

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Анализ безопасности лекарственных препаратов при регистрации по процедуре ЕАЭС: Quo vadis

TOM
VOL. 10

№
NO. 1

2022



Безопасность и риск фармакотерапии

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 1994 г.
Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

Архипов В.В., д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Астахова А.В., канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)

Верлан Н.В., д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО – филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

Гавриленко Л.Н., канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

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

Зиганшин А.У., д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Зиганшина Л.Е., д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова А.А., д-р мед. наук, профессор, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

Зырянов С.К., д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Иежица И.Н., д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

Каспаров С.А., д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Колбин А.С., д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

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

Кононова С.В., д-р фарм. наук, профессор, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Крашенинников А.Е., д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

Лепяхин В.К., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

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

Нейман И., Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

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

Прокофьев А.Б., д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Солоницина А.В., д-р мед. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

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

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

Хохлов А.Л., член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Чельцов В.В., д-р мед. наук, профессор, Медицинский центр управления делами Мэра и Правительства Москвы (Москва, Россия)

Учредитель

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес учредителя и редакции:

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

Редакция

Тел.: +7(499)190-18-18 (доб. 63 33, 63 34, 63 45)
e-mail: birf@expmed.ru
<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова О.Ф.

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (доб. 63 05)

Ответственный редактор

Гойкалова О.Ю., канд. биол. наук, доцент

Научный редактор

Смирнова Ю.А., канд. фарм. наук

Редактор

Калиничев С.А., канд. фарм. наук

Редактор перевода

Губарева О.Н., канд. филол. наук

Издатель:

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

Типография:

ООО «Издательство «Триада»:
170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

100 экз. Цена свободная

Подписано в печать

31.03.2022

Дата выхода в свет

08.04.2022

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» – Е57940,
в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57940

Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов в сфере охраны здоровья и фармацевтической деятельности 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 и наркология, Педиатрия, Инфекционные болезни, Неврология, Геронтология и гериатрия.

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.

Требования к оформлению статей и порядок их представления размещены на сайте www.risksafety.ru

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82932 от 14 марта 2022 г.

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2022

Safety and risk of pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-chief

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

Editorial board

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

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

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

Larisa N. Gavrilenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Oksana M. Drapkina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

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

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

Lilia E. Ziganshina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

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)

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

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Deputy editors-in-chief

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Executive editor

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

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

Vladimir V. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

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

Inessa Neyman, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

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

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

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

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

Alexander L. Khokhlov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical Centre of the Mayor's Office and the Government of Moscow (Moscow, Russia)

Founder

Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

tel.: +7(499)190-18-18 (ext. 63 33, 63 34, 63 45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (ext. 63 05)

Executive Editor

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Science Editor

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.)

Editor

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor

Olga N. Gubareva, Cand. Sci. (Philol.)

Publisher:

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company:

“Triada” publishing house:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

100 copies. Free price

Passed for printing

31.03.2022

Date of publication

08.04.2022

Subscription codes

provided in the catalogues of Pressa Rossii – E57940 and Ural-Press agency – 57940

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a unique journal providing information to healthcare and pharmacy professionals on pharmacotherapy issues related to risks of adverse reactions. It covers relevant aspects of medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and improvement of disease prevention and treatment methods, it publishes the results of studies investigating mechanisms and manifestations of adverse reactions, updates on the regulatory decisions to suspend, withdraw, or revoke marketing authorisations or to demand variation of patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles.

The journal publishes original articles, reviews, clinical case studies related to one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology, Internal diseases, Cardiology, Psychiatry and Narcology, Paediatrics, Infectious diseases, Neurology, Gerontology and geriatrics.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Science Citation Index (RSCI) with the archive included in major aggregator databases, such as EBSCO, WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Academy (Google Scholar), CyberLeninka, etc.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The requirements for the layout and submission of articles are posted on the website www.risksafety.ru

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript.

The content is licensed under Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI: No. FS77-82932 dated 14 March 2022.

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2022

ГЛАВНАЯ ТЕМА: АНАЛИЗ
БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ
ПО ПРОЦЕДУРЕ ЕАЭС: QUO VADIS

Т.М. Букатина, Е.В. Шубникова
**Критический анализ содержания планов
управления рисками для лекарственных
препаратов**

М. Абдрахманов, Р.Н. Аляутдин,
А.Е. Крашенинников, Б.К. Романов
**Нормирование трудозатрат экспертной
оценки системы фармаконадзора**

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ПРИ COVID-19

Е.В. Шубникова, Н.А. Сусекова, Т.М. Букатина,
М.С. Галенко, А.А. Дружинина
**Ивермектин: оценка эффективности
и безопасности при COVID-19**

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Д.А. Некрасов,
В.И. Свинухов, Н.С. Привальцева
**Вопросы безопасности терапии
тоцилизумабом и другими ингибиторами
интерлейкинов**

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Д.А. Сычев, М.С. Черныяева, О.Д. Остроумова
**Генетические факторы риска развития
нежелательных лекарственных реакций**

ФАРМАКОНАДЗОР

А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, А.Е. Крашенинников,
Е.И. Коняева
**Применение метода спонтанных сообщений
для оценки безопасности препаратов группы
нестероидных противовоспалительных
лекарственных средств и парацетамола
по данным периодических отчетов**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В.В. Архипов, Т.С. Хейло, Е.Г. Гладышева,
Ю.А. Данилогорская, М.Р. Джаватханова,
С.В. Снытко, И.В. Саморукова, М.В. Журавлева
**Динамика проявлений постковидного
синдрома и показателей бульбарной
капилляроскопии у пациентки, перенесшей
в легкой форме COVID-19, на фоне
проводимой фармакотерапии**

MAIN TOPIC: EVALUATION OF MEDICINAL
PRODUCT SAFETY AS PART OF
MARKETING AUTHORISATION UNDER
THE EAEU PROCEDURE: QUO VADIS

6 T.M. Bukatina, E.V. Shubnikova
**Critical Overview of the Contents of Risk
Management Plans for Medicines**

13 M. Abdrakhmanov, R.N. Alyautdin,
A.E. Krasheninnikov, B.K. Romanov
**Rate Setting for Labour Costs Related to
Pharmacovigilance System Inspections**

SAFETY OF COVID-19
PHARMACOTHERAPY

19 E.V. Shubnikova, N.A. Susekova, T.M. Bukatina,
M.S. Galenko, A.A. Druzhinina
**Ivermectin: Evaluation of Efficacy and
Safety in COVID-19**

34 V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, D.A. Nekrasov,
V.I. Svinukhov, N.S. Privaltseva
**Safety of Therapy with Tocilizumab and Other
Interleukin Inhibitors**

PHARMACOGENETICS

48 D.A. Sychev, M.S. Chernyaeva, O.D. Ostroumova
Genetic Risk Factors for Adverse Drug Reactions

PHARMACOVIGILANCE

65 A.V. Matveev, E.A. Egorova, A.E. Krasheninnikov,
E.I. Konyaeva
**Spontaneous Reporting Method Used for Safety
Evaluation of Nonsteroidal Anti-Inflammatory
Drugs and Paracetamol Products, Based on
Assessment of Data from Periodic Reports**

CLINICAL OBSERVATIONS

78 V.V. Arkhipov, T.S. Kheilo, E.G. Gladysheva,
Yu.A. Danilogorskaya, M.R. Dzhavatkhanova,
S.V. Snytko, I.V. Samorukova, M.V. Zhuravleva
**Changes in Post-COVID Syndrome Manifestations
and Bulbar Conjunctival Angioscopy Results
in a Patient Undergoing Treatment after Mild
COVID-19**

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12>

Оригинальная статья | Original article



Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов

Т.М. Букатина[✉], Е.В. Шубникова

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

✉ Контактное лицо: Букатина Татьяна Михайловна bukatina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Система фармаконадзора играет одну из ключевых ролей в обеспечении безопасности и эффективности применения лекарственных препаратов (ЛП). Процесс управления рисками необходим для обеспечения применения определенного ЛП или совокупности ЛП при максимально возможном превышении пользы над рисками как для каждого пациента, так и для целевых популяций в целом. Отсутствие процесса управления рисками, связанными с применением ЛП, может неблагоприятно отразиться на состоянии здоровья населения в целом. Одним из важных документов управления рисками, которые возникают при применении ЛП, является план управления рисками (ПУР).

Цель работы: анализ соответствия содержания ПУР, подаваемых в составе регистрационного досье ЛП, требованиям законодательства Евразийского экономического союза (ЕАЭС), и анализ проблем, возникающих при подготовке этого документа.

Материалы и методы: проведены экспертная оценка и анализ 200 ПУР, поданных в составе регистрационного досье ЛП в период с 1 января по 31 августа 2021 г.

Результаты: установлено, что наиболее часто при составлении данного документа специалисты по фармаконадзору допускают недочеты при описании обзорной информации по ЛП в ПУР на несколько ЛП, при составлении раздела по спецификации по безопасности ЛП, при описании рисков в плане по фармаконадзору и мер, направленных на минимизацию рисков, а также лишь частично отражают ключевые элементы обзора эффективности и безопасности ЛП в резюме ПУР. В частности, при составлении ПУР может отсутствовать раздел с описанием эпидемиологии показаний для применения по целевым популяциям на территории стран – членов ЕАЭС; в ПУР могут быть включены не все важные риски, имеющиеся в инструкции по медицинскому применению ЛП; не приведена оценка эффективности проводимых мероприятий по минимизации рисков развития проблем по безопасности ЛП и др.

Выводы: для обеспечения качественной подготовки ПУР с соблюдением всех требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к подаче данного документа необходимо повышение профессионального уровня специалистов в области фармаконадзора.

Ключевые слова: план управления рисками; регистрация лекарственных средств; правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС; фармаконадзор

Для цитирования: Букатина Т.М., Шубникова Е.В. Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):6–12. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12>

© Т.М. Букатина, Е.В. Шубникова, 2022

Critical Overview of the Contents of Risk Management Plans for Medicines

T.M. Bukatina✉, E.V. Shubnikova

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

✉ Corresponding author: **Tatyana M. Bukatina** bukatina@expmed.ru

ABSTRACT

The pharmacovigilance system plays one of the key roles in ensuring safety and efficacy of medicine use. The risk management process helps to ensure the most favourable benefit/risk ratio of a medicine or combination of medicines both for the target populations and the general public. Unavailability of a risk management process for medicines may adversely affect the health of the general population. One of the major documents in medicine risk management is the risk management plan (RMP).

The aim of the study was to analyse compliance of RMPs submitted as part of registration dossiers with the requirements of the Eurasian Economic Union (EAEU), and to analyse problems arising during their preparation.

Materials and methods: the authors analysed 200 RMPs submitted from January 1 until August 31, 2021.

Results: it was determined that the most frequent mistakes made by pharmacovigilance officers are related to medicine summaries in RMPs covering several medicines, medicine safety specification parts of RMPs, description of risks in the pharmacovigilance plan and description of risk minimisation measures, and insufficient representation of the key elements of the medicine efficacy and safety overview in the RMP summary. For instance, RMPs often lack information on the epidemiology of indications for target populations in the EAEU, or RMPs may lack some of the major risks reflected in the patient information leaflets, or lack assessment of safety risk minimisation actions, etc.

Conclusions: proper preparation of RMPs that would comply with the EAEU Good Pharmacovigilance Practice is inconceivable without further professional training of pharmacovigilance officers.

Key words: risk management plan; authorisation of medicines; EAEU Good Pharmacovigilance Practice; pharmacovigilance

For citation: Bukatina T.M., Shubnikova E.V. Critical overview of the contents of risk management plans for medicines. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):6–12. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12>

Введение

Система фармаконадзора играет важную роль в обеспечении безопасности и эффективности применения лекарственных препаратов (ЛП) и терапии пациентов. Применение любого ЛП всегда связано с риском развития нежелательных реакций. Предупреждение развития нежелательных реакций при применении ЛП более рационально, чем принятие мер по их устранению, и это определяет необходимость управления рисками [1].

Риск – это сочетание вероятности и последствий наступления неблагоприятных событий. Большое значение для осуществления фармаконадзора имеют риски, связанные с применением, качеством, безопасностью и эффективностью ЛП по отношению к здоровью пациентов

или населения или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду [2]. В период пострегистрационного применения ЛП устанавливаются новые важные идентифицированные риски путем выявления нежелательных реакций (НР), для которых доказана связь их возникновения с приемом ЛП, а также важные потенциальные риски – при наличии данных, позволяющих подозревать связь развития НР с применением ЛП, но при отсутствии достаточного научного подтверждения этой взаимосвязи [1].

Процесс управления рисками необходим для обеспечения применения ЛП при максимально возможном превышении пользы определенного ЛП или совокупности ЛП над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Отсутствие процесса управления

рисками, связанными с применением ЛП, может неблагоприятно отразиться на состоянии здоровья населения. Единственным способом решения этой проблемы является инициация процесса управления рисками после выявления важного риска [1]. Оценка рисков производится при составлении плана управления рисками (ПУР). Таким образом, ПУР является одним из важных ключевых документов управления рисками, которые возникают при применении ЛП. В процессе подготовки ПУР происходит идентификация и оценка рисков, разрабатываются меры по их минимизации и в дальнейшем производится оценка эффективности этих мер [1, 2].

В соответствии с Приложением № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» Правил регистрации лекарственных средств Евразийского экономического союза¹ (ЕАЭС) ПУР должен быть предоставлен в подразделе 1.10.3 «ПУР» раздела 1.10 «Информация по фармаконадзору в государстве-члене» модуля 1 «Административная информация». В научных статьях, тематика которых связана с ПУР, рассматриваются в основном требования к составлению и содержанию каждого раздела данного документа [1–4]. В то же время представляется актуальным провести оценку полноты предоставления данных в ПУР, подаваемых держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) в составе регистрационного досье ЛП, и выявить наиболее часто возникающие недочеты и ошибки для оптимизации подготовки этого документа ДРУ.

Цель работы – анализ соответствия содержания планов управления рисками, подаваемых в составе регистрационного досье лекарственного препарата, требованиям законодательства ЕАЭС и анализ проблем, возникающих при подготовке этого документа.

Материалы и методы

Требования к предоставлению ПУР, к его структуре, содержанию каждой части и модулей, последовательности анализа каждой проблемы по безопасности ЛП закреплены в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС². Авторами был проведен экспертный анализ 200 ПУР, предоставленных ДРУ в составе регистрационных досье ЛП, за период с 1 января по 31 августа 2021 г. Были выявлены типичные

несоответствия информации, представленной в ПУР, требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, и ошибки ДРУ при составлении данного документа.

Результаты и обсуждение

ПУР в составе регистрационного досье ДРУ предоставляется в случае подачи заявления на регистрацию ЛП, содержащего ранее не зарегистрированное в государстве – члене ЕАЭС действующее вещество или комбинацию действующих веществ, а также при подаче заявления на государственную регистрацию ЛП биологического происхождения. ПУР, кроме того, должен быть предоставлен по запросу регуляторного органа при первичной подаче заявления на государственную регистрацию воспроизведенного ЛП, при подтверждении государственной регистрации/перерегистрации, если уже имеется ПУР на ЛП, а также при внесении значительных изменений в существующее регистрационное удостоверение ЛП, область применения ЛП, аспекты производственного процесса, если существует проблема по безопасности, оказывающая влияние на отношение ожидаемой пользы к возможному риску при применении ЛП.

ПУР состоит из семи частей:

- часть I – обзорная информация по лекарственному препарату;
- часть II – спецификация по безопасности:
 - модуль CI – эпидемиология показаний по целевым популяциям;
 - модуль CII – доклиническая часть;
 - модуль CIII – воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований;
 - модуль CIV – популяции, не изученные в ходе клинических исследований;
 - модуль CV – пострегистрационный опыт применения;
 - модуль CVI – дополнительные требования к спецификации по безопасности;
 - модуль CVII – идентифицированные и потенциальные риски;
 - модуль CVIII – обобщенная информация по проблемам по безопасности;
- часть III – план по фармаконадзору;
- часть IV – план пострегистрационных исследований эффективности;

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

- часть V – меры по минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков);
- часть VI – резюме ПУР;
- часть VII – приложения.

Структура и содержание каждой части ПУР должны соответствовать пунктам 6.2.4. «Структура ПУР» и 6.2.5. «Подробное описание каждой части ПУР» Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. В случае подготовки ПУР на несколько ЛП для каждого из них необходимо предоставлять отдельное описание каждой из семи частей.

В части I ПУР «*Обзорная информация по лекарственному препарату*» должна быть представлена административная информация об этом документе, сведения об активном веществе, информация о ЛП или препаратах, на которые распространяется действие ПУР. В части I ПУР наиболее часто нами были отмечены недочеты в случаях составления одного общего документа на несколько ЛП: не всегда отдельно для каждого ЛП были приведены показания к применению и режим дозирования, описание эпидемиологии показаний по целевым популяциям, представление и описание данных о важных идентифицированных и потенциальных рисках, отсутствующей информации.

Основным разделом ПУР, в котором приведена информация обо всех действиях ДРУ по фармаконадзору и минимизации рисков, связанных с ЛП, является часть II «*Спецификация по безопасности*». В этом разделе должен быть представлен обзор важных идентифицированных рисков, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации. Часть II включает восемь модулей (CI–CVIII), в которых приводят описание эпидемиологии показаний к применению по целевым популяциям, результатов доклинических и клинических исследований, представление информации о подгруппах пациентов целевых популяций, не изученных или изученных в ограниченной степени в клинических исследованиях, данных о пострегистрационном применении, идентифицированных и потенциальных рисков, обобщенной информации по проблемам по безопасности ЛП, а также результаты оценки потенциала рисков передозировки, передачи инфекционных агентов, злоупотребления, неправильного применения в незаконных целях, возникновения ошибок при назначении ЛП, применения в педиатрии.

Наиболее часто встречающимися ошибками, которые допускают ДРУ при описании

спецификации по безопасности в части II ПУР, являются следующие:

- отсутствие описания эпидемиологии показаний для применения по целевым популяциям на территории стран ЕАЭС или представление информации не по всем одобренным и/или предлагаемым показаниям для применения ЛП;
- представление обзоров данных литературы по ЛП с тем же международным непатентованным наименованием вместо собственных данных клинических исследований регистрируемого ЛП;
- отсутствие описания некоторых групп пациентов, которые должны быть рассмотрены согласно требованиям Правил GVP ЕАЭС к модулю CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований».

Обзор и обоснования запланированных действий по дальнейшей характеристике проблем по безопасности ЛП, включенных в спецификацию по безопасности, входит в часть III ПУР «*План по фармаконадзору*». В этой части должны быть представлены рутинные и дополнительные (при их наличии) мероприятия по фармаконадзору для каждой проблемы по безопасности ЛП, обозначенной в модуле CVIII части II ПУР (важные идентифицированные и важные потенциальные риски, важная отсутствующая информация).

ДРУ часто предоставляют информацию касательно проводимых ими мероприятий по фармаконадзору не в полном объеме, не указывая часть рисков, которые были описаны в модуле CVIII части II ПУР, или, наоборот, описывают мероприятия для рисков, не указанных в этом модуле.

В части IV ПУР «*Представление данных об эффективности*» приводят информацию, доказывающую и подтверждающую эффективность и безопасность применения ЛП по одобренным показаниям. Кроме этого указывают, результаты каких клинических исследований и достижение каких конечных точек позволили прийти к такому решению, сделать такие выводы, а также приводят (кратко) результаты анализа необходимости проведения дальнейших пострегистрационных исследований эффективности ЛП.

Каких-либо критических недочетов при экспертизе части IV ПУР отмечено не было, в основном ДРУ предоставляют сведения о безопасности и эффективности применения ЛП в полном объеме.

Часть V ПУР «*Меры минимизации рисков*» посвящена описанию рутинных и дополнительных

мероприятий, проводимых ДРУ по отношению к выявленным важным идентифицированным и важным потенциальным рискам с целью снижения риска их возникновения, а также оценке эффективности мер по минимизации рисков. ДРУ должны постоянно проводить оценку эффективности мероприятий по минимизации рисков и в случае необходимости их корректировать.

При составлении части V ПУР ДРУ часто:

- не приводят оценку эффективности проводимых ими мероприятий по минимизации рисков развития проблем по безопасности ЛП;
- не предоставляют описание дополнительных мероприятий минимизации рисков;
- предоставляют информацию о мерах минимизации не для всех рисков, которые были описаны в модуле CVIII части II ПУР;
- приводят рутинные и дополнительные меры по минимизации для рисков, не указанных в модуле CVIII части II ПУР.

В части VI ПУР «*Резюме плана по минимизации рисков*» должны быть описаны ключевые моменты ПУР ЛП, основанные на информации, представленной в модулях CI и CVIII части II ПУР, в которых приводится описание эпидемиологии показаний к применению по целевым популяциям и обобщенной информации по проблемам по безопасности ЛП. В данной части отражают ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Резюме плана по минимизации рисков составляется как отдельный документ простым, понятным для немедицинской общественности языком, без перекрестных ссылок на другие части ПУР. Уполномоченными органами государств – членов ЕАЭС должна быть обеспечена публикация резюме одобренных ПУР на сайтах регуляторных органов. В резюме ПУР ДРУ необходимо включить:

- обзор эпидемиологии заболевания и обобщенные данные по оценке эффективности и пользы ЛП;
- обобщенную информацию по проблемам по безопасности ЛП;
- сводную таблицу мероприятий по минимизации рисков в отношении каждой проблемы по безопасности ЛП;
- планируемую пострегистрационную деятельность по оценке эффективности и развитию фармаконадзора;
- краткое изложение изменений, внесенных в план управления рисками, в табличном формате и хронологическом порядке.

При проведении экспертизы этого раздела были отмечены случаи, когда ДРУ не предоставляли необходимые в части VI ПУР сведения в полном объеме. Например, отсутствовали данные эпидемиологии заболевания/заболеваний, мероприятия по минимизации рисков были описаны не для всех важных идентифицированных и важных потенциальных рисков, не были описаны планируемые действия в отношении дальнейшего изучения эффективности и проблемы по безопасности ЛП и развитию фармаконадзора и др.

Заключительная часть ПУР, как правило, содержит приложения к документу. ДРУ в основном предоставляют список приложений в полном объеме, без каких-либо критических недочетов, с соблюдением всех требований, предъявляемых к данному разделу Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

При проведении экспертной оценки ПУР, помимо несоответствий, выявленных в конкретных частях ПУР, имелись замечания, относящиеся к документу в целом:

- документ был предоставлен на английском языке без перевода резюме на русский язык;
- отличались формулировки названий важных идентифицированных и важных потенциальных рисков в разных разделах ПУР.

