические параметры, кроме того, могут в значительной степени изменяться в зависимости от уровня половых гормонов в течение жизни, в различные фазы менструального цикла, во время беременности.

Абсорбция. Биодоступность, полнота и скорость растворения ЛС при пероральном приеме в значительной степени зависят от pH содержимого желудка и кишечника, а также от перистальтики желудочно-кишечного тракта. У женщин кислотность желудочного сока, скорость опорожнения желудка, время транзита через кишечник зависят от концентрации прогестерона и эстрогенов в различные фазы менструального цикла, а также от наличия беременности [22].

Биодоступность ЛС во многом зависит от пути введения и лекарственной формы. Например, при применении трансдермальных терапевтических систем происходит всасывание вещества в подкожно-жировую ткань, которой у женщин, как правило, больше по сравнению с мужчинами, что теоретически в ряде случаев может способствовать увеличению скорости и полноты всасывания [22].

Распределение. Женский организм характеризуется более высоким содержанием жира, но более низким содержанием воды по сравнению с мужским, что может влиять на объем распределения (Vd) некоторых липофильных ЛС, например опиоидов и бензодиазепинов. Жировая ткань в организме женщин действует как резервуар, увеличивая период полувыведения липофильных ЛС, что в конечном итоге может привести к развитию токсических эффектов. Таким образом, логично назначать женщинам более низкие дозы бензодиазепинов, чем мужчинам. Поскольку жировые отложения у женщин могут непропорционально увеличиваться с возрастом, различия в распределении липофильных препаратов у женщин и мужчин также могут увеличиваться с возрастом. Напротив, Vd для водорастворимых препаратов, например миорелаксантов, ниже у женщин, что приводит к их более высокой начальной концентрации в плазме [20–22].

Метаболизм. После всасывания в желудочно-кишечном тракте ЛС с током крови попадают через систему портальной вены в печень, где подвергаются метаболизму под действием ферментов цитохрома P450. Многие ЛС для приема внутрь обладают эффектом первого прохождения через печень, экспрессия и активность ферментов

Таблица 1. Анатомо-физиологические особенности мужского и женского организмов* [11–19]
Table 1. Anatomical and physiological differences between men and women* [11–19]

Анатомо-физиологические параметры	Особенности в зависимости от пола
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
Масса левого желудочка	Больше у мужчин
Объем полости левого желудочка	Больше у мужчин
Ударный объем	Больше у мужчин
Артериальное давление в покое	Выше у мужчин
Частота сердечных сокращений в покое	Выше у женщин
Толерантность к ортостатическому стрессу и нарушению венозного возврата	Выше у мужчин
Длительность интервала QT	Больше у женщин
Риск развития жизнеугрожающих аритмий (в т. ч. лекарственно-индуцированных)	Выше у женщин
<i>Легкие</i>	
Размеры легких	Больше у мужчин
Протяженность дыхательных путей	Больше у мужчин
Площадь диффузии	Больше у мужчин
<i>Костно-мышечная система</i>	
Мышечная масса	Больше у мужчин
Костная масса	Больше у мужчин
Связки и сухожилия	Более прочные у мужчин
Масса жировой ткани	Больше у женщин
<i>Иммунная система</i>	
Размер тимуса	Больше у мужчин
Количество CD4 ⁺ -клеток	Больше у женщин
Количество CD8 ⁺ -клеток	Больше у мужчин
Пролиферация Т-клеток	Активнее у женщин
Количество В-клеток	Больше у женщин
Количество НК-клеток	Выше у мужчин
Продукция антител	Больше у женщин
Экспрессия генов TLR сигнального пути (в т. ч. TLR7)	Выше у женщин
Продукция интерлейкина-10, стимулированная TLR9-моноцитами	Выше у мужчин
Продукция интерлейкина-10	Выше у женщин
Эффективность функционирования антиген-презентирующих клеток	Выше у женщин
Активность интерферона 1-го типа	Выше у женщин
Экспрессия TLR4 макрофагами	Выше у мужчин
Активация макрофагов	Выше у женщин
Способность макрофагов к фагоцитозу	Выше у женщин
<i>Центральная нервная система</i>	
Объем головного мозга	Больше у мужчин
Соотношение серого и белого вещества мозговой ткани	Больше у женщин
Кровоток в центральной нервной системе	Активнее у женщин
Фагоцитарная активность микроглии	Активнее у женщин
Экспрессия репаративных и биохимических факторов контроля воспаления	Активнее у женщин
Способность микроглии к миграции	Выше у мужчин
Экспрессия МНС I, МНС II и рецепторов P2Y ₁₂	Выше у мужчин
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	
Уровень белков теплового шока 27 (Hsp27, белок, защищающий пищевод от термического повреждения, оксидативного стресса и других повреждающих факторов)	Больше у женщин
Базальная и пиковая секреция соляной кислоты в желудке	Больше у мужчин
Базальная и стимулированная приемом пищи концентрация гастрина	Больше у мужчин

Анатомо-физиологические параметры	Особенности в зависимости от пола
Скорость транзита пищи по тонкой кишке	Выше у мужчин
Скорость транзита пищи по толстой кишке	Выше у мужчин
Количество простаглицлинов (PG-I ₂) в толстом кишечнике	Больше у женщин
Скорость опорожнения желчного пузыря	Выше у мужчин
Выработка бикарбонатов поджелудочной железой	Больше у мужчин
Печень	
Масса печени	Больше у мужчин
Общий печеночный кровоток	Сопоставим у мужчин и женщин
Уровень восстановленного глутатиона, кардиолипина, эффективность окислительного фосфорилирования и функционирования дыхательной цепи	Выше у женщин
Количество перекисей, формируемых в процессе клеточного дыхания	Меньше у женщин
Чувствительность эндоплазматического ретикулума к стрессу (в том числе лекарственно-индуцированному)	Выше у мужчин
Проницаемость клеточных мембран гепатоцитов	Выше у женщин
Почки	
Экспрессия натрий-глюкозного котранспортера	Больше у женщин
Экспрессия аквапорина 1	Больше у мужчин
Экспрессия фосфоенолпируват-карбоксикиназы, глутамин-синтазы, Na-K-Cl котранспортера, изоформ аммонийного транспортера транспортеров аммиака/аммония типа В (RhBG) и типа С (RhCG)	Больше у женщин
Активность реабсорбции	Выше у мужчин

Примечание. МНС — главный комплекс гистосовместимости; NK-клетки — естественные киллеры; PG-I₂ — простаглицлин I₂; TLR — Толл-подобные рецепторы.

*У женщин деятельность органов и систем и риски развития нарушений их функции (в том числе лекарственно-индуцированных) подвержены значительным колебаниям в зависимости от уровня половых гормонов.

Note. MHC—major histocompatibility complex; NK-cells—Natural killer-cells; PG-I₂—prostaglandin I₂, TLR—Toll-like receptor.

*Functions of body organs and systems and risks of disorders (including drug-induced ones) in women are subject to significant fluctuations depending on the level of sex hormones.

Таблица 2. Особенности абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств в женском организме [20–22]

Table 2. Specific characteristics of medicine absorption, distribution, metabolism, and excretion in women [20–22]

Фармакокинетический параметр	Особенности фармакокинетики
Абсорбция	Увеличение абсорбции жирорастворимых лекарственных средств, особенно при применении трансдермальных лекарственных форм. Увеличение концентрации водорастворимых лекарственных средств. Снижение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (C _{max}), повышение абсорбции слабых кислот, снижение абсорбции слабых оснований
Распределение	Объем распределения жирорастворимых лекарственных средств выше у женщин, чем у мужчин. Повышение риска депонирования жирорастворимых лекарственных средств у женщин за счет более высокого процента жира. Увеличение периода полувыведения жирорастворимых лекарственных средств за счет их аккумуляции в жировой ткани. Объем распределения водорастворимых молекул ниже у женщин, чем у мужчин
Метаболизм	Изменение активности метаболизма некоторых лекарственных средств за счет особенностей экспрессии и активности изоферментов цитохрома P450
Выведение	Снижение скорости элиминации лекарственных средств. Снижение скорости экскреции лекарственных средств почками (особенно актуально для лекарственных средств с преимущественно почечным выведением, например дигоксина, метотрексата, габапентина, прегабалина). Снижение общего клиренса

которой отличаются в зависимости от пола. При этом ЛС, вводимые внутривенно, трансдермально или путем всасывания с поверхности слизистых оболочек (например, интраназально, интравагинально) попадают непосредственно в системный кровоток, минуя печень. Из-за половых различий метаболизма разные пути введения теоретически могут быть более предпочтительными для лиц разного пола [22]. Многими учеными отмечаются выраженные различия экспрессии ферментов семейства цитохрома P450 в зависимости от пола [23–25]. Особенности активности/экспрессии ферментов, некоторых транспортных белков и белков множественной лекарственной устойчивости систематизированы в таблице 3.

Клиническое значение различий в экспрессии изоферментов цитохрома P450 и белков-переносчиков у женщин и мужчин требует дальнейшего изучения, однако теоретически эти различия будут оказывать непосредственное влияние на метаболизм и концентрацию ЛС-субстратов в сыворотке крови, тем самым изменяя их эффективность и риски развития осложнений.