Проведенный экспертный анализ ПУР в составе регистрационного досье показал, что при составлении этого документа ДРУ довольно часто отклоняются от требований Правил надлежащей практики фармаконадзора, закрепленных в соответствующем документе. Наиболее вероятной причиной несоответствия ПУР, поданных на экспертизу в составе регистрационного досье ЛП, требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС является недостаточный уровень теоретической подготовки и практических навыков у специалистов, которые участвуют в сборе информации по безопасности и эффективности ЛП. Качественное проведение сбора, систематизации, анализа этой информации и представления ее в ПУР в надлежащем объеме напрямую связано с частотой и качеством проводимых ДРУ внутренних тренингов и обучения на специализированных курсах повышения квалификации по фармаконадзору, а также обеспечение ДРУ сотрудников фармаконадзора методическими материалами по данной тематике.

Заключение

На основании проведенного анализа соответствия ПУР, предоставляемых ДРУ в составе

регистрационного досье, требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС выделены следующие наиболее частые ошибки при составлении данного документа:

- ПУР не соответствует по структуре требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС;
- отсутствует раздел с описанием эпидемиологии показаний для применения по целевым популяциям на территории стран ЕАЭС или раздел представлен, но включены не все одобренные и/или предлагаемые показания;
- в ПУР включены не все важные риски, имеющиеся в инструкции по медицинскому применению (общей характеристики ЛП);
- не приведена оценка эффективности проводимых мероприятий по минимизации рисков развития проблем по безопасности ЛП;
- отсутствует описание дополнительных мероприятий по минимизации важных идентифицированных и важных потенциальных рисков;
- информация о мерах минимизации рисков представлена не для всех важных идентифицированных и важных потенциальных рисков, описанных в модуле CVIII части II ПУР;
- часть III плана управления рисками «План по фармаконадзору» представлена формально, без перечня запланированных мероприятий по каждой конкретной проблеме по безопасности;
- не обозначены цели для каждого из мероприятий по минимизации рисков;
- ПУР предоставлен на английском языке без перевода резюме на русский язык;
- формулировки названий важных идентифицированных и важных потенциальных рисков отличаются в разных разделах ПУР.
- Для обеспечения подготовки ПУР с соблюдением всех требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к представлению данного документа в составе регистрационного досье необходимо повышение профессионального уровня специалистов в данной области.

Литература / References

1. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Европейском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72. [Asetskaya IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
2. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):33–43. [Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(3):33–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10081>
3. Снегирева ИИ, Журавлева ЕО, Вельц НЮ. Экспертная оценка документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):191–7. [Snegireva II, Zhuravleva EO, Velts NYu. Expert evaluation of pharmacovigilance system documents included in the registration dossier. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):191–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-191-197>
4. Казаков АС, Затолочина КЭ, Романов БК, Букатина ТМ, Вельц НЮ. Система управления рисками – важная часть Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(1):21–7. [Kazakov AS, Zatolochina KE, Romanov BK, Bukatina TM, Velts NYu. The risk management system as the important part of good pharmacovigilance practices (GVP). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(1):21–7 (In Russ.)]

Вклад авторов. Т.М. Букатина – сбор, анализ и систематизация научной литературы, экспертный анализ документов ЕАЭС, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; Е.В. Шубникова – пересмотр содержания рукописи, формулировка выводов, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. Tatyana M. Bukatina—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, analysis of the EAEU documents, writing and editing of the text, formulation of conclusions, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of the data; Elena V. Shubnikova—revision of the paper, formulation of conclusions, editing of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

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

Об авторах / Authors

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

bukatina@expmed.ru

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

shubnikovaev@expmed.ru

Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

bukatina@expmed.ru

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

shubnikovaev@expmed.ru

Статья поступила 21.09.2021

После доработки 28.10.2021

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 21 September 2021

Revised 28 October 2021

Accepted for publication 11 March 2022

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>

УДК: 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-13-18>

Оригинальная статья | Original article



Нормирование трудозатрат экспертной оценки системы фармаконадзора

М. Абдрахманов¹, Р.Н. Аляутдин², А.Е. Крашенинников^{3,4}, Б.К. Романов^{4,5,✉}

¹ Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан, пр. Бауыржана Момышұлы, 2/3, г. Нур-Султан, 010000, Республика Казахстан

² 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

³ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», Малая Сухаревская пл., д. 2, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

⁴ 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

⁵ Автономная некоммерческая организация «Евразийская академия надлежащих практик», ул. Земляной Вал, д. 1/4, стр. 2, Москва, 105064, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Романов Борис Константинович bkr@ya.ru

РЕЗЮМЕ

Инспектирование системы фармаконадзора регламентировано Правилами надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP) и локальными нормативными актами. Инспекционная деятельность может осуществляться инспекционными группами уполномоченной организации в рамках исполнения государственного задания или на основании хозяйственных договоров. В настоящее время отсутствуют публикации о нормировании трудозатрат экспертов уполномоченных организаций при инспекционной или документарной оценке системы фармаконадзора.

Цель работы: разработка научно обоснованных показателей нормирования трудозатрат при инспекционной или документарной оценке системы фармаконадзора.

Материалы и методы: расчет нормирования трудозатрат был выполнен по результатам анкетирования экспертов двух государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), имеющих опыт подготовки и проведения экспертизы и инспекций систем фармаконадзора. Учет затрат рабочего времени экспертов проведен автоматически с использованием программы SocoTime. Расчет плановой нагрузки на экспертное подразделение на 2022 г. проводили с учетом отчетных данных за 5 лет (2016–2020 гг.) о количестве зарубежных регистрационных удостоверений, а также о количестве разрабатываемых лекарственных препаратов в государственных реестрах лекарственных средств государств – членов ЕАЭС.

Результаты: рассчитаны средние показатели трудозатрат экспертов и плановая нагрузка на уполномоченные организации государств – членов ЕАЭС на 2022 г. Показано, что усредненные значения трудозатрат экспертов не различаются в разных государствах – членах ЕАЭС, однако плановые объемы трудозатрат могут изменяться как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения.

Выводы: для дальнейшего изучения проблемы нормирования трудозатрат на проведение экспертизы документов системы фармаконадзора и кадровой оснащенности уполномоченной организации представляется

© М. Абдрахманов, Р.Н. Аляутдин, А.Е. Крашенинников, Б.К. Романов, 2022

целесообразным создание соответствующего экспертного направления, например в рамках Евразийской Академии надлежащих практик. Конструктивное обсуждение подходов к развитию контроля систем фармаконадзора будет способствовать обеспечению населения эффективными, безопасными и качественными лекарственными препаратами, а также надлежащему управлению финансовыми и репутационными рисками для отрасли и регуляторных организаций.

Ключевые слова: фармаконадзор; система фармаконадзора; экспертиза; инспекция; нормирование; трудозатраты; надлежащая практика фармаконадзора; GVP

Для цитирования: Абдрахманов М., Аляутдин Р.Н., Крашенинников А.Е., Романов Б.К. Нормирование трудозатрат экспертной оценки системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):13–18. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-13-18>

Rate Setting for Labour Costs Related to Pharmacovigilance System Inspections

M. Abdrakhmanov¹, R.N. Alyautdin², A.E. Krasheninnikov^{3,4}, B.K. Romanov^{4,5,✉}

¹ National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices,
2/3 Bauyrzhan Momyshuly Ave., Nur-Sultan 010000, Republic of Kazakhstan

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

³ National Pharmacovigilance Research Center,
2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow 127051, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

⁵ Eurasian Academy of Good Practices,
1/4 bld. 2 Zemlyanoy Val St., Moscow 105064, Russian Federation

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

ABSTRACT

The inspection of pharmacovigilance systems is regulated by the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) and local laws and regulations. Inspections may be carried out by audit teams of competent authorities as part of regulatory activities or business agreements. So far, there have been no studies dealing with rate setting for competent authorities labour costs in connection with onsite or documentary inspections of pharmacovigilance systems.

The aim of the study was to develop scientifically valid rate setting criteria for labour costs related to onsite or documentary inspections of pharmacovigilance systems.

Materials and methods: the assessment of labour costs was carried out by surveying experts of two Eurasian Economic Union (EAEU) countries who have experience in preparing and conducting evaluation and inspection of pharmacovigilance systems. The calculation of the experts' time costs was performed automatically using the CrocoTime software. The expected workload for experts in 2022 was estimated based on the reports over the last 5 years (2016–2020) containing information on the number of foreign marketing authorisations, and the number of medicines under development according to national registers of medicinal products of the EAEU member states.

Results: the study calculated the average expert labour costs and estimated workload for the EAEU competent authorities in 2022. It was demonstrated that the average labour costs are comparable in EAEU member states, however, estimated amount of labour may change (both increase or decrease).

Conclusions: further study of rate setting for labour costs related to pharmacovigilance documentary inspections and study of competent authorities staffing could be performed by a dedicated division, e.g. of the Eurasian

Academy of Good Practices. A constructive discussion of approaches to the improvement of control over pharmacovigilance systems will increase availability of efficacious and safe medicines of assured quality for the population and help pharmaceutical companies and regulatory authorities manage financial and reputational risks.

Key words: pharmacovigilance; pharmacovigilance system; evaluation; inspection; rate setting; labour costs; Good Pharmacovigilance Practice; GVP

For citation: Abdrakhmanov M., Alyautdin R.N., Krasheninnikov A.E., Romanov B.K. Rate setting for labour costs related to pharmacovigilance system inspections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):13–18. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-13-18>

Введение

Деятельность по контролю системы фармаконадзора (СФ) для уполномоченной организации (УО) начинается после получения от заявителя комплекта документов для получения разрешения на проведение клинического исследования. В состав этих документов заявитель включает информацию по мониторингу и управлению рисками здоровью участников клинического исследования, которая является основой для последующей работы с экстренной отчетностью и с отчетами по безопасности разрабатываемых лекарственных препаратов (РООБ). Далее в ходе процедуры государственной регистрации лекарственного препарата (ЛП) УО проводит экспертизу представленных заявителем документов по безопасности (в составе первого модуля регистрационного досье ЛП). К этим документам относятся мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ), план управления рисками (ПУР) и документы, которыми заявитель подтверждает наличие системы обязательств и соглашений, гарантирующих надлежащую деятельность по фармаконадзору со стороны держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) ЛП и/или уполномоченных им юридических лиц, которым ДРУ делегирует полномочия на исполнение всех или отдельных функций по фармаконадзору. Если в ходе проведения научной экспертизы этих документов у эксперта возникнут обоснованные сомнения в полноте и достоверности представленных в них сведений, может быть назначена инспекция СФ заявителя.

С момента государственной регистрации ЛП ДРУ обязан изменить статус этого ЛП в МФСФ и постоянно осуществлять пострегистрацион-

ный мониторинг его безопасности. Результаты мониторинга контролируются УО, которая проводит экспертную оценку правильности подготовки и представления периодического обновляемого отчета по безопасности (ПООБ), ПУР, экстренной отчетности и материалов, представляемых для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению (ИМП) ЛП или полученных в рамках выполнения мероприятий дополнительного мониторинга. Задача ДРУ и УО – непрерывная оценка баланса отношения ожидаемой пользы к возможному риску (ОПР) для ЛП, которая обеспечивает применение ЛП только при условии положительного баланса ОПР, при этом УО может проводить инспекционный контроль СФ ДРУ¹.

Планирование и проведение инспекционной работы осуществляется в различных странах мира с соблюдением идентичных принципов и процессов. Экспертная оценка документов СФ ДРУ проводится экспертом УО, включенным в состав комиссии экспертов. Инспекции проводятся УО удаленно или по месту фактического осуществления ДРУ деятельности по фармаконадзору с целью подтверждения наличия у него необходимых ресурсов, документов, оборудования, процессов и надлежащего их применения в СФ². В Российской Федерации (РФ) деятельность по инспектированию (инспекционной группой УО) СФ только начинает развиваться. Она включает в себя некоторые процессы, которые используются в том числе и в РФ, но только в рамках проведения комиссией экспертов (а не инспекционной группой) научной экспертизы заявки на клиническое исследование или на регистрацию ЛП.

¹ Good pharmacovigilance practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

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

² Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27.01.2021 № ҚР ДСМ-9 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций по надлежащим фармацевтическим практикам». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022143>

Для остальных государств – членов ЕАЭС соответствующая документация находится в стадии разработки.

Недостаточная кадровая оснащенность УО может сопровождаться снижением качества экспертной работы и приведет к проблемам обеспечения лекарственной безопасности [1–4]. Анализ результатов проведенного нами поиска в библиографических базах данных eLIBRARY.RU и PubMed® показал, что информация о нормировании трудозатрат экспертов УО при инспекционной или документарной оценке СФ отсутствует.

Цель работы – разработка научно обоснованных показателей нормирования трудозатрат при инспекционной или документарной оценке системы фармаконадзора.

Материалы и методы

Показатели нормирования трудозатрат были оценены экспертами двух государств – членами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), имеющими опыт подготовки и проведения экспертизы и инспекций систем фармаконадзора. В связи с тем что научная экспертиза (в том числе инспекционная) документов по фармаконадзору проводится с использованием компьютерных систем, расчет нормирования трудозатрат этого вида деятельности выполняли методом анкетирования экспертов после автоматического учета их рабочего времени с использованием программы CrocoTime³. В анкету были включены вопросы по трудозатратам при выездном инспектировании (пока не проводится в РФ) или при моделировании этого процесса (документарная проверка) на проведение процессов, являющихся потенциальной причиной как для решения заявителей самим инициировать инспекцию своей СФ (идеальный вариант работы системы), так и для решения УО объявить о проведении инспекции (при выявлении каких-либо проблем или отклонений от нормативных требований).

Анализ полученных результатов проводили с учетом реализации определенной экспертной функции⁴ с использованием субъективных показателей (табл. 1) конкретных участников коллектива, их умений и квалификации. Особенность этой деятельности заключается в том, что эксперты не знают заранее, кому

именно из них поручат выполнить задание. Поэтому умение и квалификация экспертов не сказываются на трудозатратах инспекционной группы для осуществления этой деятельности. Соответственно, их можно проигнорировать и использовать средний показатель производительности труда экспертов.

Средний показатель трудозатрат рассчитывали по формуле:

$$Чч = N \times T, \quad (1)$$

где: Чч – трудозатраты, человеко-час; N – количество экспертов, человек; T – время, фактически потраченное на выполнение отдельных видов экспертной работы, часов. В результате расчета получено количество человеко-часов, которое необходимо, чтобы выполнить определенную задачу.

Расчет плановой нагрузки на экспертное подразделение УО на 2022 г. проводили с учетом отчетных данных за 5 лет (2016–2020 гг.) о количестве зарубежных регистрационных удостоверений, а также о количестве разрабатываемых ЛП в государственных реестрах лекарственных средств государств – членов ЕАЭС: Республики Армения⁵, Республики Беларусь⁶, Республики Казахстан⁷, Кыргызской Республики⁸, Российской Федерации⁹ по состоянию на 15.07.2021.

Результаты и обсуждение

Значения средних показателей трудозатрат экспертов представлены в таблице 1.

Полученные результаты указывают на реальные потребности стран ЕАЭС в штатном обеспечении УО, реализующих государственные функции по фармаконадзору ЛП, для надлежащего их выполнения с надлежащим качеством. Представленные в работе материалы предназначены для руководителей УО, осуществляющих функции по фармаконадзору.

Углубленный анализ указанной проблемы не входил в задачи данной работы, необходимо дальнейшее ее изучение для выработки регуляторных решений. Авторы готовы к обсуждению с инспекторами путей совершенствования нормирования трудозатрат в рамках исполнения ими должностных инструкций.

³ <https://crocotime.com/ru>

⁴ Алтайская Е. Четыре секрета эффективного фармаконадзора. Лекобоз. 24 октября 2018 г. <https://lekoboz.ru/svezhij-nomer/lekoboz-19-20-chetyre-sekreta-effektivnogo-farmakonadzora-11-10-2018/chetyre-sekreta-effektivnogo-farmakonadzora>

⁵ <http://www.pharm.am/index.php/ru/2015-04-06-15-57-25>

⁶ <https://www.rceth.by/Refbank>

⁷ <http://register.ndda.kz>

⁸ <http://212.112.103.101/reestr>

⁹ <http://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 1. Средние показатели трудозатрат и плановой нагрузки экспертов по фармаконадзору в Евразийском экономическом союзе

Table 1. Average labour costs and estimated workload for pharmacovigilance experts in the Eurasian Economic Union

Виды экспертных работ по фармаконадзору <i>Types of pharmacovigilance activities</i>	Трудозатраты, человеко-час <i>Labour costs, man-hour</i>	Плановая нагрузка, человеко-час <i>Estimated workload, man-hour</i>
Оценка комплекта документов по фармаконадзору в заявке на разрешение на проведение клинического исследования <i>Evaluation of the pharmacovigilance documentation as part of the clinical trial application</i>	4,6	2401,2
Оценка комплекта документов по фармаконадзору в составе первого модуля регистрационного досье <i>Evaluation of the pharmacovigilance documentation as part of the first Module of the registration dossier</i>	16,3	9013,9
Оценка комплекта документов – внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата <i>Evaluation of the documentation as part of the application for variation to the patient information leaflet</i>	3,9	4968,6
Проверка резюме мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ) <i>Review of the pharmacovigilance system master file (PSMF) summary</i>	6,2	5108,8
Проверка плана управления рисками (ПУР) <i>Review of the risk management plan (RMP)</i>	6,8	8527,2
Проверка отчета по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата (РООБ) <i>Review of the development safety update report (DSUR)</i>	3,2	1667,2
Проверка периодического обновляемого отчета по безопасности (ПООБ) <i>Review of the periodic safety update report (PSUR)</i>	4,7	3943,3
Оценка экстренной отчетности и мониторинг литературы <i>Evaluation of expedited reporting and literature monitoring</i>	0,7	21822,5
Работа с сигналами по безопасности <i>Management of safety signals</i>	9,3	2548,2
Планирование и закрытие инспекции <i>Inspection planning and follow-up</i>	17,1	1368,0
Инспекция (документарная, удаленно) <i>Inspection (documentary, remote)</i>	15,2	1520,0
Инспекция (выезд, с учетом поездки) <i>Inspection (on-site, including travel time)</i>	57,9	4632,0
Тренинги и конференции <i>Trainings and conferences</i>	24,0	48,0
Итого на уполномоченную организацию, без учета сопутствующих работ <i>Total for competent authorities excluding associated activities</i>		67568,9
Итого экспертных ставок по фармаконадзору в уполномоченной организации на 2022 г. <i>Total pharmacovigilance staffing positions in competent authorities for 2022</i>		34 ставки 34 staffing positions

Заключение

Недостаточная кадровая оснащенность сопровождается снижением качества экспертной работы и может приводить к проблемам лекарственной безопасности. Представленные впервые значения средних показателей производительности труда и плановой (на 2022 г.) нагрузки экспертов в государствах – членах ЕАЭС, проводящих инспекции СФ и научную экспертизу документов по безопасности лекарственных средств, могут быть использованы для оценки возможностей УО выполнять работы

по фармаконадзору с надлежащим качеством. Следует отметить, что усредненные значения трудозатрат экспертов не различаются в разных государствах – членах ЕАЭС, однако плановые объемы трудозатрат могут изменяться как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения.

Для дальнейшего изучения проблемы нормирования трудозатрат на проведение экспертизы документов СФ и кадровой оснащенности УО представляется целесообразным создание соответствующего экспертного направления («инспекция СФ») для подготовки научно

обоснованных решений, например в рамках Евразийской Академии надлежащих практик. Это позволит УО правильно планировать работу

по фармаконадзору, а также ограничит риски национальных ДРУ на внутренних и международных фармацевтических рынках.

Литература / References

1. Глаголев СВ, Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН. Рекомендации по планированию и проведению аудита системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(3):5–12. [Glagolev SV, Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(3):5–12 (In Russ.)]
2. Гуськова ТА, Хохлов АЛ, Романов БК, Аляутдин РН, Синицина ОА, Спешилова 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.)]
3. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, ред. *Фармаконадзор*. М.: Буки-Веди: ОКИ; 2019. [Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU, eds. *Pharmacovigilance*. Moscow: Buki-Vedi: OKI; 2019 (In Russ.)]
4. Романов БК. Подготовка к инспекции системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):111–6. [Romanov BK. Preparation for the inspection of the pharmacovigilance system. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):111–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-111-116>

Вклад авторов. М. Абдрахманов – идея и дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации результатов; Р.Н. Аляутдин – консультации по методам исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.Е. Крашенинников – консультации по процессам и процедурам инспекций, анализ, участие в обсуждении и интерпретации результатов; Б.К. Романов – разработка анкет, проведение анкетирования, участие в обсуждении и интерпретации результатов, формулировка выводов, написание и редактирование рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Р.Н. Аляутдин является главным редактором, А.Е. Крашенинников – членом редакционной коллегии, Б.К. Романов – заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

Authors' contributions. Malik Abdrakhmanov—elaboration of the idea and design of the study, discussion and interpretation of the study results; Renad N. Alyautdin—providing consultations on study methods, approval of the final version of the paper for publication; Anatoly E. Krasheninnikov—providing consultations on the inspection processes and procedures; analysis, discussion, and interpretation of the study results; Boris K. Romanov—elaboration of the questionnaires, conducting the survey, discussion and interpretation of the study results, formulation of conclusions, writing and editing of the paper.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-chief, Anatoly E. Krasheninnikov is a member of the Editorial board, Boris K. Romanov is the Deputy Editor-in-chief of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

Об авторах / Authors

Абдрахманов Малик, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1315>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Malik Abdrakhmanov, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1315>

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Статья поступила 19.07.2021

После доработки 11.10.2021

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 19 July 2021

Revised 11 October 2021

Accepted for publication 11 March 2022

УДК 615.065:615.28:619.9
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-19-33>

Обзорная статья | Review



Ивермектин: оценка эффективности и безопасности при COVID-19

Е.В. Шубникова^{1,✉}, Н.А. Сусекова¹, Т.М. Букатина¹, М.С. Галенко^{1,2}, А.А. Дружинина¹

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

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

✉ Контактное лицо: Шубникова Елена Владимировна shubnikovaev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Поиск эффективной и безопасной терапии COVID-19 проводится в том числе путем изучения эффективности препаратов, уже используемых для лечения различных заболеваний и обладающих потенциальной противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Актуальность представленного исследования определяется неоднозначными данными о не регламентированном инструкции применении противопаразитарного препарата ивермектин для лечения пациентов с COVID-19. Цель работы – анализ эффективности и безопасности применения ивермектина при лечении COVID-19 по данным научной литературы. Ивермектин – противопаразитарный препарат из группы макроциклических лактонов, продуцируемых *Streptomyces avermitilis*, усиливает выработку тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов, параличу и гибели паразитов. Результаты доклинических исследований свидетельствуют об ингибирующей активности ивермектина в отношении ряда РНК- и ДНК-вирусов, включая SARS-CoV-2. Результаты клинических исследований неоднозначны: в ряде исследований показано положительное влияние ивермектина на состояние пациентов с COVID-19, тем не менее убедительные доказательства обоснованности и эффективности применения ивермектина для профилактики и лечения пациентов с COVID-19 в настоящее время отсутствуют. Профиль безопасности ивермектина относительно благоприятный. Необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования, результаты которых позволят в полной мере оценить целесообразность применения ивермектина при COVID-19.