Выведение. Почки играют важную роль в процессе элиминации ЛС. ЛС могут выводиться с мочой посредством клубочковой фильтрации, пассивной диффузии и активной секреции. Увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации увеличивает скорость выведения препарата почками. При стандартизации по площади

поверхности тела почечный кровоток, клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция у мужчин больше, чем у небеременных женщин [17, 20]. Таким образом, за счет более низкого почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации у небеременных женщин по сравнению с мужчинами отмечен более медленный клиренс ЛС, которые активно выводятся через почки [17].

Особенности фармакодинамики у женщин

Эффективность некоторых ЛС и риск развития НР при их использовании в стандартных дозах могут быть связаны с половой принадлежностью пациента (табл. 4).

У мужчин и женщин, например, различается эффективность антидепрессантов и антипсихотических препаратов. У женщин для лечения депрессии более эффективно применение СИОЗС, особенно сертралина, по сравнению с трициклическими антидепрессантами, такими как имипрамин [29–31]. У мужчин же, напротив, отмечается более выраженный регресс депрессивной симптоматики на фоне терапии трициклическими антидепрессантами по сравнению с СИОЗС [29–31]. У женщин отмечена большая эффективность терапии типичными антипсихотиками, такими как галоперидол и перфеназин, по сравнению с лицами мужского пола, которым для достижения сходного эффекта обычно требуются дозы в два раза выше.

Таблица 3. Особенности активности/экспрессии ферментов и транспортных белков, участвующих в метаболических реакциях в зависимости от пола пациента [17, 20, 23–26]

Table 3. Gender-specific characteristics of activity/expression of enzymes and transport proteins involved in metabolic pathways [17, 20, 23–26]

Фермент	Активность/экспрессия в зависимости от пола
Ацетилхолинэстераза	Более выражена у мужчин
Бутирилхолинэстераза	По данным клинических исследований — более выражена у мужчин, по данным доклинических исследований — у лабораторных животных женского пола
Цитохром (CYP) 2A2, 2C11, 3A2	Экспрессируются только у мужчин
CYP1A2	Более выражена у мужчин
CYP2A6	Более выражена у женщин
CYP2 B6	Более выражена у мужчин
CYP2D6	Более выражена у мужчин
CYP2E1	Более выражена у мужчин
CYP3A4	Более выражена у женщин
Дигидропиримидиндегидрогеназа	Более выражена у мужчин
Тиопуринметилтрансфераза	Более выражена у мужчин
Уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза (Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase, UGT)	У мужчин: UGT2b1 (печень), UGT2b5/37/38 (почки), UGT1a6 (легкие)
Переносчик урата 1 (Urate transporter 1, URAT1)	Более выражена у мужчин
Транспортный полипептид органических анионов-4 (Organic anion transporting polypeptides, OATP4)	Более выражена у женщин
Белки множественной лекарственной устойчивости (Multidrug resistance proteins, Mrp)	Mrp2 — более выражена у женщин. Mrp3 — более выражена у женщин

Таблица 4. Особенности фармакодинамики некоторых лекарственных средств в зависимости от пола пациента [17, 20, 29–41]

Table 4. Gender-specific differences in pharmacodynamics of some medicines [17, 20, 29–41]

Группа лекарственных средств (лекарственное средство)	Особенности в зависимости от пола
<i>Увеличение эффекта (увеличение риска развития дозозависимых нежелательных реакций при использовании в стандартных дозах)</i>	
Миорелаксанты (векуроний, рокуроний, панкуроний)	У женщин эффективность выше на 20–30%, чем у мужчин
Глюкокортикостероидные средства (метилпреднизолон)	У женщин для подавления секреции кортизола требуется концентрация метилпреднизолона в сыворотке крови на 50% меньшая, чем у мужчин
Инсулины	У женщин чувствительность тканей к инсулину выше, чем у мужчин
Антиаритмические лекарственные средства (амиодарон, соталол, хинидин, дизопирамид)	У женщин выше риск развития тахикардии типа «пируэт»
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	У женщин эффективность выше, чем у мужчин
<i>Уменьшение эффекта (необходимость использования более высоких доз и, следовательно, увеличение риска развития нежелательных реакций)</i>	
Трициклические антидепрессанты	У женщин эффективность ниже, чем у мужчин

По-видимому, это связано с половыми различиями в метаболическом клиренсе ЛС [29, 33, 34].

У женщин более выражено анальгетическое действие опиоидов [29, 35–37]. Чтобы добиться эквивалентного обезболивания, мужчинам требуется доза морфина на 30–40% выше [36]. Такие различия объясняются диморфизмом в метаболизме опиоидов или действием опиоидов на клеточном уровне. У женщин на фоне приема опиоидных анальгетиков также чаще отмечается выраженная седация и угнетение дыхания по сравнению с мужчинами [29, 35–37].

Бета-адреноблокаторы, особенно метопролол, вызывают более выраженный фармакодинамический ответ у женщин [38–40]. Никаких различий в периоде полувыведения у мужчин и женщин не наблюдалось, однако у женщин, принимающих метопролол, выявлено более выраженное снижение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений при физической нагрузке. Эти различия обусловлены более высокой концентрацией ЛС в плазме крови у женщин [29].

Влияние половых гормонов на фармакокинетику и фармакодинамику

Описано несколько механизмов влияния половых гормонов на риск развития НР и межлекарственных взаимодействий, в частности, возможно развитие фармакодинамических взаимодействий между половыми гормонами и ЛС [42]. Например, тестостерон и/или эстрогены могут модулировать фармакодинамику оланзапина на D2-рецепторах [22]. ЛС могут конкурировать с половыми гормонами за транспортные белки, тем самым влияя

на последующий метаболизм или доступность белка-мишени и изменяя внеклеточные концентрации ЛС. Транспортёр органических анионов OATP1B1, кодируемый геном *SLCO1B1*, отвечает за транспорт эстрогенов, включая эстрон-3-сульфат и эстрадиол-17 β -D-глюкуронид, а также является переносчиком статинов. В случае одновременного присутствия нескольких субстратов данного белка-переносчика происходит его конкурентное ингибирование. Влияние пола и генетических вариантов *SLCO1B1* на эффективность и безопасность лечения статинами было продемонстрировано в ряде исследований [43, 44]. У женщин отмечено повышение риска статин-индуцированной миопатии, особенно среди носителей аллеля *SLCO1B1 c.521C*, что позволяет предположить наличие клинически значимой конкуренции между статинами и половыми гормонами за белок-переносчик [43]. Кроме того, по данным E. G. Schuetz и соавт. [45] имеются явные половые различия в экспрессии транспортных белков. Так, например, выявлено, что экспрессия Р-гликопротеина (одного из ключевых транспортных белков, ответственного в том числе за выведение ЛС из клеток) в гепатоцитах происходит в 2 раза более активно у мужчин по сравнению с женщинами. Авторы исследования отмечают, что полученные данные свидетельствуют в пользу возможного повышения рисков фармакотерапии, особенно у пациентов, получающих химиотерапию по поводу новообразований, в том числе печени, и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [45].

Естественные колебания уровней эндогенных половых стероидных гормонов у женщин во время менструального цикла, беременности

и в перименопаузе могут влиять на эффективность фармакотерапии и обуславливать развитие НР. Многие женщины, кроме того, принимают препараты половых гормонов в качестве средств контрацепции, для коррекции вегетативных расстройств, в качестве заместительной гормональной терапии. Применение гормональных препаратов может не только стать причиной развития НР, но и повлиять на эффективность и безопасность других ЛС, изменяя их метаболизм или задействуя другие описанные в данном разделе механизмы [19]. При одновременном применении оральные контрацептивы за счет индукции уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазной системы могут ускорять метаболизм ЛС, которые в значительной степени подвергаются конъюгированию с глюкуроновой кислотой. Например, в ряде исследований было продемонстрировано, что метаболизм ламотриджина существенно (>50%) активизируется на фоне одновременного приема с оральными контрацептивами. В большинстве случаев это было ассоциировано с увеличением частоты возникновения судорог в связи с уменьшением противосудорожного эффекта ламотриджина. Изменения были обусловлены эстрогеновым, но не прогестинным компонентом препарата [46].

Изменения уровней эндогенных половых гормонов на фоне беременности также будут влиять на эффективность фармакотерапии. Под действием эстрогенов происходит увеличение объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости, которые влияют на распределение и клиренс ЛС, но в первую очередь — изменяется активность ферментов. Например, активность изофермента CYP1A2 снижается во время беременности, что приводит к изменению метаболизма, например, кофеина и теофиллина. Кроме того, во время беременности может наблюдаться подавление активности изофермента CYP2C19 эндогенными половыми стероидами [22]. Напротив, активность других ферментов повышается, прежде всего во втором и третьем триместрах, включая активность CYP2C9, CYP3A4 и UGT1A4. Наконец, активность ряда ферментов, таких как CYP2D6, изменяется на протяжении всей беременности и может отличаться в зависимости от триместра. Влияние гормональных изменений во время беременности на гены-переносчики ЛС не очень хорошо изучено, но может включать активацию рецепторов эстрогенов и андрогенов [22].

В менопаузальный период наблюдается выраженное снижение концентрации циркулирующих в крови эстрогенов, а также изменение локализации и способа их синтеза (превращение андрогенов в эстрогены под действием ароматазы в жировой ткани и коже). Вследствие снижения количества эстрогенов происходит изменение активности

ферментов, задействованных в метаболизме ЛС. Например, активность изофермента CYP3A4 в кишечнике снижается примерно на 20% [17, 20, 29], следовательно будет снижаться скорость метаболизма ЛС — субстратов данного фермента. У женщин, находящихся в перименопаузе и постменопаузе, клинически это может проявляться повышением эффекта этих препаратов и увеличением риска развития НР при их применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более высокий риск развития осложнений фармакотерапии и лекарственно-индуцированных заболеваний у женщин обусловлен совокупностью факторов, таких как анатомо-физиологические особенности организма, особенности активности/экспрессии ферментов и транспортных белков, колебания уровня половых гормонов (в течение месяца, в различные периоды жизни) и связанные с ними особенности абсорбции, распределения, метаболизма и выведения ЛС. Прием женщинами препаратов половых гормонов с целью заместительной гормональной терапии или контрацепции также может приводить к развитию НР, а при совместном применении с другими ЛС — влиять на их фармакокинетику, фармакодинамику и отношение возможной пользы к ожидаемому риску в связи с развитием эффектов, аналогичных эффектам естественных половых гормонов.

Для снижения рисков развития НР у женщин целесообразно рекомендовать:

- использование более низких по сравнению с мужчинами доз липофильных ЛС (бензодиазепины и др.) и ЛС, эффективность которых у женщин выше, чем у мужчин (миорелаксанты, инсулин и др.);
- подбор и коррекцию дозы ЛС, элиминируемых преимущественно через почки, в зависимости от скорости клубочковой фильтрации;
- регулярный контроль жизненно важных показателей (например, длительность интервала QTc) в случае использования ЛС, которые потенциально могут оказывать на них негативное влияние.

При выборе схемы фармакотерапии для лиц женского пола необходимо также принимать во внимание режим дозирования и путь введения лекарственных препаратов, что позволит повысить безопасность лечения.

Вклад авторов. Д. А. Сычев — идея, концепция и дизайн исследования, анализ научной литературы, утверждение окончательной версии статьи; О. Д. Остроумова — написание текста, критический пересмотр содержания, доработка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А. П. Перверзев — существенный вклад в дизайн исследования, сбор

и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, написание и редактирование рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; **А. И. Кочетков** — сбор, анализ и систематизация данных литературы, работа с табличным материалом; **Т. М. Остроумова** — сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация данных, написание отдельных разделов статьи, критический пересмотр содержания статьи; **М. В. Клепикова** — сбор и анализ данных клинических рекомендаций, методических руководств, баз данных о нежелательных реакциях; **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, analysis of scientific literature, approval of the final version of the paper for publication; **Olga D. Ostroumova**—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 and editing 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, preparation of tables; **Tatiana M. Ostroumova**—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, interpretation of the data, writing of individual parts of the paper, revision of the text; **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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. An increasing trend in the prevalence of polypharmacy in Sweden: a nationwide register-based study. *Front Pharmacol.* 2020;11:326. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00326>
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- de Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, van Puijenbroek EP. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: an explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(7):1507–15. <https://doi.org/10.1111/bcp.13923>
- Yu Y, Chen J, Li D, Wang L, Wang W, Liu H. Systematic analysis of adverse event reports for sex differences in adverse drug events. *Sci Rep.* 2016;6:24955. <https://doi.org/10.1038/srep24955>
- Yeon HR, Kang SO, Min KH, Choi Y, Hwang B, Kim HJ, Lee KE. Sex differences in adverse drug reactions using the Korea institute of drug safety and risk management database. *Yakhak Hojei.* 2020;64(1):79–86 (In Korean). <https://doi.org/10.17480/psk.2020.64.1.79>
- Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn EG, Dormann H. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology.* 2009;84(6):333–9. <https://doi.org/10.1159/000248311>
- Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(10):999–1004. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0494-6>
- Joung KI, Jung GW, Park HH, Lee H, Park SH, Shin JY. Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Sci Rep.* 2020;10:17545. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74000-4>
- Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs.* 1995;50(1):1–6. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550010-00001>
- Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:187103. <https://doi.org/10.1155/2011/187103>
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–38. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
- Blair ML. Sex-based differences in physiology: what should we teach in the medical curriculum? *Adv Physiol Educ.* 2007;31(1):23–5. <https://doi.org/10.1152/advan.00118.2006>
- Karlstadt RG, Hogan DL, Foxx-Orenstein A. Normal physiology of the gastrointestinal tract and gender differences. In: Legato MJ, ed. *Principles of Gender-Specific Medicine.* San Diego: Elsevier Academic Press; 2004. P. 377–96. <https://doi.org/10.1016/b978-012440905-7/50304-2>
- Yanguas-Casás N. Physiological sex differences in microglia and their relevance in neurological disorders. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2020;7:13–22. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2019.31>
- Layton AT, Sullivan JC. Recent advances in sex differences in kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(2):F328–F331. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00584.2018>
- Mennecozzi M, Landesmann B, Palosaari T, Harris G, Whelan M. Sex differences in liver toxicity—do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro? *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0122786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122786>
- Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:187103. <https://doi.org/10.1155/2011/187103>
- Pampori NA, Shapiro BH. Gender differences in the responsiveness of the sex-dependent isoforms of hepatic P450 to the feminine plasma growth hormone profile. *Endocrinology.* 1999;140(3):1245–54. <https://doi.org/10.1210/endo.140.3.6545>
- Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, Amann D, Carr LG, Sandrasegaran K, et al. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1552–7. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70035-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70035-6)
- Chu T. Gender differences in pharmacokinetics. *US Pharm.* 2014;39(9):40–3. <https://www.uspharmacist.com/article/gender-differences-in-pharmacokinetics>
- Tannenbaum C, Day D, Matera Alliance. Age and sex in drug development and testing for adults. *Pharmacol Res.* 2017;121:83–93. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.027>
- Moyer AM, Matey ET, Miller VM. Individualized medicine: sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00541. <https://doi.org/10.1002/prp2.541>
- Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol.* 2009;76(2):215–28. <https://doi.org/10.1124/mol.109.056705>
- Kobayashi K, Abe C, Endo M, Kazuki Y, Oshimura M, Chiba K. Gender difference of hepatic and intestinal CYP3A4 in CYP3A-humanized mice generated by a human chromosome-

- engineering technique. *Drug Metab Lett.* 2017;11(1):60–7. <https://doi.org/10.2174/1872312811666170404153804>
25. Rasmussen MK, Zamaratskaia G, Ekstrand B. Gender-related differences in cytochrome P450 in porcine liver—implication for activity, expression and inhibition by testicular steroids. *Reprod Domest Anim.* 2011;46(4):616–23. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2010.1714.x>
 26. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol.* 2014;171(3):580–94. <https://doi.org/10.1111/bph.12362>
 27. van Assema DM, Lubberink M, Rizzu P, van Swieten JC, Schuit RC, Eriksson J, et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer's disease patients: effect of polymorphisms in the ABCB1 gene. *EJNMMI Res.* 2012;2(1):57. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-57>
 28. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int.* 1980;18(2):152–61. <https://doi.org/10.1038/ki.1980.124>
 29. Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician.* 2009;80(11):1254–8.
 30. Baca E, Garcia-Garcia M, Porras-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(1):57–65. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00177-5](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00177-5)
 31. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(9):1445–52. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1445>
 32. Bano S, Akhter S, Afridi MI. Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14(3):161–5.
 33. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004;161(8):1324–33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1324>
 34. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(4):317–24. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01352.x>
 35. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci.* 1997;20(3):371–80; discussion 435–513. <https://doi.org/10.1017/s0140525x97221485>
 36. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(3):241–59. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00036.x>
 37. Craft RM. Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sci.* 2003;72(24):2675–88. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00178-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00178-4)
 38. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66(6):594–601. <https://doi.org/10.1053/cp.1999.v66.103400001>
 39. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(3):306–13. <https://doi.org/10.1001/jama.295.3.306>
 40. Cavallari LH, Helgason CM, Brace LD, Viana MA, Nutescu EA. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):812–7. <https://doi.org/10.1345/aph.1G569>
 41. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999;37(11):529–47. PMID: 10584975
 42. Eugene AR, Masiak J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(6):417–24. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1314011>
 43. Hubacek JA, Dlouha D, Adámkova V, Lanska V, Ceska R, Vrablik M. Possible gene-gender interaction between the SLCO1B1 polymorphism and statin treatment efficacy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33 Suppl 2:22–5. PMID: 23183505
 44. Zhou Q, Chen QX, Ruan ZR, Yuan H, Xu HM, Zeng S. CYP2C9*3(1075A>C), ABCB1 and SLCO1B1 genetic polymorphisms and gender are determinants of inter-subject variability in pitavastatin pharmacokinetics. *Pharmazie.* 2013;68(3):187–94. PMID: 23556337
 45. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):1011–8. PMID: 7473127
 46. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure.* 2008;17(2):141–4. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.012>

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 31.03.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 28 December 2020

Revised 31 March 2021

Accepted for publication 21 June 2021

Изучение безопасности применения лекарственных препаратов у беременных женщин в Республике Крым