Ключевые слова: ивермектин; SARS-CoV-2; COVID-19; коронавирусная инфекция; эффективность; безопасность; нежелательные реакции; лечение COVID-19

Для цитирования: Шубникова Е.В., Сусекова Н.А., Букатина Т.М., Галенко М.С., Дружинина А.А. Ивермектин: оценка эффективности и безопасности при COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):19–33. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-19-33>

Ivermectin: Evaluation of Efficacy and Safety in COVID-19

E.V. Shubnikova^{1,✉}, N.A. Susekova¹, T.M. Bukatina¹, M.S. Galenko^{1,2}, A.A. Druzhinina¹

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

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

ABSTRACT

The search for an effective and safe COVID-19 therapy involves, among other things, assessment of efficacy of medicines already used for the treatment of other diseases, and having potential antiviral activity against SARS-CoV-2. The relevance of the presented study stems from ambiguous data on the off-label use of the antiparasitic medicine ivermectin for the treatment of COVID-19 patients. The aim of the study was to analyse ivermectin efficacy and safety for COVID-19 treatment, as reflected in the scientific literature. Ivermectin, an antiparasitic medicine from the group of macrocyclic lactones produced by *Streptomyces avermitilis*, stimulates release of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid, which leads to impaired transmission of nerve impulses, paralysis and death of parasites. The results of preclinical studies show ivermectin's inhibitory activity against a number of RNA and DNA viruses, including SARS-CoV-2. The results of ivermectin clinical studies are ambiguous: a number of studies demonstrated a positive effect on the condition of COVID-19 patients, however, there is currently no convincing evidence of the validity and efficacy of ivermectin use for the prevention and treatment of COVID-19 patients. The safety profile of ivermectin is relatively favourable. Large randomised controlled trials are needed to fully assess the feasibility of using ivermectin in COVID-19.

Key words: ivermectin; SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus infection; efficacy; safety; adverse drug reactions; COVID-19 treatment

For citation: Shubnikova E.V., Susekova N.A., Bukatina T.M., Galenko M.S., Druzhinina A.A. Ivermectin: evaluation of efficacy and safety in COVID-19. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):19–33. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-19-33>

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019) стала серьезным испытанием для систем здравоохранения всех стран. По состоянию на 14 февраля 2022 г. (данные Университета Джонса Хопкинса), число зарегистрированных случаев заражения SARS-CoV-2 в мире составило 412 056 317, летальных исходов – 5 817 341¹. Для лечения COVID-19 используют лекарственные препараты различных фармакологических групп, но, как правило, терапия носит поддерживающий и симптоматический характер, а поиск эффективных и безопасных средств против SARS-CoV-2 продолжается².

В сложившейся ситуации активный поиск проводится в том числе среди давно изученных препаратов, разрешенных к применению для лечения других заболеваний [1].

Известно, что противомаларийные препараты и, в частности, хлорохин и гидроксихлорохин ингибируют pH-зависимые стадии репликации ряда вирусов, оказывая, в том числе, сильное влияние на SARS-CoV-2, поэтому в 2020 г. эти препараты были включены в ряд протоколов лечения COVID-19 в Китае, Италии, а затем и в большинстве стран мира. Однако их эффективность в клинических условиях оказалась значительно ниже результатов, полученных в эксперименте³ [2].

¹ <https://coronavirus.jhu.edu/>

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

³ Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19 – versione 2.0 2020. SIMIT Societa Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione regione Lombardia; 2020.

Кроме того, опыт использования хлорохина и гидроксихлорохина в реальной эпидемиологической ситуации выявил риск развития серьезных нежелательных реакций (НР), и от применения этих препаратов при COVID-19 пришлось отказаться⁴ [3, 4].

В результате последующих скрининговых исследований в центре внимания оказался другой противопаразитарный препарат, ивермектин, имеющий потенциал для использования в качестве противовирусного средства [5–9]. В 1997 г. этот препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения онхоцеркоза и стронгилоидоза у человека⁵. В некоторых странах было предложено использовать ивермектин не по назначению (off-label) – для профилактики и лечения пациентов с легкой формой или на ранних стадиях COVID-19 – без убедительных доказательств его положительного эффекта⁶ [10, 11].

В 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)⁷, FDA⁸, Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁹, Французское агентство по лекарственным средствам (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM)¹⁰, Агентство по контролю за безопасностью лекарственных средств и медицинских изделий Новой Зеландии (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, Medsafe)¹¹ и Министерство здравоохранения Канады (Health Canada)¹² рекомендовали не использовать ивермектин для профилактики или лечения

пациентов с COVID-19 вне клинических исследований, так как недостаточно данных, характеризующих его эффективность и безопасность при этом заболевании.

В сентябре 2021 г. Американская медицинская ассоциация (American Medical Association, AMA), Американская ассоциация фармацевтов (American Pharmacists Association, APhA) и Американское общество фармацевтов систем здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) опубликовали заявление, в котором выразили обеспокоенность увеличением в 5 раз количества обращений в токсикологические центры из-за приема ивермектина по сравнению с исходным уровнем до пандемии¹³ [11]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендовали медицинским работникам не использовать ивермектин для лечения пациентов с COVID-19, подчеркивая в беседах с пациентами токсические эффекты препарата: тошноту, рвоту, диарею, при передозировке – развитие артериальной гипотензии, неврологических расстройств, таких как нарушение сознания, галлюцинации, судороги, кома, а также возможность летального исхода¹⁴.

Цель работы – анализ эффективности и безопасности применения ивермектина при лечении COVID-19 по данным научной литературы.

Проведен поиск информации в научных публикациях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, Cochrane Library, Google Scholar, основанный на следующих терминах и их комбинациях: «ivermectin», «efficacy», «safety», «adverse drug reaction», «SARS-CoV-2 infection»,

⁴ 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>

⁵ https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf

⁶ FLCCC Alliance response to all national and international health agency recommendations against ivermectin in COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/05/FLCCC-Alliance-Response-to-Leading-National-Health-Agencies.pdf>

RM_270-2020-MINSA. Republica del Peru ministerio de salud. May 8, 2020. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF

Ministerial Resolution No. 259 from the Gobierno del Estado Plurinacional de Bolivia Ministerio de Salud. May 20, 2020. <https://www.minsalud.gob.bo/component/jdownloads/download/27-comunicado-oficial/425-resolucion-ministerial-n-0259>

⁷ <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>

⁸ <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>

¹⁰ <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-de-rtu-pour-livermectine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>

¹¹ <http://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/ivermectin-covid19.htm>

¹² <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/76365a-eng.php>

¹³ <https://pharmacist.com/APhA-Press-Releases/ama-apha-ashp-call-for-immediate-end-to-prescribing-dispensing-and-use-of-ivermectin-to-prevent-or-treat-covid-19-outside-clinical-trials>

¹⁴ <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp>

«treatment COVID-19» (без ограничения по дате и типу публикации). Полнотекстовые версии статей оценивали качественно, информацию суммировали описательно. Проведены также поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) в регистре клинических исследований clinicaltrials.gov¹⁵, поиск информации в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Общая характеристика ивермектина

Ивермектин был разработан в институте Китасато (Япония) в 1967 г. при культивировании актиномицета *Streptomyces avermitilis*. В 1987 г. препарат одобрен для лечения онхоцеркоза (речной слепоты), вызываемого филярией *Onchocerca volvulus* и передаваемого человеку при укусе инфицированных мошек рода *Simulium* [12–14].

Ивермектин — макроциклический лактон, представляет собой комплекс из авермектина В1а (≈80 %) и авермектина В1б (≈20 %), полусинтетических производных природных авермектинов, обладает нематоцидными, инсектицидными и акарацидными свойствами. Эффективен при онхоцеркозе, стронгилоидозе, аскаридозе, филяриозных инфекциях. Препарат также используют для лечения малярии, трипаносомоза, головных вшей, чесотки и лейшманиоза. Пероральная форма ивермектина разрешена к применению во Франции, Японии, Нидерландах, США и Австралии [5]. В России в июне 2016 г. был зарегистрирован 1% крем ивермектина для лечения розацеа¹⁶. Препарат широко применяется в ветеринарии¹⁷ [13, 14].

Механизм действия ивермектина

Ивермектин — селективный положительный аллостерический модулятор ГАМК-зависимых и глутамат-зависимых хлоридных каналов, расположенных в клетках нервной и мышечной систем у нематод и насекомых. При возбуждении рецепторов, чувствительных к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), в синаптическую щель высвобождается медиатор торможения ГАМК, который связывается с комплексом рецептора ГАМК-хлорного канала А-типа и приводит к повышению проницаемости мембран для ионов хлора с последующей гиперполяризацией и блокадой передачи возбуждения

между мембранами клеток нервной и мышечной тканей. Это приводит к развитию атонического паралича соматических мышц, особенно глоточного насоса, и гибели паразитов [12, 15–17].

У насекомых и нематод рецепторы ГАМК являются основным видом тормозных рецепторов, расположенных в периферической нервной системе. Именно поэтому ивермектин обладает выраженной инсектоакарицидной и нематоцидной активностью, но неэффективен в отношении цестод и трематод, у которых ГАМК не является нейромедиатором [12].

Еще одной мишенью действия ивермектина являются глицинактивируемые рецепторы центральной нервной системы (ЦНС). Эффект ивермектина на глициновые и глутаматные рецепторы аналогичен его взаимодействию с тормозными ГАМК-рецепторами [15–17]. ГАМК-чувствительные нейроны млекопитающих расположены в ЦНС и защищены гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), поэтому ивермектин на них не влияет [12, 17].

В ряде исследований было показано, что ивермектин обладает противовирусной активностью в отношении различных РНК- и ДНК-вирусов *in vitro* и *in vivo* [8, 9]. Изначально была определена способность ивермектина ингибировать взаимодействие между интегразным белком и гетеродимером импортина (ИМР) $\alpha/\beta 1$, ответственным за ядерный импорт интегразного белка и репликацию вирусов лихорадки Денге и ВИЧ-1, а в настоящее время оценивается его эффективность в отношении вируса SARS-CoV-2 [6–9, 18, 19].

Ивермектин, кроме того, может блокировать репликацию широкого спектра вирусов посредством ингибирования $\alpha/\beta 1$ -опосредованного импортином ядерного импорта вирусных белков. Согласно опубликованным результатам исследований, ивермектин может вызывать диссоциацию предварительно сформированного гетеродимера ИМР $\alpha/\beta 1$, ответственного за транспорт вирусных белковых частиц, а также предотвращать его образование посредством связывания с доменом повтора ИМР α армадилла (ARM), влияя на термостабильность и α -спиральность ИМР α . Показано, что ивермектин ингибирует взаимодействие вирусного белка NS5 с ИМР α . Ядерный транспорт вирусных белков имеет важное значение для цикла репликации и ингибирования

¹⁵ Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. <https://clinicaltrials.gov/>

¹⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9dc6cb2c-797a-4a39-bcca-11b1cdcb8b53&t=

¹⁷ Tablets Stromectol® (Ivermectin). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf
<https://www.drugs.com/ivermectin.html>

противовирусной реакции хозяина, поэтому воздействие на этот процесс может быть эффективным терапевтическим подходом против РНК-вирусов [6, 9, 18–20].

Поскольку SARS-CoV-2 является РНК-вирусом, то, вероятно, препарат будет оказывать влияние на возбудителя через те же механизмы, что и при взаимодействии с другими РНК-вирусами [19, 20]. L. Caly и соавт. в 2020 г. сообщили о противовирусной активности ивермектина против SARS-CoV-2. Исследование было проведено *in vitro* посредством инфицирования клеток Vero/hSLAM изолятом SARS-CoV-2 Australia/VIC01/2020 с множественностью инфицирования (MOI) 0,1 в течение 2 ч с последующим добавлением 5 ммоль ивермектина. Анализ, проведенный с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на репликацию РНК SARS-CoV-2, показал, что однократное введение ивермектина в дозе 5 ммоль снижает репликацию вирусной РНК в 5000 раз в клетках почки африканской зеленой мартышки Vero/hSLAM через 48 ч [19]. Авторы предположили, что ивермектин может снижать вирусную нагрузку у инфицированных пациентов, влияя на прогрессирование заболевания, однако механизмы такого действия не были приведены [19].

Противовирусная активность препарата может быть связана и с другими механизмами, для выяснения которых была изучена возможность молекулярного докинга ивермектина с рядом мишеней SARS-CoV-2 [21–23]. Так, анализ данных *in silico*, проведенный A. Choudhury и соавт., продемонстрировал, что реализация противовирусной активности ивермектина может происходить путем связывания его с такими молекулами-мишенями, как спайк-белок (S), основная протеаза, репликаза и рецепторы сериновой протеазы (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2) человека [21]. В другом исследовании, проведенном A.F. Eweas и соавт., ивермектин показал высокую аффинность связывания с различными белками-мишенями SARS-CoV-2, включая спайк-белок (S) и мембранный (M) белок, ДНК-зависимую РНК-полимеразу, нуклеопротеины, вирусные протеазы и nsr14 (неструктурный белок с аминоконцевым доменом, кодирующий экзорибонуклеазу EhoN, которая необходима для репликации с высокой точностью) [22].

В исследовании S. Lehrer и соавт. была описана возможная модель прямого противовирусного действия препарата посредством его стыковки в области лейцина 91 спайк-белка

SARS-CoV-2 и гистидина 378 рецептора ACE-2 клетки-хозяина с последующей блокадой проникновения вируса в клетку [23].

Противовоспалительное действие ивермектина было показано на модели аллергической астмы у животных. Ивермектин в концентрации 2 мг/кг вызывал значительное снижение рекрутинга иммунных клеток, продукции цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секреции иммуноглобулинов IgE и IgG1 в слювотке, секреции слизи бокаловидными клетками дыхательных путей [24]. В исследовании X. Zhang и соавт. было показано, что ивермектин подавлял продукцию интерлейкина IL-6 и фактора некроза опухоли α (Tumor necrosis factor α , TNF α), двух основных компонентов «цитокинового шторма», вызванного SARS-CoV-2, резко снижал соотношение IL-6/IL-10, LPS-индуцированную транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B, стресс-активируемых киназ MAP JNK и p38, а также участвовал в ингибировании передачи сигналов TLR4, модулируя исход инфекции [25–28].

Полагают, что ивермектин выступает как аллостерический модулятор рецептора P2X₄. Семейство рецепторов P2X – это каналы, избирательные по отношению к катионам, управляемые внеклеточным АТФ и опосредующие несколько функций. Из семи субъединиц рецепторов P2X наиболее чувствительным к ивермектину является P2X₄. Положительная аллостерическая модуляция P2X₄ ивермектином усиливает АТФ-опосредованную секрецию провоспалительного хемокина CXCL5 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 5). CXCL5 представляет собой хемоаттрактантную молекулу, экспрессирующуюся воспалительными клетками в различных тканях и модулирующую хемотаксис нейтрофилов и удаление хемокинов [29, 30].

Кроме того, не исключено, что ивермектин обладает свойствами ионофора. Ионофоры – это молекулы, которые имеют гидрофильный карман, представляющий собой специфический сайт связывания для одного или нескольких ионов (обычно катионов), в то время как его внешняя поверхность является гидрофобной, что позволяет образованному таким образом комплексу пересекать клеточные мембраны, влияя на гидрорезультитный баланс. Вероятно, две молекулы ивермектина, реагируя друг с другом по типу «голова–хвост», могут создавать комплекс, который вызывает ионный дисбаланс, изменяя потенциал мембраны вируса, нарушая ее функционирование и целостность. Ионофоры позволяют

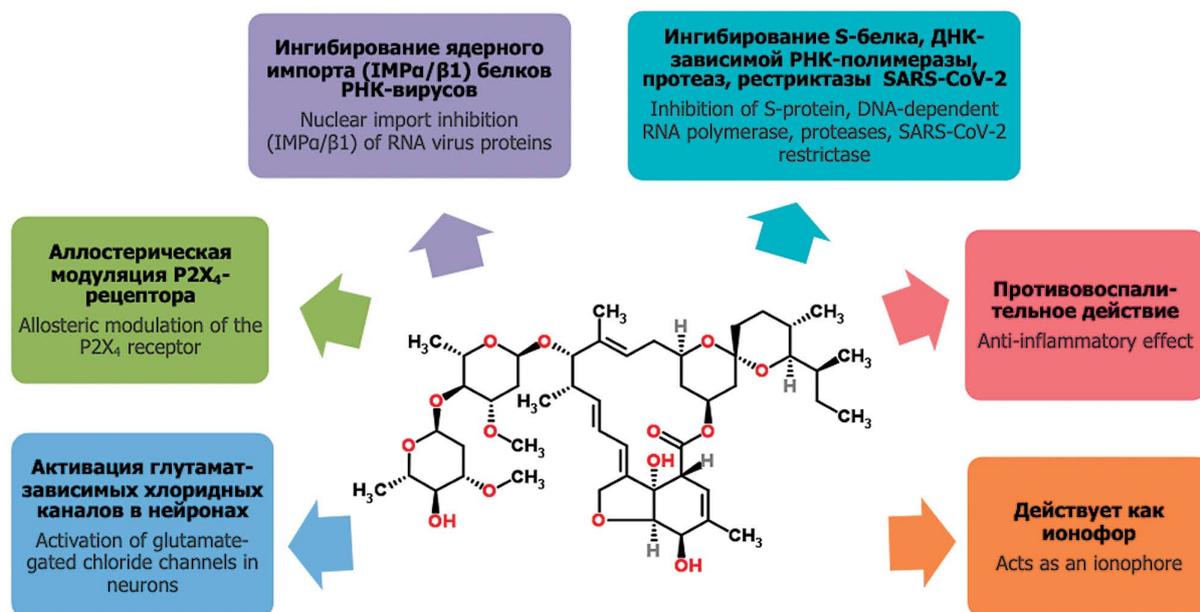


Рис. 1. Возможные механизмы действия ивермектина

Fig. 1. Possible mechanisms of ivermectin action

нейтрализовать вирус на ранней стадии инфекции прежде, чем он сможет прикрепиться к клеткам-хозяевам, проникнуть в них и начать производство других вирусных частиц [31–33].

Возможные механизмы действия ивермектина объединены на рисунке 1. Тем не менее прямых доказательств в пользу какого-либо из механизмов действия ивермектина в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время нет.

Несмотря на то что полученные L. Caly и соавт. данные о наличии противовирусной активности ивермектина *in vitro* [19] обнадеживают, для достижения эффективной в отношении SARS-CoV-2 концентрации ивермектина *in vivo* в плазме крови человека может потребоваться использование препарата в дозах, превышающих в 50–100 раз разрешенные FDA для лечения паразитарных заболеваний у человека [34]. Безопасной разрешенной для применения у человека считается доза ≤ 200 мкг/кг, а в более высоких дозах ивермектин может приводить к развитию серьезных НР [11, 34, 35].

Важно отметить, что препарат был протестирован только *in vitro* с использованием клеток почки африканской зеленой мартышки и не прошел проверку на каких-либо линиях из легочных клеток, которые имеют решающее значение для поражения вирусом SARS-CoV-2 у людей.

Более того, не установлено, действительно ли снижение концентрации РНК SARS-CoV-2 после воздействия ивермектина приведет к снижению титров вируса [36, 37].

Прежде чем рассматривать ивермектин как препарат для широкого использования в качестве противовирусного агента, необходимо провести подробные исследования его действия *in vivo* и *in vitro* на различных животных моделях и системах клеточных культур.

Эффективность применения ивермектина при COVID-19

В настоящее время на сайте крупнейшей международной базы данных клинических исследований clinicaltrials.gov зарегистрировано 84 клинических исследования, направленных на изучение эффективности и безопасности ивермектина при лечении и/или профилактике COVID-19, из них по состоянию на 14 февраля 2022 г. завершено 30¹⁸.

В ретроспективном когортном исследовании J.C. Rajter и соавт. продемонстрировали снижение летальности в группе пациентов, получавших ивермектин, по сравнению с группой пациентов, при лечении которых ивермектин не применялся (15,0 против 25,2%; отношение рисков (ОР) 0,52, 95% доверительный интервал

¹⁸ Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. <https://clinicaltrials.gov/>

(ДИ) 0,29–0,96, уровень статистической значимости $p=0,03$), особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (38,8 против 80,7%; ОР 0,15, 95% ДИ 0,05–0,47, $p = 0,001$), но без существенных различий в частоте экстубации (36,1 против 15,4%; ОР 3,11, 95% ДИ 0,88–11,00, $p = 0,07$) [38].

В другом исследовании, выполненном А. Elgazzar и соавт. [39], приняли участие 600 пациентов, рандомизированных в 4 группы лечения (по 100 пациентов) и 2 группы профилактики (по 100 лиц, контактных с инфицированными COVID-19). В группы 1 и 2 входили пациенты с легким или средним течением заболевания. Пациенты группы 1 получали ивермектин 0,4 мг/кг и стандартное лечение, группы 2 – гидроксихлорохин 400 мг 2 раза/сут в первые сутки, затем 200 мг 2 раза/сут в течение 5 сут, и стандартное лечение. Группы 3 и 4 включали только тяжелобольных пациентов. Пациенты группы 3 получали ивермектин 0,4 мг/кг в сочетании со стандартным лечением, группы 4 – гидроксихлорохин и стандартное лечение. По результатам исследования у пациентов в группах 1 и 3, принимавших ивермектин, наблюдалось статистически значимое снижение скорости прогрессирования заболевания (1 против 22%, $p < 0,001$). Также в группах 1 и 3 наблюдалось значительное снижение летальности (0 и 2% соответственно) по сравнению с группами 2 и 4, где пациенты принимали гидроксихлорохин (4 и 20% соответственно). В группах 3 и 4 тяжелобольных пациентов различия в исходах были еще больше, с более низкими показателями прогрессирования заболевания (4 против 30%) и летальности (2 против 20%, $p < 0,001$). Кроме того, ивермектин оказался эффективным для профилактики заражения SARS-CoV-2: в группе 5, где участники исследования применяли средства индивидуальной защиты вместе с ивермектином, наблюдалось значительное снижение частоты инфицирования при медицинских или бытовых контактах (2%) по сравнению с группой 6, где использовались только средства индивидуальной защиты (10%) [39].

Р. Mahmud и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании выявили более раннее выздоровление у 363 пациентов с легкой и средней формой COVID-19 на фоне терапии ивермектином 12 мг в сочетании с доксициклином 100 мг 2 раза/сут в течение 5 сут в дополнение к стандартному лечению по сравнению с группой плацебо. Пациенты с инфекцией COVID-19 легкой и средней степени тяжести, получавшие ивермектин в сочетании с доксициклином, выздоравливали

на 2 сут раньше и имели меньшую вероятность прогрессирования заболевания до более тяжелых форм. Среди 400 пациентов у 9 наблюдалось развитие НР (2,5%), из них у 7 развилась диспепсия (1,75%), а у двух терапия была прекращена в связи с развитием эрозивного эзофагита. Три пациента в группе плацебо умерли от дыхательной недостаточности из-за пневмонии, связанной с COVID-19, через 8, 22 и 28 сут после рандомизации, они имели более высокий средний возраст, чем выжившие (63 года против 39 лет) [40].

Е. López-Medina и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование с целью определения эффективности ивермектина при терапии легкой формы COVID-19 у 400 взрослых пациентов обоего пола в возрасте от 29 до 48 лет, разделенных на две группы. Первая группа пациентов ($n = 200$) в течение 5 сут принимала ивермектин в дозе 300 мкг/кг массы тела, вторая группа – плацебо ($n = 200$). Исследование завершили 398 пациентов (99,5%). Показано, что среднее время исчезновения симптомов у пациентов с COVID-19 в обеих группах существенно не различалось и составило 10 сут (межквартильный размах IQR 9–13) в группе ивермектина по сравнению с 12 сут (IQR 9–13) в группе плацебо (ОР 1,07, 95% ДИ, 0,87–1,32, $p = 0,53$). К 21 сут исчезли симптомы у 82% пациентов в группе ивермектина и у 79% в группе плацебо. Наиболее частой НР у пациентов обеих групп была головная боль – 104 пациента (52%), получавших ивермектин, и 111 (56%), получавших плацебо. Наиболее частой серьезной НР была полиорганная недостаточность (4 пациента – по 2 пациента в каждой группе) [41].

В исследовании М.А. Rahman и соавт. была изучена эффективность и безопасность применения ивермектина в комбинации с доксициклином в сравнении с гидроксихлорохином в комбинации с азитромицином у 400 пациентов с легким и средним течением COVID-19. Пациенты из группы 1 ($n = 200$) получали ивермектин (18 мг в первые сутки) и доксициклин (100 мг 2 раза/сут в течение 5 сут), тогда как пациенты группы 2 ($n = 200$) получали гидроксихлорохин (800 мг в первые сутки, далее 400 мг/сут в течение 10 сут) и азитромицин (500 мг в первые сутки, далее 250 мг/сут в течение 4 сут). Согласно полученным результатам, лечение ивермектином в сочетании с доксициклином способствовало более раннему вирусному клиренсу у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести (на 5 и 6 сут вирусный клиренс составил 66 и 83,5%

соответственно), чем при лечении комбинацией гидроксихлорохина и азитромицина (на 11 сут 77% и на 12 сут 81,5%). Вирусный клиренс определяли методом ОТ-ПЦР мазка из носа и глотки. В обеих группах наблюдалось развитие следующих НР: анорексия (23,5 и 31% соответственно), диарея (12 и 7%), рвота (3,5 и 2%), кожная сыпь (10 и 1%). Ни в одной из групп не наблюдалось серьезных НР [42].

В то же время М. Chowdhury и соавт. провели сравнительное исследование эффективности и безопасности применения ивермектина в сочетании с доксициклином и гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином при лечении пациентов с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести. Пациенты были разделены на 2 группы, первая группа ($n = 60$) получала ивермектин (200 мкг/кг однократно) и доксициклин (100 мг 2 раза/сут в течение 10 сут), а вторая ($n = 56$) получала гидроксихлорохин (400 мг в первые сутки, далее 200 мг 2 раза/сут в день в течение 9 сут) и азитромицин (500 мг/сут в течение 5 сут). По результатам исследования лечение ивермектином в сочетании с доксициклином превосходило лечение гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином по времени исчезновения симптомов (симптоматическое выздоровление) и по времени до получения отрицательного результата анализа ПЦР, однако эта разница не была статистически значимой. В первой группе пациентов наблюдались следующие НР: вялость – у 14 (23,3%), тошнота – у 11 (18,3%) и головокружение – у 7 (11,66%). Во второй группе у 13 пациентов (23,21%) развилось помутнение зрения и головная боль, у 22 (39,2%) – вялость и головокружение, у 10 (17,85%) – брадикардия и у 9 (16,07%) – тошнота и рвота [43].

Данные метаанализа, посвященного оценке эффективности применения ивермектина при лечении COVID-19, основанного на 19 РКИ с участием 2768 пациентов, показали, что включение ивермектина в схему терапии пациентов приводило к снижению тяжести течения COVID-19 (ОР 0,43, 95% ДИ 0,23–0,81, $p = 0,008$), снижению летальности (ОР 0,31, 95% ДИ 0,15–0,62, $p = 0,001$), увеличению частоты отрицательных результатов ОТ-ПЦР теста (ОР 1,23, 95% ДИ 1,01–1,51, $p = 0,04$), сокращению времени до отрицательных результатов ОТ-ПЦР теста (средняя разница MD –3,29, 95% ДИ –5,69, –0,89, $p = 0,007$), к более высокой частоте облегчения симптомов (ОР 1,23, 95% ДИ 1,03–1,46, $p =$

0,02), более короткому времени до облегчения симптомов (MD –0,68, 95% ДИ –1,07, –0,29, $p = 0,0007$) и сокращению времени госпитализации (MD –2,66, 95% ДИ –4,49, –0,82, $p = 0,004$) [44].

Метаанализ 24 РКИ, касающихся эффективности применения ивермектина для профилактики и лечения COVID-19, с участием 3406 пациентов выявил снижение летальности на 62% (средний коэффициент риска aRR 0,38, 95% ДИ 0,19–0,73) и снижение риска заражения COVID-19 на 86% (95% ДИ 79–91%). Применение ивермектина для лечения пациентов с COVID-19 не привело к увеличению частоты развития тяжелых НР (aRR 1,65, 95% ДИ 0,44–6,09; статистическая неоднородность $I^2 = 0\%$, низкий показатель достоверности). В группе ивермектина было зарегистрировано 7 случаев тяжелых НР: эзофагит (2 случая), гипонатриемия (1), бред, возбуждение, агрессивное отношение и измененное состояние сознания (2) и полиорганная недостаточность (2), а в контрольной группе – полиорганная недостаточность (2) [45].

В то же время по результатам метаанализа 14 РКИ и 3 наблюдательных исследований эффективности и безопасности применения ивермектина у 2724 взрослых пациентов с COVID-19 лечение этим препаратом не привело к значительному снижению летальности, не сокращало время вирусного клиренса, продолжительность госпитализации, частоту применения у пациентов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [46]. Оценка профиля безопасности ивермектина показала, что его применение для лечения пациентов с COVID-19 не приводит к увеличению частоты развития серьезных НР: в 10 РКИ с участием 1767 пациентов с COVID-19 частота развития НР составила (ОР 1,05, 95% ДИ 0,62–1,80) при отсутствии статистической неоднородности ($I^2 = 0\%$, уровень значимости P в Cochran's Q Test = 0,62), в 8 РКИ с участием 1254 пациентов с нетяжелой формой COVID-19 частота серьезных нежелательных явлений составила (ОР 1,10, 95% ДИ 0,85–1,44) при отсутствии статистической неоднородности ($I^2 = 0\%$, P в Cochran's Q Test = 1,00) [46].

В научной литературе имеются данные об использовании ивермектина в качестве профилактического средства против COVID-19. Проведенный по состоянию на 29 декабря 2021 г. метаанализ 14 исследований (4 РКИ и 10 обсервационных) показал снижение риска заражения на 85% в выборке 8789 пациентов (относительный риск RR 0,15 (0,09–0,25), $p < 0,0001$)¹⁹.

¹⁹ <https://ivmmeta.com/>

Кроме того показано, что в странах Африки, где регулярно назначаются препараты, в том числе ивермектин, для профилактики паразитарных инфекций (филяриатоз, онхоцеркоз), заболеваемость COVID-19 меньше, чем в странах, где такую профилактику не проводят. Так, результаты исследования M.D. Hellwig и соавт. свидетельствуют о более низкой частоте заболеваемости COVID-19 у пациентов, получавших ивермектин в дозах 150–200 мкг/кг ($p < 0,05$) [47].

Таким образом, среди специалистов отсутствует единое мнение по поводу целесообразности использования ивермектина для лечения пациентов с COVID-19. Несмотря на то что результаты некоторых рандомизированных клинических и наблюдательных исследований, а также исследований типа «случай–контроль» подтверждают снижение показателей летальности и предполагают потенциальную эффективность ивермектина при лечении COVID-19, требуется проведение крупных РКИ, результаты которых могли бы соответствующим образом обосновать применение ивермектина при COVID-19.

Безопасность применения ивермектина

В африканских странах ивермектин применяется с момента его регистрации в 1980-х годах под торговым наименованием Mectizan®. Препарат безвозмездно предоставляется компанией Merck & Co. Inc. в рамках программ ликвидации онхоцеркоза и лимфатического филяриоза в качестве средства для профилактической химиотерапии (разовая доза для перорального приема 150–200 мкг/кг) и распространяется среди населения один или два раза в год²⁰.

Ивермектин характеризуется достаточно благоприятным профилем безопасности при использовании по утвержденным показаниям в стандартных дозах (150–200 мкг/кг). Наиболее распространенными НР при его применении являются слабость, диарея, тошнота, рвота, кожная сыпь, головокружение²¹ [40–43, 45]. Большинство НР – легкие, имеют преходящий характер, и их возникновение, как правило, связано с гибелью паразита, а не с действием препарата. Так, у лиц с высокой плотностью микрофилярий *Onchocerca volvulus* в коже или крови под действием ивермектина могут развиваться воспалительные реакции, называемые реакциями Маццотти, которые связаны с разрушением микрофилярий и проявляются зудом, сыпью,

лихорадкой, недомоганием, лимфаденопатией, артралгией, тахикардией, гипотензией, отеком и болью в животе [48, 49].

В начале 1990-х годов стало известно, что применение ивермектина в стандартной дозе 150 мкг/кг однократно для лечения лиц, больных онхоцеркозом, осложненным сопутствующей инфекцией *Loa loa* (лоаоз, эндемичен в Центральной Африке), может вызывать развитие потенциально смертельных энцефалопатий. У лиц, инфицированных *Loa loa*, ивермектин, вероятно, вызывает паралич микрофилярий, которые затем пассивно поступают в кровотоки, что может привести к эмболизации капилляров головного мозга, воспалительным реакциям и энцефалопатии [50].

Позднее было проведено несколько исследований для изучения эпидемиологии, частоты и возможных механизмов, лежащих в основе появления серьезных НР со стороны нервной системы. В 2018 г. R.E. Chandler описал 28 случаев тяжелых неврологических реакций, которые развивались после лечения ивермектином таких заболеваний, как чесотка (10 случаев), акародерматит (8), стронгилоидоз (3), лимфатический филяриоз (5), миоз (1) и тениоз (1) [51].

В 2021 г. J.T. Campillo и соавт. провели анализ информации базы данных VigiBase за период 2003–2020 гг. и выявили 667 НР после применения ивермектина. Из них 208 НР были зарегистрированы в Африке и 459 в других регионах. Было обнаружено, что количество сообщений о токсидермиях, энцефалопатиях и спутанности сознания после применения ивермектина было значительно выше, чем количество сообщений об аналогичных НР на фоне применения антигельминтных препаратов – производных бензимидазола. Выявлено 23 случая энцефалопатий при лечении ивермектином чесотки (8), акародерматита (4), стронгилоидоза (4), розацеа (1), онхоцеркоза (1) и по неизвестным показаниям (5) за пределами Африки, а также 32 случая энцефалопатий в африканских странах при лечении онхоцеркоза (30), неутонченного филяриатоза (1) и при применении по неизвестным показаниям (1). Также было выявлено 32 случая токсидермий и 42 случая реакции Маццотти. Кроме того, в ходе исследования было выявлено 9 случаев развития DRESS-синдрома (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) и 2 случая острого генерализованного экзантематозного пустулеза [52],

²⁰ Over 30 Years: The Mectizan® Donation Program. <https://www.merck.com/stories/mectizan/>

²¹ Ivermectin side effects. <https://www.drugs.com/sfx/ivermectin-side-effects.html>

информация о возможности развития которых отсутствует в инструкциях по медицинскому применению ивермектина²².

Случаи развития энцефалопатии встречались не только в странах Африки, но и в других областях (скорректированное отношение шансов отчетности aROR 6,30, 95% ДИ 2,68–14,8), и этот факт подчеркивает, что энцефалопатии, развивающиеся после применения ивермектина, встречаются за пределами эндемичных по лоозу регионов [52].

Считают, что одним из возможных механизмов развития тяжелых неврологических реакций у человека после применения ивермектина может быть наличие полиморфизма гена множественной лекарственной устойчивости (multiple drug resistance 1, *MDR-1*), которая позволяет ивермектину попасть в ЦНС [53]. Ивермектин имеет сродство к ГАМК-зависимым хлоридным каналам, которые у млекопитающих экспрессируются только в ЦНС и защищены ГЭБ благодаря Р-гликопротеину, продукту гена *MDR-1* [12–17, 53]. Р-гликопротеин 1 (Р-р), гликопротеин проницаемости, также известный как белок MDR1, или член 1 подсемейства АТФ-связывающей каскасы В (ABCВ1), или кластер дифференцировки 243 (CD243), представляет собой белок клеточной мембраны, находящийся в эндотелии капилляров головного мозга. Р-р участвует в удалении веществ или токсинов, обнаруженных на плазматических мембранах, до того, как они проникнут в клетку [53, 54]. Однако исследования на животных показали, что концентрация ивермектина в головном мозге мышей с нокаутом гена *MDR-1*, кодирующего Р-р, в 90 раз выше, чем у мышей с нормальной экспрессией гена [55].

В научной литературе был описан случай развития прогрессирующей энцефалопатии у 13-летнего мальчика после однократного приема ивермектина в дозе 230 мкг/кг. Принятая им доза препарата была немного выше, чем дозы, используемые для лечения онхоцеркоза (150 мкг/кг), лимфатического филяриатоза (200 мкг/кг) или педикулеза (200 мкг/кг). Установлено, что пациент являлся носителем нонсенс-мутации в гене, кодирующем Р-р, что стало причиной нарушения выведения ивермектина из головного мозга [56].

По данным обзора N. Navarro и соавт., в котором проведен метаанализ данных 5 РКИ, профиль безопасности ивермектина при применении в высоких дозах (более 400 мкг/кг) был

сопоставим с профилем безопасности при его применении в стандартных дозах (до 400 мкг/кг) (ОР = 1,16, 95% ДИ 0,89–1,52). Степень тяжести НР в обеих группах дозирования была легкой или умеренной [57]. Только в одном исследовании, включенном в метаанализ, сообщалось о развитии у пациента тяжелой анафилактической реакции после применения ивермектина в стандартной дозе и об удлинении интервала QTc (скорректированного интервала QT) после применения препарата в высокой дозе [58]. Кроме того, в одном исследовании при лечении онхоцеркоза было выявлено увеличение частоты развития НР со стороны органов зрения (проходящее нечеткое зрение, зуд, боль в глазах, дисхроматопсия) (коэффициент заболеваемости IR 2,797, 95% ДИ 1,226–6,377) [59].

Результаты, полученные N. Navarro и соавт. [57], согласуются с данными о НР в сообщениях других исследователей [60, 61]. Однако полученных данных недостаточно для того, чтобы можно было рекомендовать применение препарата в дозах, превышающих утвержденные в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Безопасной для ивермектина считается доза ≤200 мкг/кг, а в более высоких дозах препарат может преодолевать ГЭБ и влиять на ГАМК-эргическую передачу, приводя к развитию серьезных НР со стороны нервной системы, таких как атаксия, психоз, депрессия, галлюцинации, судороги, спутанность сознания, энцефалопатия, кома²³ [11, 34, 35].

Более того, для пациентов с COVID-19 существует повышенный риск развития серьезных НР со стороны нервной системы вследствие увеличения концентрации ивермектина в крови по следующим причинам [34, 52, 62, 63]:

- наличие у пациентов с COVID-19 провоспалительных состояний, которые ведут к повышению проницаемости эндотелия в ГЭБ, в том числе для ивермектина;
- возможность развития межлекарственных взаимодействий с ингибиторами цитохрома P₄₅₀3A4 (антиретровирусные препараты), с ингибиторами Р-р (кортикостероиды).

Кроме того, при назначении ивермектина необходимо учитывать отсутствие или недостаточность функциональной активности Р-гликопротеина (полиморфизмы гена *MDR-1*) у пациентов.

Сводная информация о НР, развивающихся при применении ивермектина, приведена в таблице 1.

²² Stromectol® (Ivermectin). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf

²³ <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp>

Таблица 1. Нежелательные реакции, связанные с применением ивермектина²⁴ [40–43, 45, 48, 52]

Table 1. Adverse reactions associated with the use of ivermectin²⁴ [40–43, 45, 48, 52]

<p>Системно-органный класс (по классификации медицинского словаря для регуляторной деятельности, MedDRA) <i>System-organ class (according to the classification of the Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)</i></p>	<p>Нежелательные реакции <i>Adverse drug reactions</i></p>
<p>Общие расстройства и нарушения в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i></p>	<p>Астения, усталость, лихорадка, головная боль, боль в животе, синдром полиорганной недостаточности <i>Asthenia, fatigue, fever, headache, abdominal pain, syndrome of multiple organ failure</i></p>
<p>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i></p>	<p>Зуд, пятнисто-папулезная сыпь, отек/крапивница, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, синдром Стивенса–Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез <i>Itching, maculopapular rash, oedema/urticaria, toxic epidermal necrolysis, DRESS-syndrome, Stevens-Johnson syndrome, acute generalised exanthematous pustulosis</i></p>
<p>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i></p>	<p>Анорексия, запор, диарея, тошнота, вздутие живота, рвота, эзофагит <i>Anorexia, constipation, diarrhea, nausea, bloating, vomiting, esophagitis</i></p>
<p>Нарушения со стороны центральной нервной системы <i>Nervous system disorders</i></p>	<p>Головокружение, сомноленция, тремор, энцефалопатия, бред, возбуждение, агрессивное отношение и измененное состояние сознания <i>Dizziness, somnolence, tremor, encephalopathy, delirium, excitation, aggressive attitude and altered state of consciousness</i></p>
<p>Нарушения со стороны органа зрения <i>Eye disorders</i></p>	<p>Отек век, передний увеит, нечеткость зрения, конъюнктивит, лимбит, точечное помутнение, кератит, ненормальное ощущение в глазах и хориоретинит/хориоидит <i>Blepharoadema, anterior uveitis, blurred vision, conjunctivitis, limbitis, punctate turbidity, keratitis, abnormal sensation in the eyes, and chorioretinitis/choroiditis</i></p>
<p>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей <i>Renal and urinary disorders</i></p>	<p>Редкая преходящая протеинурия <i>Rare transient proteinuria</i></p>
<p>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i></p>	<p>Артралгия, миалгия <i>Arthralgia, myalgia</i></p>
<p>Нарушения со стороны органов дыхания <i>Respiratory disorders</i></p>	<p>Бронхиальная астма, отек гортани, одышка <i>Bronchial asthma, laryngeal oedema, shortness of breath</i></p>
<p>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы <i>Cardiovascular disorders</i></p>	<p>Тахикардия, ортостатическая гипотензия, изменения на электрокардиограмме, включая удлинение интервала PR, сглаженные зубцы Т и пиковые зубцы <i>Tachycardia, orthostatic hypotension, ECG changes, including PR interval prolongation, flattened T waves and peak waves</i></p>
<p>Реакция типа Маццотти (интенсивная воспалительная реакция на мертвую микрофилярию) <i>Mazzotti-type reaction (intense inflammatory response to dead microfilariae)</i></p>	<p>Артралгия, синовит, увеличение и болезненность лимфатических узлов, зуд, поражение кожи (включая отек, папулезную, пустулезную или явную крапивницу) и лихорадка в течение первых 4 сут после лечения онхоцеркоза <i>Arthralgia, synovitis, swollen and tender lymph nodes, itching, skin lesions (including oedema, papular and pustular or urticarial rash) and fever during the first 4 days after treatment for onchocerciasis</i></p>
<p>Влияние на лабораторные показатели <i>Impact on laboratory results</i></p>	<p>Увеличение протромбинового времени, эозинофилия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (от легкого до умеренного), повышение уровня гемоглобина, повышение уровня билирубина, снижение уровня лейкоцитов <i>Increased prothrombin time, eosinophilia, mild to moderate increase in alanine aminotransferase level, increased haemoglobin, increased bilirubin, reduced white blood cell count</i></p>

²⁴ Stromectol® (Ivermectin). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf
Ivermectin side effects. <https://www.drugs.com/sfx/ivermectin-side-effects.html#refs>

Заключение

Анализ данных ряда доклинических исследований показал, что ивермектин обладает противовирусной активностью, в том числе в отношении вируса SARS-CoV-2. Результаты клинических исследований эффективности применения ивермектина для лечения и/или профилактики COVID-19 неоднозначны, но, тем не менее, в некоторых из них показано положительное влияние препарата на состояние пациентов: снижение уровня летальности, тяжести инфекции, более ранний вирусный клиренс и снижение риска заражения при профилактическом применении. На сегодняшний день ни в одном из проведенных клинических исследований не получено достаточно данных, позволяющих подтвердить эффективность применения ивермектина при COVID-19.

Ивермектин имеет относительно благоприятный профиль безопасности при применении по утвержденным показаниям в стандартных дозах. Однако уровень ивермектина, обладающий ингибирующей активностью против SARS-CoV-2, может быть достигнут при значительном увеличении его дозы, что, в свою очередь, может привести к повышению риска развития серьезных НР. Имеющиеся данные по безопасности при применении препарата в более высоких дозах, чем указанные в инструкции по медицинскому применению, а также при его использовании для лечения COVID-19, недостаточны.

Необходимо проведение крупных РКИ, результаты которых позволят с большей достоверностью определить целесообразность применения ивермектина для профилактики и/или лечения пациентов с COVID-19.