А. В. Матвеев^{1,2}, *Е. А. Егорова¹, А. Е. Крашенинников², Е. И. Коняева¹

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, б-р Ленина, д. 5/7, Симферополь, 295006, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», Малая Сухаревская пл., д. 2, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. По данным международных эпидемиологических исследований около 80% женщин сталкиваются с необходимостью применения лекарственных препаратов в период беременности, в основном — в течение первых недель органогенеза при незапланированной беременности, а также для лечения хронических заболеваний матери либо острых состояний, развивающихся на фоне протекающей беременности. Особенности фармакокинетических и фармакодинамических процессов в организме беременной способствуют развитию при этом нежелательных реакций (НР), многие из которых являются серьезными и представляют угрозу жизни пациентки. **Цель работы:** изучение частоты и особенностей развития НР, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), у беременных, проживающих на территории Республики Крым. **Материалы и методы:** проанализированы спонтанные сообщения о НР при применении лекарственных препаратов, внесенные в региональную базу данных ARCADE в период с 01.01.2009 по 31.12.2018, которые развивались у пациенток, соответствующих критерию «Беременные женщины/роды». **Результаты:** за указанный период в базу данных была внесена информация о 268 случаях развития НР у беременных. Наиболее частой причиной развития НР у данной категории пациентов являлось применение противомикробных препаратов для системного применения (130 случаев, 48,5%), средств, влияющих на кроветворение и кровь (54 случая, 20,15%), и средств, влияющих на функции желудочно-кишечного тракта (29 случаев, 10,82%). Изучение клинических проявлений НР позволило выявить высокую частоту развития местных аллергических реакций (140 случаев, 52,2%), случаев угнетения кроветворения (60 случаев, 22,4%), диспепсических расстройств (36 случаев, 13,4%). На основании результатов проведенного анализа серьезности зарегистрированных НР установлено, что в 15 случаях (5,6%) назначение лекарственного препарата представляло угрозу жизни и требовало неотложной фармакотерапии и отмены подозреваемого препарата, в 8 случаях (3%) — сопровождалось необходимостью госпитализации или продлением сроков госпитализации пациентки, в 3 случаях (1,12%) — наступлением временной нетрудоспособности. **Выводы:** результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших ретроспективных и проспективных исследований, направленных на изучение безопасности применения лекарственных препаратов у беременных и оценку рисков токсического влияния препаратов на плод.

Ключевые слова: нежелательные реакции; лекарственные препараты; беременность; роды; токсичность; ретроспективное исследование

Для цитирования: Матвеев АВ, Егорова ЕА, Крашенинников АЕ, Коняева ЕИ. Изучение безопасности применения лекарственных препаратов у беременных женщин в Республике Крым. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):95-102. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-95-102>

***Контактное лицо:** Егорова Елена Александровна; elena212007@rambler.ru

Study of Safety of Medicinal Products in Pregnant Women in Crimea

A. V. Matveev^{1,2}, *E. A. Egorova¹, A. E. Krasheninnikov², E. I. Konyaeva¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol 295006, Russian Federation

² National Pharmacovigilance Research Center, 2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. According to international epidemiological studies, about 80% of women have to use medicinal products during pregnancy, mainly during the first weeks of organogenesis in the case of an unplanned pregnancy, and for the treatment of chronic diseases or acute conditions developing during pregnancy. Specificity of pharmacokinetics and pharmacodynamics in pregnant women contributes to the development of adverse drug reactions (ADRs), many of which are serious and pose a threat to the life of the patient. **The aim of the study** was to retrospectively assess the frequency and development of ADRs in pregnant women living in the Republic of Crimea, based on the data in the regional safety database ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database). **Materials and methods:** the authors analysed spontaneous ADR reports registered in the ARCADE database from 1 January 2009 until 31 December 2018 for the category of patients described as “Pregnant women/childbirth”. **Results:** during the specified period, 268 ADR cases in pregnant women were added to the database. The most common reasons of ADRs in this category of patients were antibacterials for systemic use (130 cases, 48.5%), agents that have an effect on haematopoiesis and blood (54 cases, 20.15%), and agents that have an effect on the functions of the gastrointestinal tract (29 cases, 10.82%). The study of ADR clinical manifestations revealed a high incidence of local allergic reactions (140 cases, 52.2%), inhibition of haematopoiesis (60 cases, 22.4%), and dyspepsia (36 cases, 13.4%). The analysis of the severity of the registered ADRs demonstrated that in 15 cases (5.6%) the use of the prescribed medicinal product posed

a threat to the patient's life and required urgent pharmacotherapy and discontinuation of the suspected medicine, in 8 cases (3%) it resulted in hospitalisation or prolongation of hospital treatment, and in 3 cases (1.12%) it resulted in the temporary inability to work. **Conclusions:** the results of the study indicate the need for further retrospective and prospective studies aimed at analysing the safety of medicine use in pregnant women and assessing the risks of toxic effects on the foetus.

Key words: adverse reactions; medicinal products; pregnancy; childbirth; toxicity; retrospective study

For citation: Matveev AV, Egorova EA, Krashennikov AE, Konyaeva EI. Study of safety of medicinal products in pregnant women in Crimea. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):95-102. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-95-102>

***Corresponding author:** Elena A. Egorova; elena212007@rambler.ru

Применение лекарственных препаратов (ЛП) у беременных в большинстве случаев сопровождается высокими рисками не только для самой женщины, но и для развивающегося плода [1]. Это обусловлено в первую очередь отсутствием возможности проведения рандомизированных клинических исследований применения ЛП для данной категории пациентов, а также особенностями организма женщины на разных сроках беременности, которые определяют выраженные изменения фармакокинетики и фармакодинамики многих ЛП [2–4]. Несмотря на это, частота применения ЛП у беременных достигает 80% и в большинстве случаев ЛП используют в течение первых недель органогенеза при незапланированной беременности, а также при лечении хронических заболеваний матери либо острых состояний, развивающихся на фоне протекающей беременности [5–7]. Назначение ЛП беременным может быть также связано с необходимостью медикаментозной коррекции осложнений акушерской ситуации, что в последующем может повлиять и на состояние новорожденного [8, 9].

Представленные факты свидетельствуют о необходимости тщательного изучения возможных рисков, обусловленных применением ЛП, для осуществления рационального и безопасного выбора медикаментозного лечения и снижения вероятности развития нежелательных реакций (НР) как у беременной, так и у плода [10–13].

Цель работы — изучение частоты и особенностей развития НР, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), у беременных, проживающих на территории Республики Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали спонтанные сообщения о НР при применении ЛП, внесенные в региональную (Республика Крым) базу данных ARCADE, сформированную на платформе FileMaker и поддерживающую внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным запросам пользователя. Выборку спонтанных сообщений проводили за период

с 01.01.2009 по 31.12.2018 среди групп пациентов особого внимания по категории «Беременные женщины/роды». Критерии НР: нежелательной реакцией считали любую непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма беременной, обусловленную применением ЛП¹. Решения о репортировании принимали лечащие врачи на основании подозрения на наличие причинно-следственной связи между приемом ЛП и наблюдаемыми клиническими проявлениями НР.

Основными критериями анализа спонтанных сообщений о НР у беременных были: показания к применению ЛП, частота развития НР при применении отдельных фармакологических групп ЛП, распределение представленных случаев НР по способу введения ЛП, клиническим проявлениям НР, аллергологическому анамнезу пациенток, необходимости и способам медикаментозной коррекции НР, количеству одновременно назначенных ЛП. Дополнительно был проведен анализ серьезности исходов НР (летальная, угрожающая жизни, приведшая к госпитализации или ее продлению, вызвавшая стойкую либо выраженную нетрудоспособность или инвалидность, пороки развития).

Распределение случаев возникновения НР по отдельным фармакологическим группам ЛП осуществляли с использованием анатомо-терапевтически-химической классификации (АТХ-классификации) лекарственных средств, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения². Определение степени серьезности НР осуществляли в соответствии с п. 51 статьи 4 Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Распределение всех выявленных случаев развития НР по указанным критериям проводили с использованием программы Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период 2009–2018 гг. в базу данных ARCADE была внесена информация о 268 случаях развития НР у пациенток, соответствующих критерию «Беременные женщины/роды», что составило

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

² Анатомо-терапевтически-химическая система классификации. <https://www.vidal.ru/drugs/atc>

Таблица 1. Распределение подозреваемых лекарственных средств в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией

Table 1. Distribution of suspected medicines according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system

Код лекарственного средства	Количество случаев развития нежелательных реакций	
	абсолютное значение, ед.	относительное значение, %
A — пищеварительный тракт и обмен веществ	29	10,82
B — средства, влияющие на кроветворение и кровь	54	20,15
C — средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	3	1,12
D — средства, применяющиеся в дерматологии	5	1,87
G — мочеполовая система и половые гормоны	12	4,48
H — гормоны системного действия	7	2,61
J — противомикробные препараты для системного применения	130	48,5
M — костно-мышечная система	2	0,75
N — средства, влияющие на нервную систему	20	7,46
R — средства, влияющие на дыхательную систему	6	2,24
Итого случаев развития нежелательной реакции	268	100

3,93% от общего количества спонтанных сообщений, зарегистрированных в этот период (6822 сообщений). Из них в 227 случаях (84,7%) применение ЛП было обусловлено необходимостью назначения фармакотерапии во время беременности, а в 41 случае (15,3%) — при проведении родов.