Литература / References

1. Novac N. Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(5):267–72. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.03.004>
2. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):185–8. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009>
3. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
4. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giaratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
5. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Diez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans – a mini-review. *AAPS J.* 2008;10(1):42–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>
6. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep.* 2016;6:23138. <https://doi.org/10.1038/srep23138>
7. Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, et al. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res.* 2013;100(3):662–72. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.10.004>
8. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013;99(3):301–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002>
9. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 2012;443(3):851–6. <https://doi.org/10.1042/bj20120150>
10. Mega ER. Latin America's embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials. *Nature.* 2020;586(7830):481–2. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02958-2>
11. Temple C, Hoang R, Hendrickson RG. Toxic effects from Ivermectin use associated with prevention and treatment of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2197–8. <https://doi.org/10.1056/nejmc2114907>
12. Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin – a success story. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(12):984–9. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1048>
13. Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am J Cancer Res.* 2018;8(2):317–31. PMID: 29511601
14. Crump A, Omura S. Ivermectin, “wonder drug” from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87(2):13–28. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.13>
15. Omura S. Chapter 13 – Mode of action of Avermectin. In: Omura S, ed. *Macrolide Antibiotics*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2003. P. 571–6.
16. Shiomi K. Antiparasitic antibiotics from Japan. *Parasitol Int.* 2021;82:102298. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2021.102298>
17. Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S. Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and

- much more. *Trends Parasitol.* 2021;37(1):48–64. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.10.005>
18. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>
 19. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
 20. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo).* 2020;73(9):593–602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
 21. Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P, Patra BC, Mukherjee S. Exploring the binding efficacy of ivermectin against the key proteins of SARS-CoV-2 pathogenesis: an in silico approach. *Future Virol.* 2021. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0342>
 22. Eweas AF, Alhossary AA, Abdel-Moneim AS. Molecular docking reveals Ivermectin and Remdesivir as potential repurposed drugs against SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2021;11:592908. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.592908>
 23. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo.* 2020;34(5):3023–6. <https://doi.org/10.21873/invivo.12134>
 24. Yan S, Ci X, Chen N, Li X, Chu X, Li J, Deng X. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res.* 2011;60(6):589–596. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0307-8>
 25. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008;57(11):524–9. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>
 26. de Melo G, Lazarini F, Larrous F, Feige L, Kornobis E, Levallois S, et al. Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med.* 2021;13:e14122. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114122>
 27. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1015–6. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30293-0)
 28. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by down-regulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(4):449–55. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00684.x>
 29. Stokes L, Layhadi JA, Bibic L, Dhuna K, Fountain SJ. P2X4 receptor function in the nervous system and current breakthroughs in pharmacology. *Front Pharmacol.* 2017;8:291. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00291>
 30. Layhadi JA, Turner J, Crossman D, Fountain SJ. ATP evokes Ca^{2+} responses and CXCL5 secretion via P2X₄ receptor activation in human monocyte-derived macrophages. *J Immunol.* 2018;200(3):1159–68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700965>
 31. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(7):1153–6. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>
 32. Sandler ZJ, Firpo MR, Omoba OS, Vu MN, Menachery VD, Mounce BC. Novel ionophores active against La Crosse virus identified through rapid antiviral screening. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00086–20. <https://doi.org/10.1128/aac.00086-20>
 33. Freedman JC. Chapter 4 – Ionophores in planar lipid bilayers. In: Sperelakis N, ed. *Cell Physiology Source Book.* 4th ed. San Diego; Academic Press: 2012. P. 61–6.
 34. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156–7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>
 35. Hossen MS, Barek MA, Jahan N, Safiqul Islam M. A review on current repurposing drugs for the treatment of COVID-19: reality and challenges. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(10):1777–89. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00485-9>
 36. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>
 37. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020:M20–0533. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
 38. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with Coronavirus disease 2019: the ivermectin in COVID nineteen study. *Chest.* 2021;159(1):85–92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
 39. Elgazzar A, Basma H, Abo Youssef S, Hafez M, Moussa H, Eltaweel A, et al. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Preprint (Version 2), 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v2>
 40. Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed K, Kabir A, Sayeed S, et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211013550. <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>
 41. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(14):1426–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>
 42. Rahman MA, Iqbal SA, Islam MA, Niaz MK, Husain T, Siddiquee TH. Comparison of viral clearance

- between ivermectin with doxycycline and hydroxychloroquine with azithromycin in COVID-19 patients. *J Bangladesh Coll Physicians Surg.* 2020;38:5–9. <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47514>
43. Mohiuddin Chowdhury ATM, Shahbaz M, Karim R, Islam J. A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. Preprint, 2020. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22193.81767/3>
 44. Hariyanto TI, Halim, DA, Rosalind J, Gunawan C, Kurniawan A. Ivermectin and outcomes from Covid-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial studies. *Rev Med Virol.* e2265. <https://doi.org/10.1002/rmv.2265>
 45. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther.* 2021;28(4):e434–e460. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001402>
 46. Deng J, Zhou F, Ali S, Heybati K, Hou W, Huang E, Wong CY. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2021;114(10):721–32. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab247>
 47. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(1):106248. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248>
 48. Ackerman SJ, Kephart GM, Francis H, Awadzi K, Gleich GJ, Ottesen EA. Eosinophil degranulation. An immunologic determinant in the pathogenesis of the Mazzotti reaction in human onchocerciasis. *J Immunol.* 1990;144(10):3961–9. PMID: 2332637
 49. Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Chippaux JP. Clinical picture, epidemiology and outcome of Loa-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon. *Filaria J.* 2003;2(Suppl 1):S4. <https://doi.org/10.1186/1475-2883-2-s1-s4>
 50. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet.* 1997;350(9070):18–22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)11094-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)11094-1)
 51. Chandler RE. Serious neurological adverse events after ivermectin – do they occur beyond the indication of onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(2):382–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0042>
 52. Campillo JT, Boussinesq M, Bertout S, Faillie JL, Chesnais CB. Serious adverse reactions associated with ivermectin: a systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the world. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(4):e0009354. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009354>
 53. Garrigues A, Nugier J, Orlowski S, Ezan E. A high-throughput screening microplate test for the interaction of drugs with P-glycoprotein. *Anal Biochem.* 2002;305(1):106–14. <https://doi.org/10.1006/abio.2002.5650>
 54. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(2):695–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.2.695>
 55. Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L, Smit JJ, et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(8):4028–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4028>
 56. Baudou E, Lespine A, Durrieu G, André F, Gandia P, Durand C, Cunat S. Serious ivermectin toxicity and human ABCB1 nonsense mutations. *N Engl J Med.* 2020;383(8):787–9. <https://doi.org/10.1056/nejmc1917344>
 57. Navarro M, Camprubi D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(4):827–34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz524>
 58. Smit MR, Ochomo EO, Aljayyousi G, Kwambai TK, Abong'o BO, Chen T, et al. Safety and mosquito-cidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperazine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(6):615–26. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30163-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30163-4)
 59. Kamgno J, Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Duke BO, Boussinesq M. Adverse systemic reactions to treatment of onchocerciasis with ivermectin at normal and high doses given annually or three-monthly. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98(8):496–504. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.10.018>
 60. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tippling R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(10):1122–33. <https://doi.org/10.1177/009127002401382731>
 61. Awadzi K, Opoku NO, Addy ET, Quartey BT. The chemotherapy of onchocerciasis. XIX: The clinical and laboratory tolerance of high dose ivermectin. *Trop Med Parasitol.* 1995;46(2):131–7. PMID: 8525285
 62. Drewe J, Gutmann H, Fricker G, Torok M, Beglinger C, Huwyler J. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(10):1147–52.
 63. Edwards G. Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria J.* 2003;2(Suppl 1):S8. <https://doi.org/10.1186/1475-2883-2-S1-S8>

Вклад авторов. Е.В. Шубникова – идея, концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация результатов, написание, редактирование текста рукописи; Н.А. Сусекова – работа с источниками литературы; Т.М. Букатина – анализ данных литературы, написание текста; М.С. Галенко – работа с данными литературы, написание текста; А.А. Дружинина – сбор данных литературы, работа с графическими материалами.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

Authors' contributions. Elena V. Shubnikova—elaboration of the study concept and design, collection, analysis, and systematisation of scientific literature, interpretation of the results, writing and editing of the text; Natalia A. Susekova—literature review; Tatyana M. Bukatina—literature review, writing of individual parts of the paper; Marta S. Galenko—literature review, writing of individual parts of the paper; Anna A. Druzhinina—collection of literature data, preparation of the illustrations.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting 121021800098-4).

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

Об авторах / Authors

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Сусекова Наталья Андреевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4094-8918>
susekova@expmed.ru

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Галенко Марта Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>
marta.galenko@mail.ru

Дружинина Анна Александровна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininanaa@expmed.ru

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Natalia A. Susekova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4094-8918>
susekova@expmed.ru

Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Marta S. Galenko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>
marta.galenko@mail.ru

Anna A. Druzhinina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininanaa@expmed.ru

Статья поступила 20.01.2022

После доработки 15.02.2022

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 20 January 2022

Revised 15 February 2022

Accepted for publication 11 March 2022

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47>

Обзорная статья | Review



Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова[✉], Д.А. Некрасов, В.И. Свинухов, Н.С. Привальцева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Рязанова Анастасия Юрьевна** nastasyakus@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Моноклональные антитела к интерлейкинам и их рецепторам с 2001 г. успешно применяют для лечения ревматологических заболеваний, а с 2020 г. используют в составе комплексной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19. В связи с этим представляют интерес вопросы безопасности терапии препаратами данной группы, в том числе по показаниям, по которым они ранее не применялись. Цель работы: анализ информации о возможных нежелательных реакциях при применении тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов для повышения безопасности фармакотерапии пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, а также пациентов с тяжелым течением COVID-19. По данным литературы наиболее частыми нежелательными реакциями при применении тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов являются инфекционные осложнения, гиперхолестеринемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения и повышение активности печеночных ферментов. Серьезную угрозу для жизни представляют также реакции гиперчувствительности и острые инфузионные реакции, протекающие по типу псевдоаллергических реакций. Однако выявление нежелательных реакций ингибиторов интерлейкинов затруднено, поскольку препараты этой группы применяют длительно с большими интервалами между введениями. Кроме того, их часто используют в комбинации с другими лекарственными средствами (например, метотрексатом, глюкокортикостероидами), что не всегда позволяет достоверно соотнести развитие нежелательной реакции с применением конкретного препарата. Безопасность применения тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов в комплексной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 в настоящее время изучена недостаточно, поэтому необходимо продолжение ее исследования с увеличением числа участников и взвешенным анализом отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения этих препаратов при данном заболевании.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; моноклональные антитела; интерлейкины; рецепторы интерлейкинов; тоцилизумаб; ревматоидный артрит; COVID-19; нежелательные реакции; фармаконадзор; гепатотоксичность; межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Петров В.И., Рязанова А.Ю., Некрасов Д.А., Свинухов В.И., Привальцева Н.С. Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):34–47. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47>

Safety of Therapy with Tocilizumab and Other Interleukin Inhibitors

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova✉, D.A. Nekrasov, V.I. Svinukhov, N.S. Privaltseva

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Anastasia Yu. Ryazanova** nastasyakus@mail.ru

ABSTRACT

Monoclonal antibodies directed against interleukin and interleukin receptors have been successfully used for the treatment of rheumatic diseases since 2001, and since 2020 they have been used as part of complex therapy for patients with severe COVID-19. This raises the question of safety of these products, especially when used for new indications. The aim of the study was to analyse data on potential adverse reactions to tocilizumab and other interleukin inhibitors in order to increase the safety of pharmacotherapy of systemic connective tissue diseases, as well as of severe COVID-19. Literature data suggest that the most frequent adverse reactions to tocilizumab and other interleukin inhibitors are infections, hypercholesterolemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and increased liver enzyme activity. Hypersensitivity and acute infusion reactions, manifested as pseudoallergic reactions, also pose serious health risks and can even be fatal. However, the identification of undesirable reactions to interleukin inhibitors is challenging, due to their prolonged intake and long intervals between injections. Besides, they are often used in combination with other medicines, such as methotrexate or glucocorticosteroids, which complicates establishment of a reliable correlation between an adverse reaction and a particular medicine. At present, the safety of tocilizumab and other interleukin inhibitors for the treatment of severe COVID-19 has not been studied properly and needs further research with an increased number of participants and a careful analysis of the risk/benefit ratio of these medicines when used for COVID-19 treatment.

Key words: genetically engineered biological preparations; monoclonal antibodies; interleukins; interleukin receptors; tocilizumab; rheumatoid arthritis; COVID-19; adverse drug reactions; pharmacovigilance; hepatotoxicity; drug-drug interactions

For citation: Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Nekrasov D.A., Svinukhov V.I., Privaltseva N.S. Safety of therapy with tocilizumab and other interleukin inhibitors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):34–47. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47>

Введение

В 1998 г. в ревматологической практике появился первый генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) или «биологический агент» (в англоязычной литературе – «biological agent», «biologics»), или «агент, модифицирующий биологический ответ» [1], – инфликсимаб, представляющий собой моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Инфликсимаб и разработанные затем ГИБП этой группы были признаны наиболее эффективными болезнью-модифицирующими препаратами для лечения ревматических заболеваний. Специфической терапевтической мишенью ГИБП, применяемых в ревматологической практике, помимо ФНО- α явились интерлейкины (ИЛ), В-лимфоциты, Т-лимфоциты и др. Принципиальным отличием ГИБП

от большинства классических препаратов, применяемых в ревматологии, является возможность блокирования специфических путей и сигналов воспалительного процесса, а также избирательность действия на клетки-мишени при минимальном негативном влиянии на нормальные ткани и органы [1].

Препараты моноклональных антител, блокирующие действие ИЛ, в первую очередь ИЛ-6, были разработаны в 2000-х годах для применения в ревматологии у пациентов с неэффективностью терапии моноклональными антителами к ФНО- α . ИЛ-6 – это многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, участвующий в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции иммуноглобулинов, активация Т-клеток,

стимуляция выработки белков острой фазы воспаления в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний и в том числе играет важную роль в развитии цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). ИЛ-1 β индуцирует экспрессию генов и продукцию медиаторов воспаления ИЛ-6 и циклооксигеназы-2. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, стимулирует Т-клеточный иммунитет и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др. [2].

Первым препаратом, блокирующим эффекты ИЛ-6, одобренным Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), стал иммунодепрессант тоцилизумаб¹ – моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Затем в клиническую практику были введены другие препараты, являющиеся моноклональными антителами к ИЛ-6 и другим провоспалительным ИЛ и их рецепторам (табл. 1). Так, в 2019 г. в Российской Федерации был зарегистрирован отечественный препарат нетакимаб, который позже был включен в отечественные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19². В 2020 г. были зарегистрированы еще два отечественных препарата – олокизумаб и левилимаб.

Применение тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ в ревматологии ограничено в первую очередь риском развития инфекционных осложнений (особенно у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, латентным туберкулезом и при наличии других скрытых очагов инфекции), а также отдаленных осложнений в виде повышения частоты злокачественных новообразований вследствие угнетения противоопухолевого иммунитета [2]. В то же время не всегда возможно соотносить применение ГИБП и развитие нежелательной реакции (НР), поскольку эти препараты, как правило, используют длительно с большим интервалом между введениями и часто в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как метотрексат, глюкокортикостероиды (ГКС) [2].

Цель работы – анализ информации о возможных нежелательных реакциях при применении тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов для повышения безопасности фармакотерапии пациентов с системными

заболеваниями соединительной ткани, а также пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Безопасность терапии у пациентов с ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани

Общепринятой классификацией НР является классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3], в соответствии с которой выделяют реакции типов А, В, С, D, E и др. Однако в связи с выявлением новых механизмов развития и особенностей течения НР при применении моноклональных антител и других ГИБП W.J. Pichler [4] в 2006 г. предложил использовать новую классификацию НР вместо традиционной, где выделил 5 типов НР (табл. 2).

По данным клинических исследований безопасности тоцилизумаба и по информации спонтанных сообщений, поступивших в пост-регистрационный период в регуляторные органы, наиболее частыми НР на фоне применения препарата в ревматологии являются инфекции верхних дыхательных путей, угнетение кроветворения и развитие гиперхолестеринемии (табл. 3).

M.H. Schiff и соавт. [5] в 2011 г. опубликовали обобщенные данные 5 завершившихся клинических исследований III фазы, двух продолжающихся исследований и одного клинического фармакологического исследования, в которых общее применение тоцилизумаба у 4009 пациентов составило 8580 пациенто-лет (ПЛ), а длительность наблюдения – 9414 ПЛ. Частота всех НР в пересчете на 100 ПЛ составила 278,2/100 ПЛ, серьезных НР – 14,4/100 ПЛ. Частота НР, потребовавших отмену терапии тоцилизумабом, составила 5,8/100 ПЛ, большинство из этих НР наблюдалось в первые 6 мес. терапии. Наиболее распространенными НР являлись инфекционные осложнения (81/100 ПЛ), представленные в основном инфекциями верхних дыхательных путей и назофарингитом. Серьезные НР на фоне терапии тоцилизумабом были представлены тяжелыми инфекционными осложнениями (4,7/100 ПЛ), в том числе оппортунистическими инфекциями (0,23/100 ПЛ), а также злокачественными новообразованиями (1,1/100 ПЛ), перфорацией желудочно-кишечного тракта (0,28/100 ПЛ),

¹ <https://www.drugs.com/history/actemra.html>

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.19.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Таблица 1. Моноклональные антитела к интерлейкинам и их рецепторам³

Table 1. Monoclonal antibodies directed against interleukins and interleukin receptors³

Международное непатентованное название (торговое название, производитель) <i>International non-proprietary name (trade name, manufacturer)</i>	Год первой регистрации в мире / в Российской Федерации <i>Year of approval outside the Russian Federation / Year of approval in the Russian Federation</i>	Тип моноклональных антител <i>Type of monoclonal antibody</i>	Мишень <i>Target</i>	Официальные показания <i>Approved indications</i>	Рекомендован в Российской Федерации для лечения COVID-19 <i>Recommended for COVID-19 treatment in the Russian Federation</i>
Тоцилизумаб (Актемра®, Roche, Швейцария) <i>Tocilizumab (Actemra®, Roche, Switzerland)</i>	2003/2009	Гуманизированные IgG1 <i>Humanised IgG1</i>	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6 <i>Soluble and membrane-bound IL-6 receptors</i>	Ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит <i>Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Силтуксимаб (Sylvant®, Janssen, Германия) <i>Siltuximab (Sylvant®, Janssen, Germany)</i>	2014/нет <i>2014/not approved</i>	Химерные IgG1c <i>Chimeric IgG1c</i>	Циркулирующий ИЛ-6 <i>Circulating IL-6</i>	Многоочаговая болезнь Кастлемана <i>Multi-focal Castleman disease</i>	Нет <i>No</i>
Сарилумаб (Кевзара®, Sanofi, Франция) <i>Sarilumab (Kevzara®, Sanofi, France)</i>	2017/2018	Человеческие IgG1 <i>Human IgG1</i>	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6 <i>Soluble and membrane-bound IL-6 receptors</i>	Ревматоидный артрит <i>Rheumatoid arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Олокизумаб (Артлегия, Р-Фарм, Россия) <i>Olokizumab (Artlegia, R-Farm, Russia)</i>	Нет/2020 <i>Not approved/2020</i>	Гуманизированные IgG4/каппа <i>Humanised IgG4/kappa</i>	Циркулирующий ИЛ-6 <i>Circulating IL-6</i>	Ревматоидный артрит <i>Rheumatoid arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Левилимаб (Илсира®, Биокад, Россия) <i>Levilimab (Ilsira®, Biocad, Russia)</i>	Нет/2020 <i>Not approved/2020</i>	Человеческие IgG1 <i>Human IgG1</i>	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6 <i>Soluble and membrane-bound IL-6 receptors</i>	Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), ревматоидный артрит <i>Novel coronavirus infection (COVID-19), rheumatoid arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Канакинумаб (Иларис®, Novartis, Швейцария) <i>Canakinumab (Ilaris®, Novartis, Switzerland)</i>	2009/2012	Человеческие IgG1/каппа <i>Human IgG1/kappa</i>	ИЛ-1β (индуцирует продукцию ИЛ-6) <i>IL-1β (induces IL-6 production)</i>	Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки, болезнь Стилла, подагрический артрит <i>Autoinflammatory periodic fever syndromes, Still's disease, gouty arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Анакинра (Кинерет®, Sobi, Швеция) <i>Anakinra (Kineret®, Sobi, Sweden)</i>	2001/2021	Рекомбинантная версия белка-антагониста <i>Recombinant version of the antagonist protein</i>	Рецептор ИЛ-1α и ИЛ-1β <i>IL-1α and IL-1β receptor</i>	Криопирин-ассоциированные периодические синдромы <i>Cryopyrin-associated periodic syndromes</i>	Да <i>Yes</i>

³ <https://drugs.com>
<https://grls.rosminzdrav.ru>

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.19.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Международное непатентованное название (торговое название, производитель) <i>International non-proprietary name (trade name, manufacturer)</i>	Год первой регистрации в мире / в Российской Федерации <i>Year of approval outside the Russian Federation / Year of approval in the Russian Federation</i>	Тип моноклональных антител <i>Type of monoclonal antibody</i>	Мишень <i>Target</i>	Официальные показания <i>Approved indications</i>	Рекомендован в Российской Федерации для лечения COVID-19 <i>Recommended for COVID-19 treatment in the Russian Federation</i>
Нетакимаб (Эфлейра®, Биокад, Россия) <i>Netakimab (Efleira®, Biocad, Russia)</i>	Нет/2019 <i>Not approved/2019</i>	Гуманизированные <i>Humanised</i>	ИЛ-17А в тканях, крови и других биологических жидкостях <i>IL-17A in tissues, blood and other biological fluids</i>	Псориаз, анкилозирующий спондилит <i>Psoriasis, ankylosing spondylitis</i>	Да <i>Yes</i>

Примечание. IgG – иммуноглобулин G; ИЛ – интерлейкин.

Note. IgG—immunoglobulin G; IL—interleukin.

Таблица 2. Классификация нежелательных реакций при применении генно-инженерных биологических препаратов по W.J. Pichler (адаптировано из [4])**Table 2.** Classification of adverse drug reactions to biological agents according to W.J. Pichler (adapted from [4])

Тип реакции <i>Reaction type</i>	Патогенез <i>Pathogenesis</i>	Клинические проявления <i>Clinical manifestations</i>
Альфа <i>Alpha</i>	Возникают в результате повышения уровня системных цитокинов при экзогенном введении цитокинов либо путем активации эндогенных клеток <i>Increased systemic cytokine levels associated with administration of cytokines or activation of endogenous cells</i>	Синдром высвобождения цитокинов: «гриппоподобный» синдром, лихорадка, усталость, миалгия, сыпь, желудочно-кишечные симптомы, цитокиновый шторм, полиорганная дисфункция <i>Cytokine release syndrome: flu-like syndrome, fever, fatigue, myalgia, rash, gastrointestinal symptoms, cytokine storm, multiple organ dysfunction</i>
Бета <i>Beta</i>	Реакции немедленного типа – опосредованные IgE; реакции замедленного типа – задействованы IgG, а также система комплемента или Т-лимфоциты <i>Immediate reactions are IgE-mediated; delayed reactions involve IgGs as well as the complement system or T-lymphocytes</i>	Анафилактический шок, крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, реакции в месте введения препарата <i>Anaphylactic shock, urticaria, bronchospasm, Quincke's oedema, reactions at the injection site</i>
Гамма <i>Gamma</i>	Частично обусловлены механизмом действия препарата, что приводит к нарушению функции иммунной системы в виде иммуносупрессии либо к иммунному дисбалансу, проявляющемуся в виде аутоиммунных или воспалительных заболеваний <i>Reactions are partly due to the medicine's mechanism of action which leads to immune dysfunction in the form of immunosuppression, or to immune imbalance manifested as autoimmune or inflammatory diseases</i>	Инфекции, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания <i>Infections, malignant neoplasms, autoimmune diseases</i>
Дельта <i>Delta</i>	Обусловлены действием лекарственных средств на молекулы, которые обычно чрезмерно экспрессируются в опухолевых клетках, но экспрессируются также и в здоровых клетках (перекрестное действие) <i>Reactions are due to the agent's effect on molecules that are usually overexpressed in tumor cells, but are also expressed in healthy cells (cross reactivity)</i>	Угревая сыпь (при назначении моноклональных антител против рецептора эпидермального фактора роста) <i>Acne (in the case of monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptor)</i>
Эпсилон <i>Epsilon</i>	Иммунная система не участвует <i>The immune system is not involved</i>	Тромбоз, сердечная недостаточность (при применении ингибиторов ФНО- α), ретинопатия, психические расстройства (при применении интерферонов) <i>Thrombosis, heart failure (in the case of TNF-α inhibitors), retinopathy, mental disorders (in the case of interferons)</i>

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне применения тоцилизумаба⁴

Table 3. Adverse drug reactions registered for tocilizumab⁴

Реакции в соответствии с системно-органным классом <i>Reactions by system organ class</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Частота встречаемости, % <i>Frequency, %</i>
Со стороны дыхательной системы <i>Respiratory system</i>	Инфекции верхних дыхательных путей <i>Upper respiratory tract infections</i>	Очень часто, ≥10% <i>Very common, ≥10%</i>
	Кашель, одышка, назофарингит, бронхит <i>Cough, shortness of breath, nasopharyngitis, bronchitis</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны нервной системы <i>Nervous system</i>	Головокружение, головная боль <i>Dizziness, headache</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны сердечно-сосудистой системы <i>Cardiovascular system</i>	Гипертензия <i>Hypertension</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны кожи <i>Skin</i>	Сыпь, зуд, крапивница <i>Rash, itching, hives</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Отек Квинке <i>Quincke's oedema</i>	Частота не изучена <i>Frequency not reported</i>
	Синдром Стивена–Джонсона <i>Stevens–Johnson syndrome</i>	Единичные спонтанные сообщения <i>Few spontaneous reports</i>
Общие реакции <i>General reactions</i>	Серьезные системные инфекции: целлюлит, пневмония, простой герпес, опоясывающий герпес <i>Serious systemic infections: cellulitis, pneumonia, herpes simplex, herpes zoster</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Реакции гиперчувствительности <i>Hypersensitivity reactions</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Фатальная анафилаксия <i>Fatal anaphylaxis</i>	Единичные спонтанные сообщения <i>Few spontaneous reports</i>
	Злокачественные опухоли <i>Malignant tumours</i>	Частота не изучена <i>Frequency not reported</i>
	Периферические отеки <i>Peripheral oedema</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal tract</i>	Боль в животе, язвы на слизистой полости рта, гастрит, диарея <i>Abdominal pain, mouth ulcers, gastritis, diarrhea</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Стоматит, изъязвление слизистой желудка, дивертикулит <i>Stomatitis, gastric ulcer, diverticulitis</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>
	Перфорация желудочно-кишечного тракта (особенно при применении в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, кортикостероидами, метотрексатом) <i>Gastrointestinal perforation (especially with concomitant nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, or methotrexate)</i>	Редко, <0,1% <i>Rare, <0,1%</i>
Со стороны печени <i>Liver</i>	Повышение активности трансаминаз, уровня общего билирубина <i>Increased transaminases and total bilirubin</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны системы кроветворения <i>Hematopoietic system</i>	Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения <i>Leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia</i>	Очень часто, ≥10% <i>Very common, ≥10%</i>
Местные реакции <i>Local</i>	Реакции в месте введения <i>Injection site reactions</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>

⁴ <https://www.drugs.com/sfx/tocilizumab-side-effects.html>
<https://grls.rosminzdrav.ru>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

Реакции в соответствии с системно-органным классом <i>Reactions by system organ class</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Частота встречаемости, % <i>Frequency, %</i>
Нарушения обмена веществ <i>Metabolic disorders</i>	Гиперхолестеринемия <i>Hypercholesterolemia</i>	Очень часто, ≥10% <i>Very common, ≥10%</i>
	Повышение массы тела, периферические отеки <i>Weight gain, peripheral oedema</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Гипертриглицеридемии <i>Hypertriglyceridemia</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>
Со стороны костно-мышечной системы <i>Musculoskeletal system</i>	Боль в спине <i>Back pain</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Бактериальный артрит <i>Bacterial arthritis</i>	Частота не изучена <i>Frequency not reported</i>
Со стороны органов зрения <i>Visual organs</i>	Конъюнктивит <i>Conjunctivitis</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны мочевыделительной системы <i>Urinary system</i>	Нефролитиаз <i>Nephrolithiasis</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>
Со стороны эндокринной системы <i>Endocrine system</i>	Гипотиреозидизм <i>Hypothyroidism</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>

инфарктом миокарда (0,25/100 ПЛ) и инсультом (0,19/100 ПЛ) [5].

Инфекционные осложнения. Применение иммунодепрессантов всегда вызывает настороженность в отношении инфекций. По данным М.Н. Schiff и соавт. [5], частота серьезных инфекций при применении тоцилизумаба в пересчете на 100 ПЛ составила 4,7/100 ПЛ (3,5/100 ПЛ для пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг/кг, и 4,9/100 ПЛ для пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг/кг), при этом частота развития пневмонии – 1/100 ПЛ. В целом у 20 пациентов из 2644 (0,7%) были зарегистрированы 22 оппортунистические инфекции (0,23/100 ПЛ). Из них 14 случаев были классифицированы как серьезные: туберкулез (8 случаев), кандидоз, включая системный, пищеводный, желудочно-кишечный и кандидозный остеомиелит (6 случаев), грибковые инфекции без указания возбудителя (3 случая), другие микобактериальные инфекции – пневмоцистная и криптококковая пневмонии (по одному случаю). Все оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получивших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг однократно, за исключением пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у пациента, получившего тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг. Таким образом, инфекционные осложнения терапии тоцилизумабом относятся к предсказуемым НР, связаны с основным механизмом действия

препарата (тип А по классификации ВОЗ) и являются дозозависимыми, а значит, их риск может возрастать у пациентов, получающих высокие дозы препаратов или комбинации с иммуносупрессорами (например, с ГКС).

Результаты метаанализа 6 рандомизированных исследований [6] свидетельствуют о более высокой частоте возникновения инфекций у пациентов с РА, получающих комбинированную терапию препаратами тоцилизумаб и метотрексат (отношение шансов OR 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,58), по сравнению с контрольной группой (терапия метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом), в то время как частота инфекций у пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, была сопоставима с показателями в контрольной группе. Частота инфекций в изучаемых группах в целом варьировала от 17 до 49%, а серьезных инфекций – от 1 до 6%, при этом максимальные значения наблюдались в группах, получающих комбинированную терапию тоцилизумабом (8 мг/кг) и метотрексатом. Тем не менее авторы затрудняются в разделении НР при применении собственно тоцилизумаба и комплексной фармакотерапии РА.

В крупном проспективном когортном исследовании, выполненном в Великобритании (19 282 пациентов с РА, 46 771 ПЛ) [7], частота серьезных инфекций на фоне терапии ГИБП

составила 5,51/100 ПЛ для всей когорты (95% ДИ 5,29–5,71), при этом 30-дневная летальность при развитии серьезных инфекций составляла 10,4% (95% ДИ 9,2–11,6%). Применение тоцилизумаба сопровождалось более высоким риском развития серьезных инфекций по сравнению с ингибитором ФНО- α этанерцептом (отношение рисков HR 1,22, 95% ДИ 1,02–1,47), а применение цертолизумаба, еще одного препарата из этой группы, – более низким (HR 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97).

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США [8] и включавшем 31 801 пациента с РА, которым были назначены ГИБП, частота госпитализации, связанной с инфекцией, составила 15,3/100 ПЛ для всех ГИБП (95% ДИ 14,7–15,9) и 14,9/100 ПЛ при применении тоцилизумаба (95% ДИ 12,6–17,8).

Во французском observationalном исследовании, охватывающем 1491 пациента с РА, были предприняты попытки выявить независимые факторы риска серьезных инфекционных осложнений при назначении тоцилизумаба [9]. Частота возникновения серьезных инфекций составила 4,7/100 ПЛ. Значимыми факторами, повышающими риск инфекционных осложнений, являлись более высокий показатель активности РА, отсутствие антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, количество палочкоядерных нейтрофилов в крови >5% от числа лейкоцитов до начала терапии, сопутствующая терапия лефлуномидом. Сопутствующая терапия метотрексатом или преднизолоном не приводила к значимому увеличению риска инфекционных осложнений.

В исследовании R.J. Moots и соавт. [10] проведен анализ влияния нейтропении на фоне применения тоцилизумаба на частоту развития инфекций у пациентов в клинических исследованиях III и IV фазы и при длительном наблюдении. Было установлено, что, несмотря на снижение абсолютного количества нейтрофилов у 37,1% пациентов, получающих тоцилизумаб, частота инфекционных осложнений на фоне терапии тоцилизумабом достоверно не отличалась среди пациентов с нейтропенией и нормальным уровнем лейкоцитов. Частота серьезных инфекций на фоне терапии РА другим антагонистом ИЛ-6, сарилумабом, по данным метаанализа 53 клинических исследований, была сопоставима с таковой на фоне терапии тоцилизумабом, что позволило сделать вывод о класс-специфичности указанной НР [11].

Реакции гиперчувствительности. Тоцилизумаб и другие моноклональные антитела – ингиби-

торы ИЛ представляют собой высокоиммуногенные белки, которые воздействуют на иммунную систему. Эти препараты вводятся парентерально и не подвергаются метаболизму в организме. Истинные аллергические реакции при применении моноклональных антител и других ГИБП направлены против самого белка. Частота таких реакций зависит от степени гуманизации применяемого белка, который часто является антителом. Аллергический иммунный ответ может быть направлен на постоянную или переменную часть моноклонального антитела. Например, мышинные антитела (почти не используемые в настоящее время), а также химерные антитела (силтуксимаб) имеют, по крайней мере, некоторые ксеногенные детерминанты на своей постоянной части, которые могут довольно быстро вызывать иммунный ответ, а гуманизированные или полностью человеческие антитела обладают низкой иммуногенностью, поскольку существует иммунологическая толерантность к постоянной части иммуноглобулина. Тем не менее сайт связывания антигена моноклонального антитела может вызывать иммунный ответ. Другим важным фактором иммуногенности моноклональных антител является содержание в нем адьювантов. Способ применения (подкожное против внутривенного введения), изотип IgG и сопутствующая терапия, в частности, ГКС или метотрексатом, также могут оказывать влияние на степень сенсibilизации. Кроме того, могут быть задействованы и механизмы псевдоаллергических реакций [4].

В соответствии с классификацией W.J. Pichler [4], реакции гиперчувствительности при применении ГИБП относятся к бета-типу. Реакции бета-типа, опосредованные IgE, могут проявляться в виде местной реакции (гиперемия, появление уртикарных элементов в месте инъекции), если ГИБП применяются подкожно, но также могут явиться причиной возникновения крапивницы и анафилаксии. Такая реакция развивается быстро, как правило, в течение 20 мин после инъекции. Необходимо отличать ее от неспецифического раздражения, которое может развиваться в результате воздействия растворителя для инъекционных препаратов. При этом также могут возникнуть местное покраснение и уртикарные элементы, но выраженность таких местных проявлений, как правило, уменьшается при последующих введениях. Однако это не является строгим критерием, позволяющим отличить их от проявлений аллергической реакции, поскольку на фоне образования IgE также

может развиваться толерантность к применяемым препаратам. Большинство аллергических реакций этого типа являются легкими, но в отдельных исследованиях описана тяжелая анафилаксия, опосредованная IgE [4].

Острые инфузионные реакции, в основном не связанные с индукцией синтеза IgE, возникают у 3–5% пациентов при применении моноклональных антител, часто непосредственно во время инфузии, и могут быть уменьшены за счет замедления скорости инфузии. Такие реакции сопровождаются ознобом, тошнотой, одышкой, головной болью и лихорадкой [4].

Реакции замедленного типа появляются более чем через 6 ч после введения моноклонального антитела. Они могут быть подразделены на реакции, опосредованные IgG и Т-клетками. Нормальный физиологический иммунный ответ на чужеродный растворимый белок опосредован иммуноглобулином. Таким образом, выработка антител класса IgG, направленных на ГИБП, на сегодняшний день является наиболее частой реакцией. Образование антител IgG против ГИБП наблюдается довольно часто, если ГИБП иммуногенен и если лечение не сопровождается одновременным применением других иммунодепрессантов, таких как метотрексат или ГКС. Наиболее частым результатом при образовании антител является инактивация ГИБП. Образование антител к ГИБП может также приводить к активации каскада комплемента посредством образования иммунного комплекса, а также посредством активации нейтрофилов, опосредованной рецептором Fc-IgG, и, таким образом, может вызывать заболевания, сопровождающиеся образованием иммунных комплексов (сывороточная болезнь, васкулит, нефрит). Такие симптомы, как миалгия, артралгия, лихорадка, сыпь, зуд, отек лица и губ, дисфагия, крапивница, могут появляться через 3–12 сут [4]. Другой НР, связанной с образованием IgG, может быть тромбоцитопения. Развивается при образовании иммунных комплексов, которые связываются с рецепторами Fc-IgG на тромбоцитах и затем удаляются из кровотока фагоцитарной системой в печени и селезенке. В таких иммуноглобулинзависимых реакциях, вероятно, участвуют также Т-клетки, но в основном в качестве регуляторов гуморального иммунного ответа [4].

При подозрении на возможное развитие реакции гиперчувствительности ее наличие можно подтвердить кожными тестами с ГИБП. В присутствии специфического IgE к ГИБП, как правило, появляется локальная реакция с образованием

уртикарных элементов. Если задействованы Т-клетки, то через 24–72 ч могут образоваться уплотнение и пузырьки.

В целом при проведении клинических исследований III фазы новых ГИБП реакции гиперчувствительности регистрируют с частотой в 1–10%. Однако в крупном исследовании, выполненном в США [12], где 80 587 пациентов получали ГИБП (725 591 инъекция препарата), реакции гиперчувствительности были зафиксированы только в 248 случаях, и их совокупная частота за 6 мес. для всех ГИБП была ниже 1%. В исследовании J.H. Salmon и соавт. были изучены случаи серьезных реакций, возникших на фоне внутривенного введения моноклональных антител [13]. У 100 из 4145 пациентов на фоне внутривенного введения ГИБП наблюдались тяжелые инфузионные реакции, в том числе у 56 – при применении ритуксимаба (0,7/100 ПЛ), у 15 – абатацепта (0,6/100 ПЛ) и у 29 – тоцилизумаба (1/100 ПЛ). Результаты проведенного анализа показали, что более высокий риск развития тяжелой инфузионной реакции на введение препаратов моноклональных антител был ассоциирован с наличием антител к циклическому цитруллинному пептиду (OR 2,5, 95% ДИ 1,01–6,17) и отсутствием базисной противовоспалительной терапии (OR 1,67, 95% ДИ 1,0–2,86) [13].

Гепатотоксичность. Признаки нарушения функции печени у пациентов, получавших тоцилизумаб и другие ингибиторы интерлейкинов, в большинстве клинических исследований отмечены в 1–10% случаев. Как правило, сообщалось о повышении активности трансаминаз и уровня сывороточного билирубина. Эти показатели в основном возвращались к норме или значительно снижались после прекращения или снижения дозы препарата. В целом ни повышение активности трансфераз, ни увеличение уровня билирубина не сопровождались клиническими признаками печеночной недостаточности. При этом во многих случаях у пациентов имелись и другие возможные причины нарушения функции печени, такие как аутоиммунный гепатит, стероидиндуцированный стеатогепатит и одновременное применение препарата с другими гепатотоксичными ЛС, особенно с метотрексатом [14, 15].

Сердечно-сосудистые осложнения. Результаты клинических исследований III фазы показали способность тоцилизумаба повышать уровень липидов в плазме крови и одновременно снижать уровень С-реактивного белка, играющего

важную роль в удалении из организма лизофосфолипидов и жирных кислот, что позволило предположить возможное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне применения этого препарата. Однако в пострегистрационных долгосрочных исследованиях не была показана какая-либо тенденция к увеличению риска развития ССЗ [16–18]. Более того, в крупном американском пострегистрационном исследовании [19] при сравнении терапии РА тоцилизумабом и другими базисными противовоспалительными препаратами была выявлена тенденция к снижению риска ССЗ (HR 0,84, 95% ДИ 0,56–1,26) и значительное снижение риска возникновения любого сердечно-сосудистого события и реваскуляризации на фоне применения тоцилизумаба. В исследовании O. Kleveland и соавт. [20] однократное введение тоцилизумаба перед проведением чрескожного коронарного вмешательства использовалось для уменьшения повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Была подтверждена способность тоцилизумаба уменьшать содержание С-реактивного белка и тропонина в плазме крови по сравнению с плацебо. Таким образом, несмотря на негативное влияние на липидный профиль, увеличение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии тоцилизумабом не наблюдалось.

Злокачественные новообразования. В исследовании K. Yamamoto и соавт. [21] показано, что у 2,24% (0,83/100 ПЛ) из 5573 пациентов после внутривенного введения тоцилизумаба в течение 3 лет были зарегистрированы злокачественные новообразования. Из всех выявленных новообразований только злокачественная лимфома имела значимо более высокую частоту, чем в целом среди населения Японии (13 случаев, стандартизированное отношение инцидентностей (SIR) 3,13, 95% ДИ 1,82–5,39). Сходные данные были получены в исследовании M. Harigai и соавт. [22]: значимое увеличение SIR на фоне применения тоцилизумаба, инфликсимаба, этанерцепта, абатацепта, адалимумаба и голимумаба у 14 440 пациентов было выявлено только для злокачественной лимфомы – 6,18 (95% ДИ 4,81–7,64). Тем не менее авторы полагают, что для выявления канцерогенного эффекта при применении антицитокиновых препаратов необходимы более длительные исследования [21, 22].

Безопасность применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19

Активные инфекционные заболевания, к которым относится COVID-19, как правило, являются противопоказанием к применению ГИБП в ревматологической практике из-за риска утяжеления инфекции⁵. Однако открытие роли гипериммунного ответа или цитокинового шторма как основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19 послужило поводом для начала применения тоцилизумаба, а в последующем и других препаратов, блокирующих эффекты цитокинов, в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. Хотя до недавнего времени ни один из препаратов, ингибирующих цитокины, официально не был зарегистрирован как средство для лечения COVID-19, во многих странах тоцилизумаб и другие ГИБП антиинтерлейкинового ряда применяют в клинической практике off-label у пациентов с наиболее тяжелым течением этого заболевания. Первые сообщения об успешном опыте применения тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были опубликованы китайскими исследователями уже вскоре после начала пандемии [23, 24]. В дальнейшем эффективность препарата была продемонстрирована в многочисленных наблюдательных исследованиях, которые проводились в разных странах, в том числе в Российской Федерации [25, 26]. Но, несмотря на вероятную эффективность тоцилизумаба и других ингибиторов цитокинов для снижения риска развития острого респираторного дистресс-синдрома, мультиорганного поражения и необходимости применения искусственной вентиляции легких, вопросы безопасности терапии, в том числе касающиеся персистенции основного возбудителя и присоединения вторичной инфекции на фоне иммуносупрессии, спровоцированной совместным применением антицитокиновых моноклональных антител и ГКС, остаются актуальными.

S. Gundling и соавт. [27] оценивали безопасность терапии тоцилизумабом при COVID-19 у 18 пациентов. В течение 28 сут после приема тоцилизумаба у 9 пациентов (50%) развилась вторичная инфекция, назначение антибактериальной терапии потребовалось 10 пациентам (55,6%). Кроме того, у 9 пациентов (50%) наблюдалось повышение активности печеночных ферментов.

⁵ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://chelsma.ru/files/misc/klinich.rekomend.revmatoidnyjartrit_2018g..pdf

V. Morena и соавт. наблюдали 51 пациента с тяжелым течением COVID-19, получавших тоцилизумаб [28]. Наиболее частыми НР были увеличение активности печеночных ферментов (29%), тромбоцитопения (14%) и развитие грибковой инфекции (27%).

Безопасность применения тоцилизумаба у 12 беременных женщин с COVID-19 изучалась в ретроспективном исследовании I. Jiménez-Lozano и соавт. [29]. Помимо тоцилизумаба, 9 пациенток получали лопинавир+ритонавир, азитромицин и гидроксихлорохин, 2 пациентки – кортикостероиды, одна – интерферон бета-1b. Все 12 беременностей закончились рождением живого ребенка, соматометрические показатели были нормальными для всех новорожденных. Повышение активности печеночных ферментов с нормализацией их к моменту выписки из стационара наблюдалось у 2 пациенток. У одной пациентки, которой помимо тоцилизумаба были назначены кортикостероиды в течение 15 сут, была выявлена реактивация цитомегаловирусной инфекции, что вызвало врожденное инфицирование новорожденного. При определении степени достоверности причинно-следственной связи (в соответствии с алгоритмом Наранжо) клинические проявления гепатотоксичности и реактивации вирусной инфекции были классифицированы как возможно связанные с введением тоцилизумаба.