Важно отметить, что сбор информации о НР при применении ЛП проводили на основании добровольного заполнения субъектами обращения лекарственных средств «Извещений о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата»³ и предоставления ими информации о НР в региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств, что не позволило определить истинную частоту возникновения НР у представленной категории пациентов в Республике Крым.

Причиной развития НР у беременных, по данным спонтанных сообщений, стало применение ЛП 10 групп в соответствии с АТХ-классификацией (табл. 1).

Среди отдельных фармакологических групп ЛП, вызвавших развитие НР, преобладали противомикробные препараты для системного применения (код АТХ: J01) — 61 случай (22,7% от общего количества зарегистрированных случаев НР у беременных), противовирусные препараты прямого действия (код АТХ: J05) — 69 случаев (25,7%) и антианемические средства (код АТХ: B03) — 32 случая (11,9%). Значительно реже НР наблюдались при применении ЛП других фармакологических групп: препараты для лечения функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта — 13 случаев (4,85%), витаминные препараты — 10 случаев (3,7%),

психолептики — 10 случаев (3,7%), гормональные препараты — 7 случаев (2,6%).

Выраженное преобладание случаев развития НР при применении противомикробных и противовирусных средств потребовало дальнейшего изучения частоты развития НР среди отдельных фармакологических групп с целью выявления препаратов, требующих особой осторожности при назначении беременным. Анализ распределения частоты развития НР при использовании противомикробных препаратов для системного применения показал, что наибольшее количество НР (29 случаев, 10,8%) было ассоциировано с назначением антибиотиков цефалоспоринового ряда (рис. 1). Отметим, что применение препаратов группы тетрациклинов (1 случай, 0,37%) было связано с самолечением беременной при несостоявшемся аборте, а использование производных имидазола (11 случаев, 4,1%) было обусловлено необходимостью проведения антибиотикопрофилактики в родовой и послеродовой периоды.

В группе противовирусных препаратов НР преимущественно были ассоциированы с применением антиретровирусных препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (7 случаев, 2,6% от общего количества зарегистрированных случаев НР у беременных), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (5 случаев, 1,86%), комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ (56 случаев, 20,9%). При этом случаи развития НР при применении комбинированных противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ, составили 43% от всех зарегистрированных случаев развития НР при назначении противомикробных препаратов для системного

³ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

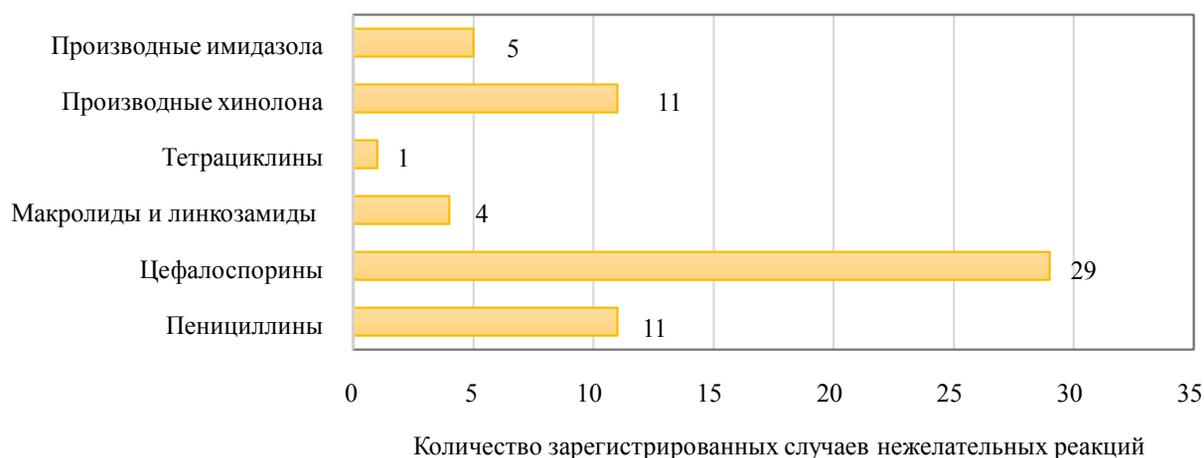


Рис. 1. Частота развития нежелательных реакций группы противомикробных препаратов системного применения (код АТХ: J01) у женщин в период беременности и родов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных ARCADE в 2009–2018 гг.)

Fig. 1. The frequency of adverse reactions to antibacterials for systemic use (ATC-code J01) in women during pregnancy and childbirth (according to spontaneous reports submitted to the ARCADE database in 2009–2018)

применения (код АТХ: J). Представленная категория препаратов во всех случаях была представлена комбинацией зидовудина и ламивудина. Важно отметить, что, несмотря на высокие риски развития НР при применении указанных противовирусных препаратов, антиретровирусная терапия показана всем беременным ВИЧ-инфицированным женщинам независимо от срока беременности с целью профилактики передачи вируса иммунодефицита человека от матери ребенку⁴ [14]. Два случая развития НР (0,75% от общего количества зарегистрированных случаев НР у беременных) наблюдались при применении препарата группы ингибиторов нейраминидазы осельтамивира.

Изучение путей введения ЛП, ассоциированных с развитием НР, позволило определить, что наиболее часто препараты применялись перорально (168 случаев, 62,7%), реже вводились внутривенно (55 случаев, 20,5%) и внутримышечно (32 случая, 11,9%).

Дальнейшим направлением анализа спонтанных сообщений стало изучение клинических проявлений НР (рис. 2).

Важно отметить высокую частоту развития у беременных на фоне применения ЛП местных аллергических реакций (140 случаев, 52,2%), случаев угнетения кроветворения (60 случаев, 22,4%), диспепсических расстройств (36 случаев, 13,4%). Основными клиническими проявлениями НР со стороны кожных покровов были зуд, мелкоочаговые высыпания по всему телу, высыпания по типу крапивницы, гиперемия кожных покровов. Угнетение кроветворения проявлялось в виде

резкого снижения уровня гемоглобина, что в большинстве случаев было вызвано получением беременной антиретровирусной терапии и потребовало замены препарата и медикаментозной коррекции.

Высокая частота развития кожных аллергических реакций у беременных выявила необходимость дополнительного изучения аллергологического анамнеза пациенток. Результаты анализа показали, что в большинстве случаев (241 случай, 89,9%) алергоанамнез был не отягощен. Значительно реже наблюдались случаи применения ЛП у беременных с отягощенным алергоанамнезом: лекарственная аллергия (23 случая, 8,6%), бытовая аллергия (1 случай, 0,37%), смешанная аллергия (3 случая, 1,12%).

В 5 случаях (1,9%) применение ЛП у беременных сопровождалось клиническими проявлениями НР, угрожающими жизни, в виде отека Квинке, анафилактического шока и синдрома Лайелла. Развитие анафилактического шока было обусловлено внутривенным введением цефтриаксона и окситоцина (по 1 случаю, 0,37%), случаи отека Квинке наблюдались при парентеральном введении метронидазола на фоне родовой деятельности (1 случай, 0,37%) и при пероральном применении комбинированного препарата метамизол натрия+пифенофон+фенпивериния бромид при угрозе преждевременных родов у женщины на 33 неделе беременности. Целесообразно отметить, что применение этого комбинированного препарата противопоказано при беременности (особенно в I триместре беременности и в последние 6 недель)⁵. Развитие синдрома Лайелла

⁴ Володин НН, ред. Клинические рекомендации по проведению профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. М.; 2015.