При проведении сравнительных исследований применения тоцилизумаба и проведения стандартной терапии, включающей системные кортикостероиды, при тяжелом течении COVID-19 не было выявлено достоверных различий в структуре и частоте развития НР. Так, в исследование C. Camprochiaro и соавт. [30] были включены 65 пациентов с COVID-19, из них 32 пациентам был назначен тоцилизумаб. Серьезные НР были зарегистрированы у 8 пациентов (25% случаев) из группы получавших тоцилизумаб и у 9 пациентов (27%) из группы получавших стандартную терапию. Бактериemia возникла у 4 пациентов (13%) из группы тоцилизумаба и у 4 (12%) – из группы стандартного лечения (уровень статистической значимости $p = 0,99$). Суперинфекции при применении тоцилизумаба наблюдались у 3 пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии (1 случай – на 8 сут, 2 случая – на 9 сут после начала лечения) и у 1 пациента в терапевтическом отделении (на 13 сут). Частота инфицирования была ниже у пациентов, получивших одну дозу тоцилизумаба (9%),

по сравнению с пациентами, получившими две дозы (33%) ($p = 0,06$). Временное повышение активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови наблюдалось у 5 пациентов (15%), получавших тоцилизумаб, и у 6 (18%) пациентов, находившихся на стандартном лечении ($p = 0,99$). В группе тоцилизумаба самая высокая активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови у пациентов наблюдалась в среднем на 11 (9–13) сут после введения препарата. Преходящая нейтропения наблюдалась у 5 пациентов (16%), получавших тоцилизумаб, в то время как у ни у одного из пациентов, получающих стандартное лечение, количество нейтрофилов не снизилось $<1 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,024$). У пациентов с транзиторной нейтропенией не было зарегистрировано инфекционных осложнений. НР, связанных с инфузией, также зарегистрировано не было.

S. Rezaei и соавт. [31] провели метаанализ 45 сравнительных исследований тоцилизумаба с участием 13 189 пациентов и 28 несравнительных исследований в одной группе с участием 1770 пациентов. Риск летального исхода (относительный риск RR 0,76, 95% ДИ 0,65–0,89, $p < 0,01$) и интубации (RR 0,48, 95% ДИ 0,24–0,97, $p = 0,04$) у пациентов, получавших тоцилизумаб, был ниже, чем у пациентов контрольной группы. Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами по риску развития вторичных инфекций, продолжительности пребывания в стационаре, выписке из стационара до 14 сут и необходимости перевода в отделение интенсивной терапии.

Заключение

Наиболее частыми НР при применении тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ у пациентов с РА по данным клинических исследований III фазы являются инфекционные осложнения, гиперхолестеринемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения и повышение активности печеночных ферментов. Результаты пострегистрационных исследований подтверждают, что риск развития инфекций, в том числе серьезных, при применении тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ-6 выше, чем при применении ингибиторов ФНО- α , что позволяет сделать вывод о класс-специфичности указанной НР. Серьезную угрозу для жизни представляют также реакции гиперчувствительности и острые инфузионные реакции, протекающие по типу псевдоаллергических реакций. Спектр

НР при применении ингибиторов ИЛ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в основном совпадает с таковым при терапии препаратами этой группы системных заболеваний соединительной ткани. Однако безопасность применения тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ, используемых в комплексной терапии пациентов

с тяжелым течением COVID-19, в настоящее время изучена недостаточно. Необходимо продолжение изучения ее с увеличением количества участников исследований и взвешенным отношением ожидаемой пользы к возможному риску применения препаратов этой группы для лечения COVID-19.

Литература / References

1. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):3–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202361>
2. Saki A, Rajaei E, Rahim F. Safety and efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical trial studies. *Reumatologia*. 2021;59(3):169–79. <https://doi.org/10.5114/reum.2021.107026>
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
4. Pichler WJ. Adverse side effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912–20. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01058.x>
5. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. <https://doi.org/10.1186/ar3455>
6. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq343>
7. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):905–10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212825>
8. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56–66. <https://doi.org/10.1002/art.39399>
9. Morel J, Constantin A, Baron G, Dernis E, Flipo RM, Rist S, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1746–54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex238>
10. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):541–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew370>
11. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, Chen C, Pollisard L, Kuznik A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open*. 2019;5(1):e000798. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000798>
12. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, Saag KG, Curtis JR. Risk of hypersensitivity to biologic agents among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1526–34. <https://doi.org/10.1002/acr.23141>
13. Salmon JH, Perotin JM, Morel J, Dramé M, Cantagrel A, Ziegler LE, et al. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):134–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex403>
14. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1006–12. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.048371>
15. Mahamid M, Mader R, Safadi R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. *Clin Pharmacol*. 2011;3(3):39–43. <https://doi.org/10.2147/cpa.s24004>
16. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1580–4. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092866>
17. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI study. *J Rheumatol*. 2015;42(5):799–809. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140665>
18. Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gomez-Reino J, Sebba A. Five-year efficacy and safety

- of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were methotrexate- and biologic-naïve or free of methotrexate for 6 months: the AMBITION study. *J Rheumatol.* 2017;44(2):142–7. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160287>
19. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1154–64. <https://doi.org/10.1002/art.40084>
 20. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, Holte E, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171>
 21. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Longterm safety of tocilizumab: results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1368–75. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141210>
 22. Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2016;26(5):642–50. <https://doi.org/10.3109/14397595.2016.1141740>
 23. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
 24. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(20):10970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
 25. Fomina DS, Lysenko MA, Beloglazova IP, Mutovana ZYu, Poteshkina NG, Samsonova IV, et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog Immun.* 2020;5(1):327–41. <https://doi.org/10.20411/pai.v5i1.392>
 26. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637–45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00676-0)
 27. Gundling S, Popa A, Tumbush C, Hejal RB, Giddings OK, Teba C, John AR. Safety of tocilizumab in patients with Covid-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:A3805. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3805
 28. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fosali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med.* 2020;76:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>
 29. Jiménez-Lozano I, Caro-Teller JM, Fernández-Hidalgo N, Miarons M, Frick MA, Batllori Badia E, et al. Safety of tocilizumab in COVID-19 pregnant women and their newborn: a retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):1062–70. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13394>
 30. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021>
 31. Rezaei S, Fatemi B, Karimi Majd Z, Minaei H, Peikandpour M, Anjidani N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(5):499–511. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2021.1908128>

Вклад авторов. В.И. Петров – разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.Ю. Рязанова – критический пересмотр содержания рукописи, доработка текста рукописи; Д.А. Некрасов, В.И. Свинухов, Н.С. Привальцева – сбор и анализ данных литературы, написание отдельных разделов рукописи.

Благодарности. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. Vladimir I. Petrov—elaboration of the research concept, approval of the final version of the paper for publication; Anastasia Yu. Ryazanova—review and revision of the paper; Dmitry A. Nekrasov, Vadim I. Svinukhov, Natalia S. Privaltseva—literature review, writing of individual parts of the paper.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

Об авторах / Authors

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>
brain@sprintnet.ru

Рязанова Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>
nastasyakus@mail.ru

Некрасов Дмитрий Александрович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>
dmitiynekrasov@mail.ru

Свиныхов Вадим Игоревич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-3361>
sveklend@gmail.com

Привальцева Наталья Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>
nata.privalceva@yandex.ru

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>
brain@sprintnet.ru

Anastasia Yu. Ryazanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>
nastasyakus@mail.ru

Dmitry A. Nekrasov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>
dmitiynekrasov@mail.ru

Vadim I. Svinukhov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-3361>
sveklend@gmail.com

Natalia S. Privaltseva.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>
nata.privalceva@yandex.ru

Статья поступила 11.10.2021

После доработки 27.12.2021

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 11 October 2021

Revised 27 December 2021

Accepted for publication 11 March 2022

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Обзорная статья | Review



Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций

Д.А. Сычев¹, М.С. Черняева^{2,✉}, О.Д. Остроумова^{1,3}

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 бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Москва, 121359, Российская Федерация

³ 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

✉ Контактное лицо: Черняева Марина Сергеевна doctor@cherniaeva.ru

РЕЗЮМЕ

Применение лекарственных средств (ЛС) в ряде случаев может быть сопряжено с развитием нежелательных реакций (НР), в том числе лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ), что ведет к повышению уровней заболеваемости, смертности и/или к возникновению симптомов, вынуждающих пациента обратиться за медицинской помощью или приводящих к госпитализации. Причиной развития НР могут быть изменения в генотипе пациента, которые влекут за собой нарушения фармакологического ответа. Цель работы: анализ и систематизация данных литературы о генетических факторах риска, обуславливающих развитие НР или вызывающих ЛИЗ. Показано, что полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС (CYP, UGT, NAT, TPMT, EPHX, GST и др.) или переносчики (транспортеры) ЛС (P-gp, BCRP, MRP, OATP, OCT и др.), может изменять фармакокинетику ЛС, влияя на их активность. Полиморфизм генов *RYR1*, *CACNA1S*, *MT-RNR1*, *VKORC1* и др., кодирующих рецепторы-мишени ЛС, и гена *HLA* лейкоцитарного антигена человека может влиять на фармакодинамику ЛС, модифицируя мишени ЛС или изменяя чувствительность биологических путей к фармакологическим эффектам ЛС. Изменение фармакокинетики и фармакодинамики ЛС могут стать причиной развития ЛИЗ и других НР. Использование фармакогенетических тестов позволит персонализированно подойти к лечению пациента и предпринять превентивные меры для предотвращения или своевременного выявления потенциально возможных НР на фоне проводимой терапии. Перед назначением некоторых ЛС клиницистам целесообразно использовать информацию по их дозированию на основе фармакогенетических тестов, размещенную на официальных сайтах исследовательской сети фармакогеномики (Pharmacogenomics Research Network, PGRN), базы данных по фармакогеномике (Pharmacogenomics Knowledgebase, PharmGKB), а также клинические рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC). Результаты проводимых в настоящее время клинических исследований влияния полиморфизма генов на безопасность ЛС в ближайшем будущем позволят повысить персонализацию выбора фармакотерапии и предотвратить развитие многих НР, в том числе ЛИЗ.

© Д.А. Сычев, М.С. Черняева, О.Д. Остроумова, 2022

Ключевые слова: нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; факторы риска; лекарственные средства; фармакогенетика; фармакокинетика; фармакодинамика; полиморфизм; консорциум по внедрению клинической фармакогенетики

Для цитирования: Сычев Д.А., Черняева М.С., Остроумова О.Д. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):48–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Genetic Risk Factors for Adverse Drug Reactions

D.A. Sychev¹, M.S. Chernyaeva^{2,✉}, O.D. Ostroumova^{1,3}

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

² Central State Medical Academy,
19, bld. 1A Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 2119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Marina S. Chernyaeva** doctor@chernyaeva.ru

ABSTRACT

The use of medicines may in some cases be associated with the development of drug-induced diseases (DIDs) and other adverse drug reactions (ADRs), which leads to an increase in morbidity/mortality rates, and/or symptoms forcing a patient to seek medical attention or resulting in hospitalisation. ADRs may develop due to changes in a patient's genotype, which entail an inadequate pharmacological response. The aim of the study was to analyse and summarise literature data on genetic risk factors that cause DIDs and other ADRs. It was shown that the polymorphism of genes encoding enzymes of drug metabolism (CYP, UGT, NAT, TPMT, EPHX, GST, etc.) or carriers (transporters) of drugs (P-gp, BCRP, MRP, OATP, OCT, etc.) can change the pharmacokinetics of drugs, affecting their activity. Polymorphism of *RYR1*, *CACNA1S*, *MT-RNR1*, *VKORC1*, and other genes encoding receptors targeted by drugs, and human leukocyte antigen (*HLA*) gene, may affect drug pharmacodynamics by modifying drug targets or changing the sensitivity of biological pathways to pharmacological effects of medicines. Changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics may cause DIDs and other ADRs. The use of pharmacogenetic tests will allow a personalised approach to patients' treatment and prevention or timely detection of potential ADRs during therapy. Before prescribing some medicines, clinicians should use recommendations on their dosing based on pharmacogenetic tests, which are posted on the official websites of Pharmacogenomics Research Network (PGRN), Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), and Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). The results of ongoing clinical studies on the effect of gene polymorphism on drug safety will soon allow for higher personalisation of the choice of pharmacotherapy and prevention of many ADRs, including DIDs.

Key words: adverse drug reactions; drug-induced diseases; risk factors; medicines; pharmacogenetics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; polymorphism; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

For citation: Sychev D.A., Chernyaeva M.S., Ostroumova O.D. Genetic risk factors for adverse drug reactions. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):48–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Список сокращений / List of abbreviations

ABCB1 (multiple drug resistance gene formerly known as *MDR1* gene) – ген множественной лекарственной устойчивости, ранее известный как ген *MDR1*.

BCRP (breast cancer resistance protein) – белок резистентности рака молочной железы. **CACNA1S** (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S) – субъединица $\alpha 1S$ кальциевого канала с регулируемым напряжением.

CYP (cytochrome P-450) – цитохром P-450.

DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) – дигидропиримидиндегидрогеназа.

EPHX (epoxide hydrolase) – эпоксидгидролаза.

GST (glutathione S-transferase) – глутатион S-SH-трансфераза.

GSTM (glutathione S-transferases class μ) – глутатион S-SH-трансфераза класса μ .

GSTT (glutathione S-transferases class θ) – глутатион S-SH-трансфераза класса θ .

GSTP (glutathione S-transferases class π) – глутатион S-SH-трансфераза класса π .

HLA (human leukocyte antigen) – лейкоцитарный антиген человека.

MRP1, MRP2, MRP3, MRP4 (multidrug resistance associated proteins) – белки множественной лекарственной устойчивости 1, 2, 3, 4.

MT-RNR1 (mitochondrially encoded 12S ribosomal RNA gene) – ген митохондриальной субъединицы 12s рРНК.

NAT(N-acetyltransferase) – N-ацетилтрансфераза.

NUDT15 (Nudix hydrolase 15 gene) – ген Nudix гидролазы.

OAT1, OAT2, OAT3 (organic anion transporter proteins) – транспортеры органических анионов 1, 2, 3.

OATP (organic-anion-transporting polypeptides) – семейство органических анион-транспортирующих полипептидов.

OATP-A, OATP-B, OATP-C (organic anion transporting polypeptides) – белки, транспортирующие органические анионы А, В, С.

OCT (organic cation transporter proteins) – транспортеры органических катионов.

PEPT1, PEPT2 (peptide transporter 1, 2) – транспортеры олигопептидов 1, 2.

P-gp (P-glycoprotein) – Р-гликопротеин.

RYR1 (ryanodine receptor 1 gene) – ген рианодинового рецептора.

RyR1 (ryanodine receptors) – рианодиновые рецепторы 1-го типа.

SLC01B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1B1) – ген белка семейства переносчиков органических анионов-переносчиков растворенных веществ 1B1.

TPMT (thiopurine S-methyltransferase) – тиопурин-S-метилтрансфераза.

UGT (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) – уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза.

VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 gene) – ген субъединицы 1 эпоксид-К редуктазного комплекса.

Введение

Развивающиеся при применении многих лекарственных средств (ЛС) нежелательные реакции (НР) и лекарственно-индуцированные заболевания (ЛИЗ), которые рассматривают как вариант НР, повышают уровни заболеваемости, смертности и/или являются причиной возникновения симптомов, вынуждающих пациента обратиться за медицинской помощью или приводящих к его госпитализации [1]. Общее понимание вклада генетических особенностей пациента в формирование фармакологического ответа на применение ЛС за последнее десятилетие значительно расширилось. Фармакогеномные исследования, в том числе полногеномное секвенирование и поиск гена-кандидата, позволили выявить варианты генов, которые увеличивают риск развития НР [2]. Идентификация этих генетических вариантов повысила способность клиницистов прогнозировать развитие

тех НР, которые ранее были классифицированы как идиосинкратические [3].

Вариабельность фармакологического ответа на применение ЛС, связанная с генетическими особенностями пациента, может быть результатом однонуклеотидных полиморфизмов, делеций, вставок, дупликаций или любых других изменений в последовательностях дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [4]. Каждый ген человека, за исключением митохондриальных, существует в виде двух копий (аллелей) материнского и отцовского происхождения. Аллели пронумерованы в основном в соответствии с порядком обнаружения, при этом аллель *1 обычно обозначают как дикий тип (wild-type). Пациент, имеющий копию одного и того же аллеля из обоих источников (*1/*1), будет называться гомозиготным по аллелю дикого типа. И наоборот, гетерозиготный пациент имеет два разных аллеля гена [1].

Наиболее распространенные аллели генов, которые изменяют фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и повышают риск развития НР (в том числе ЛИЗ), кодируют ферменты, метаболизирующие ЛС, переносчики (транспортеры) ЛС, рецепторы-мишени ЛС или HLA [1, 5–7].

Цель работы – анализ и систематизация данных литературы о генетических факторах риска, обуславливающих развитие нежелательных реакций или вызывающих лекарственно-индуцированные заболевания.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, монографиях, материалах баз данных НР, клинических рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC).

Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств

Выделяют следующие фазы биотрансформации ЛС [5–7]:

I фаза – реакция окисления/восстановления, осуществляемая главным образом изоферментами цитохрома P-450 (CYP), в процессе которой ЛС переходят в более гидрофильные соединения за счет присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -ОН, -NH₂, -SH);

II фаза – реакции конъюгации (соединения) ЛС и/или их метаболитов с эндогенными веществами, в результате чего образуются гидрофильные конъюгаты;

III фаза – активная секреция ЛС и/или их метаболитов в мочу или в желчь, осуществляемая Р-гр, транспортерами органических анионов и катионов.

Функционирование системы биотрансформации и транспортеров ЛС определяет фармакокинетику ЛС, поэтому эффективность и безопасность ЛС зависят от факторов, воздействующих на участников этой системы, прежде всего от генетических факторов. На фармакокинетику ЛС могут влиять следующие генетические факторы:

- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих транспортеры ЛС.

Причиной существенных межиндивидуальных различий генов, кодирующих ферменты I и II фазы биотрансформации, может быть генетический полиморфизм, то есть носительство определенных клинически значимых аллелей и генотипов, что приводит к различным клиническим фенотипам. Фенотипы могут варьировать от «сверхактивного» или «быстрого» метаболитатора (ultra-rapid metabolizer, UM), «нормального» или «экстенсивного» метаболитатора (normal metabolizer, NM, или extensive metabolizer, EM), «промежуточного» метаболитатора (intermediate metabolizer, IM) до «медленного» метаболитатора (poor metabolizer, PM). Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС оценивают по отношению концентрации ЛС-субстрата к концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (так называемое метаболическое отношение) [5–7].

«Экстенсивные» метаболитаторы имеют нормальную скорость метаболизма ЛС и, как правило, гомозиготны по дикому аллелю гена соответствующего фермента. К «экстенсивным» метаболитаторам принадлежит большая часть населения. «Медленные» метаболитаторы имеют сниженную скорость метаболизма и, как правило, гомозиготны (при аутосомно-рецессивном типе наследования), гетерозиготны (при аутосомно-доминантном типе наследования) или имеют мутации гена, которые приводят к отсутствию синтеза фермента метаболизма. В результате у «медленных» метаболитаторов регистрируются более высокие значения метаболического отношения, при этом ЛС накапливается в организме, что приводит к появлению НР вплоть до интоксикации. В связи с этим для «медленных» метаболитаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС: доза должна быть меньше, чем для «экстенсивных» метаболитаторов. «Быстрые» метаболитаторы имеют повышенную скорость метаболизма и, как правило, гомозиготны (при аутосомно-рецессивном типе наследования), или гетерозиготны (при аутосомно-доминантном типе наследования соответствующего фермента), или, что наблюдается чаще, являются носителями функциональных аллелей. У «быстрых» метаболитаторов регистрируют низкие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита, в связи с чем для «быстрых» метаболитаторов доза ЛС должна быть выше, чем для «экстенсивных» метаболитаторов [5–7].