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

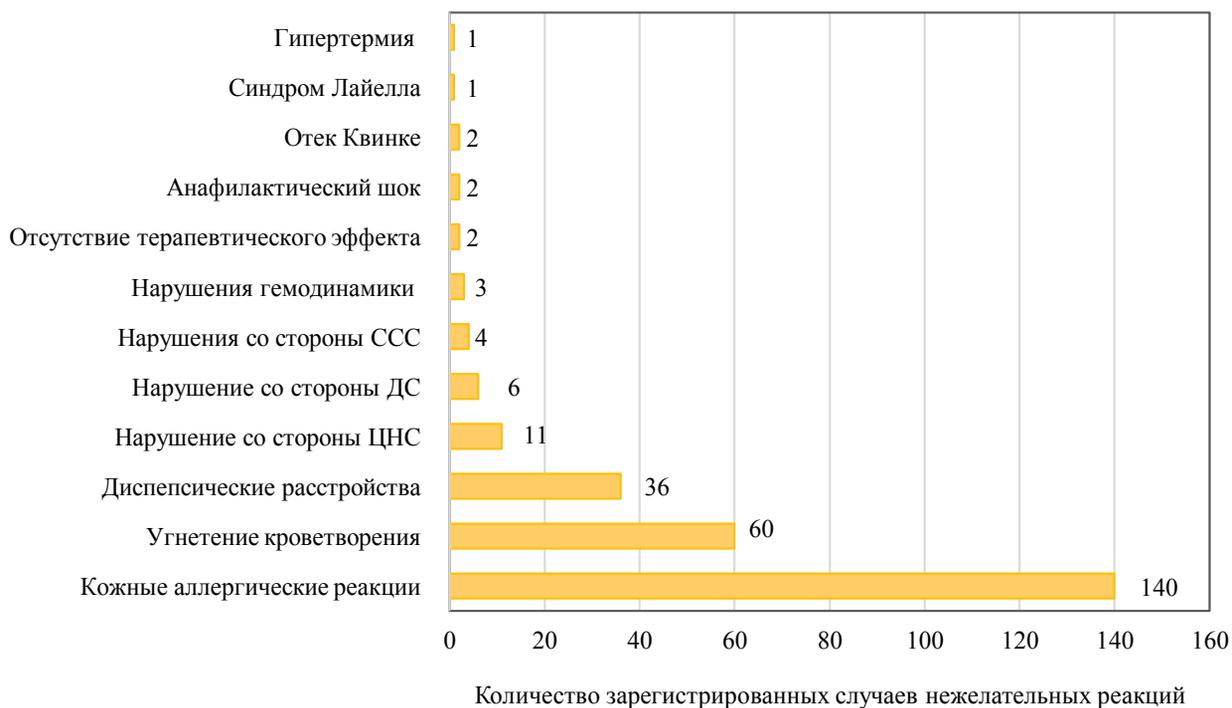


Рис. 2. Клинические проявления нежелательных реакций лекарственных препаратов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных ARCADe в 2009–2018 гг.): ССС — сердечно-сосудистая система; ДС — дыхательная система; ЦНС — центральная нервная система

Pict. 2. Clinical manifestations of adverse drug reactions (according to spontaneous reports submitted to the ARCADe database in 2009–2018): ССС — cardiovascular system; ДС — respiratory system; ЦНС — central nervous system

на фоне внутривенного введения комбинированного препарата цефтриаксон+сульбактам сопровождалось появлением крупных сливных пузырей по всему телу.

Отсутствие терапевтической эффективности ЛП было зарегистрировано при применении цитрулина малата в качестве общетонизирующего средства (1 случай, 0,37%) и бупивакаина при проведении проводниковой анестезии (1 случай, 0,37%).

Медикаментозная коррекция представленных случаев НР потребовалась в 160 клинических ситуациях (59,7% случаев). Основными препаратами, назначаемыми врачами с целью купирования аллергических реакций, были антигистаминные препараты для системного и местного применения (дифенгидрамин, лоратадин, цетиризин, диметиндена малеат), а для повышения уровня гемоглобина в организме женщины при беременности — препараты железа.

Риски развития НР у беременных могли быть также обусловлены одновременным назначением двух и более ЛП и особенностями их взаимодействия между собой. В связи с этим следующим направлением анализа стало определение количества сопутствующих ЛП — препаратов, которые пациентки принимали в течение последних 3 мес. до возникновения НР, в том числе одновременно

с ЛП, который предположительно вызвал развитие НР (табл. 2).

В 72 спонтанных сообщениях (26,9%) содержалась информация о назначении подозреваемого ЛП в виде монотерапии, в остальных 196 сообщениях (73,1%) имелись данные о применении беременными других ЛП в течение 3 мес., предшествующих возникновению НР, или одновременно с подозреваемым препаратом. Наблюдаемая полипрагмазия (одновременное назначение нескольких ЛП) может способствовать значительному росту рисков развития НР как у беременной, так и у плода. Полипрагмазия, кроме того, является одним из основных факторов, имеющих значение при проведении качественной оценки причинно-следственной связи между подозреваемым ЛП и зарегистрированной НР [15–17].

Следующий этап анализа информации о НР при применении ЛП был посвящен изучению последствий НР для организма беременной. Назначение ЛП в 15 случаях (5,6%) привело к развитию НР, представлявших угрозу жизни пациентки, что потребовало неотложной фармакотерапии и отмены подозреваемого ЛП. В 8 случаях (3%) развитие НР при приеме ЛП сопровождалось необходимостью госпитализации или продления сроков госпитализации пациентки. Развитие временной нетрудоспособности в результате возникновения НР,

Таблица 2. Распределение случаев развития нежелательных реакций у беременных по количеству сопутствующих лекарственных препаратов, принимаемых ими в течение последних 3 мес. до возникновения нежелательной реакции

Table 2. Distribution of cases of adverse reactions in pregnant women by the number of concomitant medications they took during the last 3 months preceding the occurrence of the adverse reaction

Количество сопутствующих лекарственных препаратов	Количество случаев развития нежелательных реакций	
	абсолютное значение, ед.	относительное значение, %
0	72	26,9
1	131	48,9
2	28	10,4
3	23	8,6
4	10	3,7
5	4	1,5

обусловленной применением подозреваемого ЛП, наблюдалось в 3 случаях (1,12% случаев). Эти НР были отнесены к серьезным. В остальных 242 случаях (90,3%) НР были отнесены к категории несерьезных и не представляли опасности для организма беременной женщины.

Случаи развития у беременных угрожающих жизни состояний были обусловлены введением следующих препаратов: монокомпонентный цефтриаксон и комбинированные препараты цефтриаксона (6 случаев, 2,24%), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин — по 1 случаю, 0,37%), метронидазол (1 случай, 0,37%), окситоцин (1 случай, 0,37%), гексопреналин (1 случай, 0,37%), прифиния бромид (1 случай, 0,37%), депротезированный гемодериват крови телят (1 случай, 0,37%), метамизол натрия+питофенон+фенпивериния бромид (1 случай, 0,37%). Все препараты были назначены в терапевтических дозах, случаев передозировки не наблюдалось. Важно отметить, что все ЛП группы фторхинолонов были назначены с целью получения антибактериального эффекта при проведении операции кесарева сечения. Рациональность назначения подозреваемых ЛП оценить затруднительно в связи с наличием в инструкциях по их медицинскому применению противопоказаний по применению данных препаратов при беременности и лактации. Препараты гексопреналина, прифиния бромида, депротезированного гемодеривата крови телят не имеют абсолютных противопоказаний к применению у беременных, в связи с чем назначение их, вероятно, было обоснованным.

Клиническими проявлениями угрожающих жизни состояний явилось развитие анафилактического шока (2 случая, 0,75%), отека Квинке (1 случай, 0,37%), синдрома Лайелла (1 случай, 0,37%), генерализованных дерматитов (5 случаев, 1,5%), затрудненного дыхания и развития приступов бронхоспазма (3 случая, 1,12%), нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (3 случая, 1,12%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние применения ЛП в период беременности на ее течение и исходы остается одной из наименее изученных проблем здравоохранения [17]. Выявление рисков для организма беременной и плода при назначении ЛП имеет важнейшее значение в практике врачей акушеров-гинекологов.

Полученные нами данные позволили выделить группы ЛП, применение которых ассоциировано с высоким риском развития НР (противомикробные средства, антиретровирусные препараты, препараты железа), что сопоставимо с данными зарубежных и российских исследователей. Так, проспективное изучение НР у беременных группы высокого риска, проведенное A. D. de Oliveira и соавт. [11], позволило определить, что наиболее часто клинические проявления НР наблюдались при применении антибиотиков группы цефалоспоринов (53,8%), препаратов скополамина (61,5%) и железа сульфата (50%). При этом для большинства из них степень тяжести была оценена как легкая (75,9%), НР не представляли угрозу жизни беременной. Результаты другого наблюдательного когортного исследования, направленного на изучение распространенности и профиля НР ЛП у категории беременных высокого риска в Бразилии, проведенного K. D. L. Da Silva и соавт. [9], позволили выделить ЛП, при применении которых наиболее часто развивались НР. Такими препаратами являлись скополамин и метилдопа при пероральном применении, а также скополамин, инсулин, цефтриаксон при парентеральном введении. Основными клиническими проявлениями НР при этом были нарушения со стороны ЦНС (сонливость, головокружение), диспепсические (тошнота, диарея, рвота, запор) и эндокринные (гипогликемия) нарушения. Большинство представленных нарушений были отнесены к категории несерьезных НР легкой степени тяжести и не требовали отмены подозреваемых ЛП. Эти данные коррелируют с полученными нами результатами — 90,3% зарегистрированных НР были отнесены к категории несерьезных.

Ретроспективный анализ данных о НР, выявленных у беременных в Чувашской Республике [13], позволил установить, что наиболее часто причиной развития НР являлось применение противомикробных препаратов (42,86%), средств, влияющих на кроветворение и кровь (16,67%), а также препаратов, влияющих на функции пищеварительного тракта и обмен веществ (14,29%). В проведенном нами исследовании по частоте развития НР у беременных в Республике Крым лидировали эти же группы ЛП, что подтверждает необходимость особого внимания специалистов здравоохранения при назначении таких препаратов. При этом в Чувашской Республике к категории серьезных были отнесены 19,05% случаев НР [13], тогда как в Республике Крым частота развития серьезных НР была ниже более чем в 2 раза (9,7% случаев НР).

Летальные исходы при применении подозреваемых ЛП ни в одном из представленных исследований [9, 11, 13] зафиксированы не были, однако необходимо отметить достаточно высокую частоту развития серьезных НР, которая составила в среднем 10–15%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного ретроспективного анализа поступивших в базу данных ARCADE (Республика Крым) спонтанных сообщений о НР при применении ЛП у женщин в период беременности и при осуществлении родовой деятельности позволили установить, что наиболее часто НР развивались при использовании противомикробных препаратов для системного применения, а также средств, влияющих на кровь и кроветворение, и средств, применяющихся при нарушениях пищеварения. Основными клиническими проявлениями НР при этом были реакции индивидуальной непереносимости, угнетение кроветворения, диспепсические расстройства. Частота развития

угрожающих жизни состояний среди всех зарегистрированных случаев развития НР у беременных в Республике Крым составила 15,6%.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших ретроспективных и проспективных исследований, направленных на изучение безопасности применения ЛП у беременных и оценку рисков токсического влияния препаратов на плод. Особое внимание при этом должно быть уделено изучению отсроченных реакций ЛП, а также особенностей состояния женщины в перинатальный период, обусловленных использованием фармакологической коррекции при сопровождении родовой деятельности.

Вклад авторов. *А. В. Матвеев* — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов; *Е. А. Егорова* — поиск и анализ данных литературы, работа с базой данных ARCADE, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи; *А. Е. Крашенинников* — написание текста статьи, статистическая обработка результатов, работа с графическими материалами; *Е. И. Кonyaeva* — разработка концепции и дизайна исследования, согласование окончательной версии статьи.

Authors' contributions. *Aleksander V. Matveev*—development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the results; *Elena A. Egorova*—search and analysis of literature data, statistical processing of the results, writing the text of the article; *Anatoly E. Krashenninikov*—writing the text of the article, statistical processing of the results, preparation of the graphic materials; *Elena I. Konyaeva*—development of the concept and design of the study, approval of the final version of the paper.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dathe K, Schaefer C. The use of medication in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(46):783–90. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0783>
2. Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):508–11. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.002>
3. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):512–9. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.003>
4. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(1):181–3. <https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100448>
5. Macklin R. Enrolling pregnant women in biomedical research. *Lancet.* 2010;375(9715):632–3. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60257-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60257-7)
6. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, Schott AM. The french pregnancy cohort: medication use during pregnancy in the french population. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219095>
7. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Дармостукова МА и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2017;5(2):61–9. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Glagolev SV, Polivanov VA, Darmostukova MA, et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions, developed in the use of drugs during pregnancy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2017;5(2):61–9 (In Russ.)]
8. Jain S, Anand S, Aherwar R. High risk scoring for prediction of pregnancy outcome: a prospective study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2014;3(3):516–22. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20140910>
9. da Silva KDL, Fernandes FEM, de Lima Pessoa T, Lima SIVC, Oliveira AG, Martins RR. Prevalence and profile of adverse drug

- reactions in high-risk pregnancy: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):199. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2321-8>
10. Smedberg J, Bråthen M, Waka MS, Jacobsen AF, Gjerdalen G, Nordeng H. Medication use and drug-related problems among women at maternity wards — a cross-sectional study from two Norwegian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):849–57. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2042-0>
 11. de Oliveira-Filho AD, Vieira AES, da Silva RC, Neves SJF, Gama TAB, Lima RV, et al. Adverse drug reactions in high-risk pregnant women: a prospective study. *Saudi Pharm J*. 2017;25(7):1073–7. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.01.005>
 12. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2011;20(9):895–902. <https://doi.org/10.1002/pds.2184>
 13. Тарасова ЛВ, Маркова ТН, Жучкова СМ, Бусалаева ЕИ, Анисимова МЮ. Сообщения о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов во время беременности в Чувашской Республике. *Медицинский альманах*. 2018;(2):95–8. [Tarasova LV, Markova TN, Zhuchkova SM, Busalava EI, Anisimova MYu. Reports on adverse reactions after drugs administration during pregnancy in the Chuvash Republic. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2018;(2):95–8 (In Russ.)]
 14. Бартлетт Дж, Редфилд Р, Фам П, Мазус АИ. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.: ГРАНАТ; 2013. [Bartlett J, Redfield R, Fam P, Mazus AI. *Clinical aspects of HIV infection*. Moscow: GRANAT; 2013 (In Russ.)]
 15. Радзинский ВЕ, Тотчиев ГФ. Полипрагмазия при лечении беременных женщин. *Фарматека*. 2011;(13):10–1. [Radzinsky VE, Totchiev GF. Polypragmasy in the treatment of pregnant women. *Farmateka = Pharmateka*. 2011;(13):10–1 (In Russ.)]
 16. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА. Изучение безопасности рентгеноконтрастных соединений на основании карт-извещений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в Республике Крым. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(6):344–53. [Matveev AV, Krashennnikov AE, Egorova EA. Investigation of the safety of radiopaque compounds based on notification cards on adverse reactions registered in the Republic of Crimea. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of radiology and nuclear medicine*. 2020;101(6):344–53 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-6-344-353>
 17. Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Аляутдина ОС. Лекарственные поражения печени у беременных в условиях полипрагмазии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(3):104–11. [Velts NYu, Zhuravleva EO, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdina OS. Drug-induced liver injuries in pregnancy in the context of polypragmasy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(3):104–11 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент. *Aleksander V. Matveev*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

Егорова Елена Александровна, канд. фарм. наук. *Elena A. Egorova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент. *Anatoly E. Krashennnikov*, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Коняева Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент. *Elena I. Konyaeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>

Статья поступила 24.03.2021

После доработки 19.04.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 24 March 2021

Revised 19 April 2021

Accepted for publication 21 June 2021

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата

В соответствии с п. 1 ст. 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.

Крайне желательно сообщать о каждом факте развития нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственных препаратов. В связи с напряженной эпидемической обстановкой особую важность имеют сообщения о препаратах, применяемых при этиотропном лечении COVID-19, указанные во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 11 от 07.05.2021):

- фавипиравир,
- ремдесевир,
- умифеновир,
- интерферон-альфа,
- иммуноглобулин человека против COVID-19.

Предпочтительной формой подачи информации является заполнение электронного извещения в базе данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (<http://external.roszdravnadzor.ru>). Также возможна подача «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» по электронной почте npr@roszdravnadzor.ru.

Информация по мониторингу безопасности лекарственных средств



Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенный экспертами УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 19 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: амикацин, тобрамицин, гентамицин, неомицин, ципрофлоксацин, делафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, прулифлоксацин, руфлоксацин, цефтриаксон, цефтаролин, рифапентин, тигециклин, бацитрацин, эртапенем, даптомицин, эритромицин, фосфомоцин, ампициллин+сульбактам, хлорохин, гидроксихлорохин.

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

Drug Safety Monitoring Information

Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recall of medicines and/or the need for changes in the instructions for their medical use due to changes in the safety profile, conducted by experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products revealed 19 administrative decisions. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: amikacin, tobramycin, gentamicin, neomycin, ciprofloxacin, delafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin, ceftriaxone, ceftaroline, rifapentine, tigecycline, bacitracin, ertapenem, daptomycin, erythromycin, fosfomycin, ampicillin+sulbactam, chloroquine, hydroxychloroquine.

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

Данная информация носит справочный характер

Противомикробные и противопротозойные средства

Аминогликозиды — антибактериальные препараты широкого спектра действия, необратимо угнетают синтез белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов.

Амикацин. В марте 2020 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств (ИМП ЛС), содержащих амикацин, информацией о риске развития реакции гиперчувствительности¹.

Тобрамицин. В апреле 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих тобрамицин, информацией о риске развития анафилактических реакций, многоформной эритемы, синдрома Стивенса—Джонсона².

В январе 2021 г. Регуляторное агентство Великобритании по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих **гентамицин, амикацин, тобрамицин, неомицин** информацией о повышенном риске развития глухоты у пациентов с мутациями в митохондриальной ДНК, в частности с мутацией *m. 1555A>G* (замена А на G в позиции 1555 гена *12S рРНК*). Рекомендовано проводить генетическое тестирование пациентов, нуждающихся в повторной или длительной терапии аминогликозидами³.

Фторхинолоны — антибактериальные препараты широкого спектра действия, активны в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Применяются для лечения инфекционных заболеваний, в том числе опасных для жизни, когда альтернативные ЛС недостаточно эффективны. В сентябре 2020 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee,

¹ ARIKAYCE KIT (NDA-207356) (AMIKACIN SULFATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 03/13/2020 (SUPPL-4). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2214>

² TOBEX (NDA-050555) (TOBRAMYCIN) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/24/2020 (SUPPL-37). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2245>

³ Aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin, and neomycin): increased risk of deafness in patients with mitochondrial mutations. MHRA; 2021. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aminoglycosides-gentamicin-amikacin-tobramycin-and-neomycin-increased-risk-of-deafness-in-patients-with-mitochondrial-mutations>

PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих **ципрофлоксацин, делафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, прулифлоксацин, руфлоксацин** информацией о риске развития недостаточности (регургитации) аортального и митрального клапанов, аневризмы и расслоения аорты⁴.

Цефалоспорины — бета-лактамы антибактериальные препараты, подавляют ферменты в клеточной стенке восприимчивых бактерий, нарушая синтез белков клетки, обладают преимущественной активностью в отношении стафилококков и стрептококков.

Цефтриаксон. В октябре 2020 г. PRAC/EMA, а в марте 2021 г. MHRA на основании результатов пострегистрационных исследований было принято решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих цефтриаксон, информацией о риске развития энцефалопатии⁵.

Цефтаролин. В сентябре 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих цефтаролин, информацией о риске развития эозинофильной пневмонии, в 2020 г. — энцефалопатии и судорог⁶.

Антибактериальные препараты других групп

Рифапентин — циклопентильный рифамицин, ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Применяется для лечения туберкулеза легких. В июне 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло

решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих рифапентин, информацией о риске развития синдрома Стивенса—Джонсона и DRESS-синдрома⁷.

Тигециклин — глицилциклин, ингибирует трансляцию белка у бактерий. Применяется для лечения инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекций, внебольничной пневмонии. В июле 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих тигециклин, информацией о риске развития гипоприногенемии⁸.

Бацитрацин — полипептид, ингибирует синтез клеточной оболочки бактерий, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В декабре 2020 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих бацитрацин (инъекционные формы), информацией о риске развития анафилактических реакций и нефротоксичности (в том числе почечной недостаточности)⁹.

Эртапенем — карбапенем, ингибирует биосинтез клеточной стенки бактерий, активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Применяется для лечения инфекций кожи, мочевыделительной системы, органов малого таза, брюшной полости, бактериальной септицемии, внебольничной пневмонии. В сентябре 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих эртапенем, информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза, в 2020 г. — васкулита¹⁰.

Даптомицин — циклический липопептид, активен только в отношении грамположительных

⁴ PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/458924/2020). Adopted at the 31 August—3 September 2020 PRAC meeting. EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf

⁵ PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/570588/2020 Corr). Adopted at the 26—29 October 2020 PRAC meeting. EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020-prac-meeting_en.pdf

Summary Safety Review — Ceftriaxone-containing products. Health Canada; 2021. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00257>

⁶ TEFLARO (NDA-200327) (CEFTAROLINE FOSAMIL). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/13/2019 (SUPPL-22); 11/27/2020 (SUPPL-25). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=372>

⁷ PRIFTIN (NDA-021024) (RIFAPENTINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/05/2020 (SUPPL-17). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2271>

⁸ TIGECYCLINE (NDA-211158) (TIGECYCLINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 07/31/2020 (SUPPL-3). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2297>

⁹ Summary Safety Review — Bacitracin for injection products. Health Canada; 2020. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00250>

¹⁰ INVANZ (NDA-021337) (ERTAPENEM SODIUM). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/20/2019 (SUPPL-48); 12/22/2020 (SUPPL-49). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1798>

бактерий. Применяется для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, эндокардита. В мае 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих даптомицин, информацией о риске развития тубулоинтерстициального нефрита, синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза (Синдром Лайелла)¹¹.

Эритромицин — макролид, блокирует образование белков микроорганизма, обратимо связываясь с 50S субъединицей рибосом в ее донорской части. Обладает широким спектром антибактериального действия. В декабре 2020 г. MHRA принял решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих эритромицин, информацией о риске удлинения интервала QT. Кроме того, был установлен риск развития кровотечений при совместном применении эритромицина с ривароксабаном¹².

Фосфомицин — производное фосфоновой кислоты, подавляет синтез клеточной стенки бактерий, имеет широкий спектр активности против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В апреле 2020 г. ЕМА ввело ограничения на применение фосфомицина для внутривенного введения, препарат следует назначать только для лечения серьезных и трудно поддающихся лечению инфекций (сердца, легких, крови, мозга, брюшной полости, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей). Кроме того, ЕМА не рекомендует применять фосфомицин *per os* и внутримышечно у детей в возрасте до 12 лет, так как недостаточно данных, подтверждающих пользу для данной категории пациентов¹³.

Ампициллин+сульбактам — комбинированное антибактериальное средство широкого спектра действия. Ампициллин — антибиотик из группы полусинтетических пенициллинов, угнетает синтез белков клеточной стенки микроорганизмов. Сульбактам — необратимый ингибитор бета-лактамаз, расширяет спектр активности ампициллина

в отношении устойчивых штаммов, резистентность которых развивается под воздействием бета-лактамаз. В октябре 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих ампициллин+сульбактам, информацией о риске развития острой ишемии миокарда с инфарктом миокарда или без него, связанной с реакцией гиперчувствительности¹⁴.

Хлорохин и гидроксихлорохин — производные 4-аминохинолина, применяются для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки и малярии. Препараты не разрешены для лечения COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), но применялись для лечения пациентов с этим заболеванием off-label (не по утвержденным показаниям). В апреле 2020 г. FDA предупредило о риске развития нарушений сердечного ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и удлинение интервала QT) при применении хлорохина и гидроксихлорохина для лечения COVID-19¹⁵. В ноябре 2020 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих хлорохин и гидроксихлорохин, информацией о риске развития психических расстройств и суицидального поведения. Пациентам, у которых в процессе лечения появились проблемы с психическим здоровьем (иррациональные мысли, беспокойство, галлюцинации, депрессия, бред, мания, мысли о самоповреждении или самоубийстве), и лицам, которые заметили такие нежелательные реакции, рекомендовано незамедлительно обратиться за медицинской помощью¹⁶.

*Информацию подготовили эксперты
Управления экспертизы безопасности
лекарственных средств*

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Е.В. Шубникова, Е.О. Журавлева, Н.Ю. Вельц,
П.М. Гюлахмедова, А.А. Дружинина*

¹¹ DAPTOMYCIN (NDA-209949)(DAPTOMYCIN). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/05/2021 (SUPPL-6). FDA; 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2064>

¹² Erythromycin: caution required due to cardiac risks (QT interval prolongation); drug interaction with rivaroxaban. MHRA; 2020. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/erythromycin-caution-required-due-to-cardiac-risks-qt-interval-prolongation-drug-interaction-with-rivaroxaban>

¹³ Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics. Press release 27/03/2020. FDA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics>

¹⁴ UNASYN (NDA-050608) (AMPICILLIN SODIUM; SULBACTAM SODIUM). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=843>

¹⁵ FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

¹⁶ Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23–26 November 2020. 27/11/2020. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020>



Научно-практическая конференция «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (RegLek – ЕАЭС 2021)

Applied Research Conference “Expert examination and registration of medicines in the EAEU” (RegLek – EAEU 2021)

С 24 по 26 мая 2021 г. состоялась научно-практическая конференция «Экспертиза и регистрация лекарственных средств ЕАЭС» (RegLek — ЕАЭС 2021).

Динамично изменяющееся законодательство, гармонизация требований национальных регуляторных органов в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и успехи в области разработки лекарственных препаратов предопределили необходимость всестороннего профессионального обсуждения вопросов экспертизы и регистрации лекарственных средств с участием всех заинтересованных сторон: представителей регуляторных и контролирующих органов, экспертов, разработчиков и производителей.

В конференции приняли участие представители Минздрава России, Евразийской экономической комиссии, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета медицинского и фармацевтического контроля Минздрава Республики Казахстан, Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении Минздрава Республики Беларусь, Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Эмиля Габриеляна (Армения), Государственного института лекарственных средств и надлежащих практик Минпромторга России, отраслевых ассоциаций, компаний — производителей лекарственных средств и других организаций.

В ходе трехдневной работы конференции состоялись пленарное заседание, 14 секционных заседаний и круглый стол «Актуальные вопросы экспертизы лекарственных средств». Вопросам безопасности применения лекарственных средств были посвящены два секционных заседания¹.

На секции «Эволюция требований к фармаконадзору. Правила GVP» были затронуты такие глобальные темы, как функционирование системы фармаконадзора в период эпидемии COVID-19 и изменения в Правилах надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP), а также отдельные вопросы, ка-

сающиеся изменений законодательства по требованиям ЕАЭС к плану управления рисками, мастер-файлу системы фармаконадзора, периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства.

Доклады секции «Экспертиза соотношения польза-риск — эволюция требований и накопленный опыт» были посвящены опыту экспертизы регистрационного досье, накопленному в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Обсуждены особенности ранних этапов клинической разработки лекарственного препарата, в частности, необходимый объем доклинических исследований безопасности. Были представлены доклады, касающиеся интерпретации данных отчета клинического исследования, экспертизы общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП), а также новых требований, предъявляемых к регистрационному досье заявленных к безрецептурному отпуску препаратов.

Большой интерес участников конференции вызвали журналы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения», «Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», «Безопасность и риск фармакотерапии», представленные специалистами отдела редакционно-издательской деятельности. В ходе бесед с участниками конференции выяснено, что журналы хорошо известны и востребованы, представители фармацевтической отрасли ознакомлены с содержанием опубликованных выпусков, пользуются материалами в качестве обзорно-аналитических и методических, а некоторые являются постоянными авторами статей. Многие докладчики конференции выразили интерес к дальнейшему сотрудничеству и готовность оформить материалы своих докладов в виде публикаций в журналах ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

*Информация подготовлена с использованием материалов сайта <https://www.regmed.ru>
Научные редакторы М.Л. Хрущева,
Н.В. Гукасова, Ю.А. Смирнова*

¹ Материалы конференции размещены на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в разделе «Образование».
https://www.regmed.ru/edu/education/ConfRegLek_2021-05_Summmation



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

- В региональных агентствах подписки
«Урал-Пресс» (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940