Таким образом, если генотип пациента известен, то можно прогнозировать его фенотип,

Таблица 1. Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства, и изменением фармакологического ответа [7–27]**Table 1.** Associations between the carriage of allelic variants of genes affecting drug pharmacokinetics and pharmacodynamics and changes in the pharmacological response [7–27]

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
CYP2C9*2 CYP2C9*3	Снижение активности фермента CYP2C9 <i>Decreased CYP2C9 enzyme activity</i>	Непрямые антикоагулянты (варфарин) <i>Indirect anticoagulants (warfarin)</i>	Кровотечения <i>Bleeding</i>
		Нестероидные противовоспалительные препараты <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>	Желудочно-кишечные кровотечения <i>Gastrointestinal bleeding</i>
		Пероральные сахароснижающие лекарственные средства <i>Oral hypoglycaemic drugs</i>	Гипогликемия <i>Hypoglycaemia</i>
		Лозартан <i>Losartan</i>	Ослабление гипотензивного эффекта <i>Weaker hypotensive effect</i>
		Ирбесартан <i>Irbesartan</i>	Усиление гипотензивного эффекта <i>Stronger hypotensive effect</i>
		Торасемид <i>Torsemide</i>	Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты <i>Increased excretion of potassium, sodium, chlorine. Inhibition of uric acid excretion</i>
CYP2C19*17	Усиление экспрессии гена и образование изофермента с высокой ферментативной активностью <i>Increased gene expression and formation of an isoenzyme with high enzymatic activity</i>	Клопидогрел <i>Clopidogrel</i>	Увеличение риска кровотечения <i>Increased risk of bleeding</i>
CYP2C19	Снижение активности фермента CYP2C19 <i>Decreased CYP2C19 enzyme activity</i>	Ингибиторы протонной помпы <i>Proton pump inhibitors</i>	Желудочно-кишечные и респираторные инфекции, мальабсорбция витаминов и минералов, переломы костей, целиакия, хроническая болезнь почек <i>Gastrointestinal and respiratory infections, vitamin and mineral malabsorption, bone fractures, celiac disease, chronic kidney disease</i>
		Вориконазол <i>Voriconazole</i>	Гепатотоксичность, нейротоксичность (зрительные галлюцинации, энцефалопатия и невропатия), фотопсия, кожная сыпь, светочувствительность, нарушения зрения, периостит с гиперфторозом или без него <i>Hepatotoxicity, neurotoxicity (visual hallucinations, encephalopathy, and neuropathy), photopsia, skin rash, photosensitivity, visual disturbances, periostitis with or without hyperfluorosis</i>
		Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС (бессонница, головная боль), ЖКТ, ССС (вплоть до серьезных – аритмия, вызванная удлинением интервала QT), сексуальная дисфункция <i>Adverse reactions from the central nervous system (insomnia, headache), gastrointestinal tract, cardiovascular system (including serious, like arrhythmia caused by prolongation of the QT interval), sexual dysfunction</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
CYP2C19	Снижение активности фермента CYP2C19 <i>Decreased CYP2C9 enzyme activity</i>	Трициклические антидепрессанты <i>Tricyclic antidepressants</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС, CCC, холинергические эффекты <i>Adverse reactions from the central nervous system, cardiovascular system, cholinergic effects</i>
CYP2B6	Снижение активности фермента CYP2B6 <i>Decreased CYP2B6 enzyme activity</i>	Эфавиренз <i>Efavirenz</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС <i>Adverse reactions from the central nervous system</i>
CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности фермента CYP2D6 <i>Decreased CYP2D6 enzyme activity</i>	Метопролол <i>Metoprolol</i>	Бронхоспазм, гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада <i>Bronchospasm, hypotension, bradycardia, atrioventricular block</i>
		Тимолол (капли глазные) <i>Timolol (eye drops)</i>	Системные нежелательные реакции: гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада <i>Systemic adverse reactions: hypotension, bradycardia, atrioventricular block</i>
		Дилтиазем <i>Diltiazem</i>	Брадикардия <i>Bradycardia</i>
		Флекаинид <i>Flecainide</i>	Желудочковые тахикардии <i>Ventricular tachyarrhythmias</i>
		Пропафенон <i>Propafenone</i>	Нейротоксичность, бронхоспазм <i>Neurotoxicity, bronchospasm</i>
		Фенформин <i>Phenformin</i>	Молочнокислый ацидоз <i>Lactic acidosis</i>
		Тиоридазин <i>Thioridazine</i>	Желудочковая тахикардия по типу «пируэт» <i>Ventricular tachycardia of the "pirouette" type</i>
		Нортриптилин <i>Nortriptyline</i>	Гипотензия, агитация, сонливость <i>Hypotension, agitation, drowsiness</i>
		Флувоксамин <i>Fluvoxamine</i>	Нежелательные реакции со стороны ЖКТ <i>Adverse reactions from the gastrointestinal tract</i>
		Галоперидол <i>Haloperidol</i>	Экстрапирамидные расстройства <i>Extrapyramidal disorders</i>
		Симвастатин <i>Simvastatin</i>	Повышение активности трансаминаз, миалгии <i>Increased transaminase activity, myalgia</i>
		Метоклопрамид <i>Metoclopramide</i>	Экстрапирамидные расстройства, гепатотоксичность <i>Extrapyramidal disorders, hepatotoxicity</i>
Блокаторы H ₁ -рецепторов <i>H₁ receptor blockers</i>	Сонливость <i>Drowsiness</i>		
Копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 <i>CYP2D6*1, CYP2D6*2 copies of functional alleles</i>	Повышение активности фермента CYP2D6 <i>Increased CYP2D6 enzyme activity</i>	Миртазапин <i>Mirtazapine</i>	Гипотензия <i>Hypotension</i>
		Опиоиды <i>Opioids</i>	Более высокий риск развития серьезных нежелательных реакций <i>Higher risk of serious adverse reactions</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
CYP2D6	Снижение активности фермента CYP2D6 <i>Decreased CYP2D6 enzyme activity</i>	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС (бессонница, головная боль), ЖКТ, сексуальная дисфункция <i>Adverse reactions from the central nervous system (insomnia, headache), gastrointestinal tract, sexual dysfunction</i>
		Трициклические антидепрессанты <i>Tricyclic antidepressants</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС, ССС, холинергические эффекты <i>Adverse reactions from the central nervous system, cardiovascular system, cholinergic effects</i>
A290G, CYP3A4*4	Снижение активности фермента CYP3A4 <i>Decreased CYP3A4 enzyme activity</i>	Аторвастатин, симвастатин <i>Atorvastatin, simvastatin</i>	Усиление гиполипидемического действия <i>Stronger lipid-lowering effect</i>
CYP3A4*3		Сакролимус <i>Sacrolimus</i>	Требуется низкая доза у пациентов после пересадки почки <i>Low dose required in kidney transplant patients</i>
CYP3A4*1B		Фентанил <i>Fentanyl</i>	Инттоксикация <i>Intoxication</i>
		Доцетаксель <i>Docetaxel</i>	Миелотоксичность <i>Myelotoxicity</i>
CYP3A5*3	Снижение активности фермента CYP3A5 <i>Decreased CYP3A5 enzyme activity</i>	Фентанил <i>Fentanyl</i>	Инттоксикация <i>Intoxication</i>
		Такролимус <i>Tacrolimus</i>	Требуется низкая доза у пациентов после пересадки почки <i>Low dose required in kidney transplant patients</i>
		Кетоконазол <i>Ketoconazole</i>	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме <i>Prolongation of the QT interval on the electrocardiogram</i>
DPYD	Снижение активности фермента DPYD <i>Decreased DPYD enzyme activity</i>	5-фторурацил <i>5-fluorouracil</i>	Повышенный риск тяжелых или даже фатальных нежелательных реакций <i>Increased risk of severe or even fatal adverse reactions</i>
TPMT, NUDT15	Снижение активности фермента TPMT <i>Decreased TPMT enzyme activity</i>	Азатиоприн, меркаптопурин <i>Azathioprine, mercaptopurine</i>	Лейкопения, нейтропения, миелосупрессия <i>Leukopenia, neutropenia, myelosuppression</i>
UGT1A1 (UGT1A28)	Снижение активности фермента UGT <i>Decreased UGT enzyme activity</i>	Иринотекан <i>Irinotecan</i>	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>
UGT1A1			Диарея <i>Diarrhea</i>
UGT1A1*1B, UGT1A1*26, UGT1A1*60			Гипербилирубинемия <i>Hyperbilirubinaemia</i>
UGT1A1		Атазанавир <i>Atazanavir</i>	Гипербилирубинемия и желтуха <i>Hyperbilirubinaemia and jaundice</i>
UGT2B15*2		Лоразепам <i>Lorazepam</i>	Выраженный седативный эффект <i>Pronounced sedative effect</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
UGT2B7	Снижение активности фермента UGT <i>Decreased UGT enzyme activity</i>	Морфин <i>Morphine</i>	Снижение концентрации метаболита морфин-6-глюкуронида <i>Decreased concentration of morphine-6-glucuronide metabolite</i>
UGT1A1*6, UGT2B7*3		Карведилол <i>Carvedilol</i>	Снижение глюкуронирования карведилола <i>Decreased glucuronidation of carvedilol</i>
UGT1A1, UGT1A9		Фуросемид <i>Furosemide</i>	Снижение клиренса фуросемида <i>Decreased clearance of furosemide</i>
NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. <i>NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 etc.</i>	Снижение активности фермента NAT2 <i>Decreased NAT2 enzyme activity</i>	Изониазид <i>Isoniazid</i>	Полиневриты <i>Polyneuritis</i>
		Сульфасалазин <i>Sulfasalazine</i>	Диспепсия <i>Dyspepsia</i>
		Гидралазин <i>Hydralazine</i>	Волчаночноподобный синдром <i>Lupus-like syndrome</i>
		Прокаинамид <i>Procainamide</i>	Волчаночноподобный синдром <i>Lupus-like syndrome</i>
NAT	Увеличение активности фермента NAT <i>Increased NAT enzyme activity</i>	Левосимендан <i>Levosimendan</i>	У «быстрых» метаболиторов в сравнении с «медленными» C_{max} активного метаболита OR-1896 значительно выше, AUC активного метаболита OR-1896 в 3,5 раза выше <i>In rapid metabolisers, in comparison with poor metabolisers, C_{max} of the OR-1896 active metabolite is significantly higher, the AUC of the OR-1896 active metabolite is 3.5 times higher</i>
EPHX1	Снижение активности фермента EPHX1 <i>Decreased EPHX1 enzyme activity</i>	Фенитоин <i>Phenytoin</i>	Врожденные аномалии плода у женщин, принимающих во время беременности фенитоин <i>Congenital foetal anomalies in women taking phenytoin during pregnancy</i>
GSTT1 (нулевые аллели) или GSTM1 (нулевые аллели) <i>GSTT1 (null alleles) or GSTM1 (null alleles)</i>	Снижение активности фермента GSTT1 или GSTM1 <i>Decreased GSTT1 or GSTM1 enzyme activity</i>	Троглитазон <i>Troglitazone</i>	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
GSTM1 (нулевые аллели) <i>GSTM1 (null alleles)</i>	Снижение активности фермента GSTM1 <i>Decreased GSTM1 enzyme activity</i>	Пеницилламин <i>Penicillamine</i>	Повышение эффективности терапии ревматоидного артрита <i>Increased efficacy of rheumatoid arthritis therapy</i>
GSTP1 (GSTP1*A/*B)	Снижение активности фермента GSTP1 <i>Decreased GSTP1 enzyme activity</i>	Доцетаксел <i>Docetaxel</i>	Миелотоксичность <i>Myelotoxicity</i>
ABCB1: C3534T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности P-гликопротеина / экспрессии гена <i>Decreased P-glycoprotein activity/gene expression</i>	Дигоксин <i>Digoxin</i>	Гликозидная интоксикация <i>Glycoside intoxication</i>
		Лоперамид <i>Loperamide</i>	Миоз (сужение зрачка) <i>Miosis (pupil constriction)</i>
		Нортриптилин <i>Nortriptyline</i>	Гипотензия <i>Hypotension</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
ABCВ1: С3534Т, G2677Т, G2677А, С1236Т	Снижение активности Р-гликопротеина / экспрессии гена <i>Decreased P-glycoprotein activity/gene expression</i>	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	Нефротоксичность и нейротоксичность <i>Nephrotoxicity and neurotoxicity</i>
ABCВ1: С3534Т, G2677Т, G2677А, С1236Т	Снижение активности Р-гликопротеина / экспрессии гена <i>Decreased P-glycoprotein activity/gene expression</i>	Такролимус <i>Tacrolimus</i>	Нейротоксичность <i>Neurotoxicity</i>
		Фексофенадин <i>Fexofenadine</i>	Сонливость <i>Drowsiness</i>
		Блокаторы медленных кальциевых каналов <i>Slow calcium channel blockers</i>	Гиперплазия десен <i>Gum hyperplasia</i>
		Доцетаксел <i>Docetaxel</i>	Миелотоксичность <i>Myelotoxicity</i>
OATP-C: T1628G	Снижение активности OATP <i>Decreased OATP activity</i>	Правастатин, аторвастатин <i>Pravastatin, atorvastatin</i>	Повышение риска развития миопатии <i>Increased risk of myopathy</i>
OATP-C: G-11187A		Репаглинид <i>Repaglinide</i>	Гипогликемия <i>Hypoglycaemia</i>
BCRP (носительство аллели А по полиморфному маркеру С421А) <i>BCRP (carriage of the A allele of C421A polymorphism)</i>	Снижение активности фермента BCRP <i>Decreased BCRP enzyme activity</i>	Розувастатин <i>Rosuvastatin</i>	Удлинение периода полувыведения, увеличение AUC, максимальной концентрации, снижение клиренса <i>Prolongation of the half-life, increased AUC and maximum concentration, decreased clearance</i>
SLCO1B1	Снижение активности фермента SLCO1B1 <i>Decreased SLCO1B1 enzyme activity</i>	Симвастатин <i>Simvastatin</i>	Миопатия, рабдомиолиз <i>Myopathy, rhabdomyolysis</i>
HLA-B*57:01	–	Абакавир <i>Abacavir</i>	Реакция гиперчувствительности <i>Hypersensitivity reaction</i>
HLA-B*15:02	–	Фенитоин <i>Phenytoin</i>	Синдром Стивенса–Джонсона <i>Stevens–Johnson Syndrome</i>
		Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>	Синдром Стивенса–Джонсона, экзантема или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами <i>Stevens–Johnson Syndrome, exanthema or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
		Окскарбазепин <i>Oxcarbazepine</i>	Синдром Стивенса–Джонсона <i>Stevens–Johnson Syndrome</i>
HLA-B*58:01	–	Аллопуринол <i>Allopurinol</i>	Тяжелые кожные нежелательные реакции <i>Severe skin adverse reactions</i>
MT-RNR1	–	Аминогликозиды <i>Aminoglycosides</i>	Потеря слуха <i>Hearing loss</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
<i>RYR1</i> или <i>CACNA1S</i> <i>RYR1 or CACNA1S</i>	–	Летучие анестетики и сукцинилхолин <i>Volatile anesthetics and succinylcholine</i>	Злокачественная гипертермия <i>Malignant hyperthermia</i>
<i>VKORC1</i>	–	Варфарин <i>Warfarin</i>	Кровотечения <i>Bleeding</i>

Примечание. «–» – не связано с активностью ферментов; ЦНС – центральная нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; C_{max} – максимальная (пиковая) концентрация лекарственного вещества в сыворотке крови; *AUC* – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время»; *ABCB1* – ген множественной лекарственной устойчивости, ранее известный как ген *MDR1*; *BCRP* – белок резистентности рака молочной железы; *CACNA1S* – субъединица $\alpha 1S$ кальциевого канала с регулируемым напряжением; *CYP* – цитохром P-450; *DPYD* – дигидропиримидиндегидрогеназа; *EPHX* – эпоксидгидролаза; *GST* – глутатион S-SH-трансфераза классов μ (*GSTM*), θ (*GSTT*), π (*GSTP*); *HLA* – лейкоцитарный антиген человека; *MT-RNR1* – ген митохондриальной субъединицы 12S рРНК; *NAT* – N-ацетилтрансфераза; *NUDT15* – ген *Nudix* гидролазы; *OATP* – семейство органических анион-транспортирующих полипептидов; *RYR1* – ген рианодинового рецептора; *SLCO1B1* – ген белка семейства переносчиков органических анионов-переносчиков растворенных веществ 1B1; *TPMT* – тиопурин-S-метилтрансфераза; *UGT* – уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза; *VKORC1* – ген субъединицы 1 эпоксид-K редуктазного комплекса.

Note. – not related to enzyme activity; C_{max} – maximum (or peak) serum concentration; *AUC* – area under the pharmacokinetic curve; *ABCB1* – multiple drug resistance gene formerly known as *MDR1* gene; *BCRP* – breast cancer resistance protein; *CACNA1S* – calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S; *CYP* – cytochrome P-450; *DPYD* – dihydropyrimidine dehydrogenase; *EPHX* – epoxide hydrolase; *GST* – glutathione S-transferases classes μ (*GSTM*), θ (*GSTT*), π (*GSTP*); *HLA* – human leukocyte antigen; *MT-RNR1* – Mitochondrially encoded 12S ribosomal RNA (Ribonucleic acid) gene; *NAT* – N-acetyltransferase; *NUDT15* – Nudix hydrolase 15 gene; *OATP* – organic-anion-transporting polypeptides; *RYR1* – ryanodine receptor 1 gene; *SLCO1B1* – solute carrier organic anion transporter family member 1B1; *TPMT* – thiopurine S-methyltransferase; *UGT* – uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase; *VKORC1* – vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 gene.

а также отсутствие надлежащего терапевтического ответа или повышенный риск развития НР. Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС [7–27], представлены в таблице 1.

Ферменты семейства цитохрома P-450 (*CYP*), например *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP3A4*, в основном ответственны за катализирование реакций I фазы метаболизма ЛС [7]. Примером полиморфно экспрессируемого фермента *CYP* является *CYP2C9*. Субстраты для *CYP2C9* – фенитоин, глипизид, S-варфарин (активный энантиомер) и др. Фенотипические вариации *CYP2C9* могут варьироваться от «быстрого», «экстенсивного», «промежуточного» до «медленного» метаболизатора, причем фенотип *CYP2C9* можно прогнозировать на основе генотипа пациента. Носителям аллелей *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3* обычно требуется меньшая начальная доза варфарина, чем пациентам, являющимся носителями аллеля дикого типа, однако при этом необходимо учитывать другие генетические и клинические факторы, влияющие на подбор дозы варфарина. Кроме того, гомозиготы по аллелям *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3* имеют более высокий

риск серьезных кровотечений из-за снижения элиминации активного энантиомера варфарина [28, 29].

Во время II фазы метаболизма происходит соединение (конъюгация) ЛС и/или их метаболитов с эндогенными веществами посредством реакций глюкуронирования, ацетилирования, S-метилирования, сульфатирования, водной конъюгации или конъюгации с глутатионом [7]. Большинство конъюгированных метаболитов фармакологически неактивны, но есть примеры конъюгированных метаболитов, которые являются биологически активными, в частности метаболит морфина – морфин-6-глюкуронид [7].

Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма ЛС. Данная реакция представляет собой присоединение УДФ-глюкуроновой кислоты к субстрату *UGT* [7]. Иринотекан, высокоэффективный цитостатик, применяющийся для лечения колоректального рака, метаболизируется в печени под действием карбоксилэстеразы до активного метаболита 7-этил-10-гидроксикамптотецина (SN-38) с последующим глюкуронированием с помощью фермента *UGT1A1*. Пациенты с синдромом Жильбера (причиной которого является снижение активности *UGT* в результате мутации в гене

UGT1A1), носители генотипов *UGT1A1*28/*28* или *UGT1A1*6/*6* предрасположены к жизнеугрожающей миелосупрессии на фоне применения иринотекана [7, 30].

Ацетилирование осуществляется ферментом NAT с использованием коэнзима А. Генетический полиморфизм гена *NAT2* может приводить к снижению активности фермента *NAT2* и кумуляции ЛС в организме, что в свою очередь может приводить к развитию НР [7].

TPMT является ферментом, который катализирует реакцию S-метилирования производных тиопурина – основной путь метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина (меркаптопурина, тиогуанина и азатиоприна) [7]. Меркаптопурин используется для лечения острого лимфобластного лейкоза, а также в качестве иммунодепрессанта при воспалительных заболеваниях кишечника [31]. Меркаптопурин частично инактивируется реакцией S-метилирования посредством фермента TPMT [6]. В ряде исследований было выявлено, что у носителей определенных аллелей гена *TPMT* тиопурин-S-метилтрансфераза неактивна или ее активность низкая, что приводит к повышению концентрации одного из активных метаболитов меркаптопурина – 6-тиогуанинового нуклеотида в сыворотке крови и тем самым может вызвать развитие тяжелой супрессии костного мозга [32].

Реакции водной конъюгации катализирует фермент EPHX, однонуклеотидная мутация (rs1051740) в гене *EPHX1* приводит к низкой активности фермента *EPHX1* в амниоцитах, что является серьезным фактором риска врожденных аномалий развития плода у женщин, принимавших фенитоин во время беременности [7, 33, 34].

Конъюгация с глутатионом катализируется ферментом GST, выявленные ассоциации между аллельными вариантами генов *GST* и изменениями фармакологического ответа представлены в таблице 1.

III фаза биотрансформации осуществляется посредством транспортеров ЛС, которые играют существенную роль не только в выведении ЛС, но и в других фармакокинетических процессах – всасывании и распределении ЛС в организме. Среди наиболее важных транспортеров ЛС выделяют P-гр, кодируемый *ABCB1*, белки BCRP, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, транспортеры олигопептидов PEPT1, PEPT2, транспортеры органических анионов OATP-A, OATP-B, OATP-C, OAT1, OAT2, OAT3 и транспортеры органических катионов OCT [7]. Полиморфизм генов, кодирующих транспортеры ЛС, может существенно

влиять на фармакокинетику ЛС, изменяя фармакодинамику и, в конечном счете, эффективность и безопасность ЛС.

P-гр – один из основных участников адаптационного механизма защиты организма человека от воздействия ксенобиотиков, основной функцией которого является предотвращение всасывания ксенобиотиков, а при их попадании в организм – скорейшее выведение. P-гр, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток, представляет собой АТФ-зависимый насос, который осуществляет выведение ксенобиотиков, включая ЛС, в кишечник, в желчь, в мочу, а локализованный на эндотелиоцитах гистогематических барьеров – препятствует проникновению ЛС в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Было продемонстрировано, что полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего этот гликопротеин, служит причиной сниженной функции P-гр, вследствие чего концентрация в плазме крови ЛС, относящихся к субстратам данного транспортера, при применении в общепринятой дозе может быть выше референсных значений за счет увеличенной абсорбции, уменьшенного клиренса и увеличенного проникновения в ЦНС (табл. 1). Это может повысить риск развития НР, в том числе ЛИЗ, при применении ЛС – субстратов P-гр. Примером может служить развитие гликозидной интоксикации у носителей генотипа TT (rs1045642) при приеме дигоксина [35].

OAT, OATP и OCT – трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану большого числа соединений, включая эндогенные субстраты (гормоны, нутриенты, метаболиты), клинически значимые ЛС и их метаболиты в печени, почках, головном мозге и кишечнике. Они играют важную роль во всасывании, распределении и, самое главное, выведении ЛС из организма. OCT и OAT участвуют в активной секреции гидрофильных ЛС в мочу в проксимальных почечных канальцах, а OATP – в секреции ЛС из гепатоцитов в желчь [7]. Хорошо изучено влияние генетического полиморфизма OATP-C на фармакокинетику статинов. Носительство определенных аллельных вариантов гена, кодирующего полипептид C, транспортирующий органические анионы (*SLCO1B1*), приводит к снижению активности OATP-C, что проявляется увеличением периода полувыведения и AUC со снижением клиренса ряда статинов (питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин), гипополипдемического препарата эзетимиба и его глюкуроида

(активный метаболит), сахароснижающего ЛС репаглинида [7]. Носители аллеля с.521С гена *SLCO1B1* (rs4149056) предрасположены к миопатии, индуцированной симвастатином, причем риск наиболее высок у гомозиготных носителей. Поэтому пациентам с этим генотипом рекомендуется начинать терапию симвастатином с более низких доз или рассмотреть возможность назначения альтернативного препарата [21]. Цисплатин широко используется для лечения солидных опухолей, его прием ассоциирован с нефротоксичностью и ототоксичностью. У пациентов с минимальной экспрессией генов *OCT1* и *OCT2* или только *OCT2* вероятность развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности меньше [36].

Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации генов белков, являющихся фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), а также других белков, тем или иным образом связанных с фармакодинамикой ЛС.

VKORC1 — ген трансмембранного белка, основного фермента цикла витамина К, который служит фармакологической мишенью для варфарина [37]. Фермент *VKORC1* превращает неактивный эпоксид витамина К в активный витамин К, который необходим для синтеза нескольких факторов свертывания крови, включая VII, IX и X. Замена -1639G>A снижает активность промотора гена *VKORC1* и экспрессию белка *VKORC1*. Таким образом, пациенты с генотипом 1639AA имеют более высокий риск развития НР, ассоциированных с приемом варфарина, и им следует назначать более низкие поддерживающие дозы препарата. Особенно это касается пациентов со сниженной ферментативной активностью *CYP2C9* (носители аллелей *2 и *3) [6].

Большинство провоспалительных эффектов брадикинина реализуются через V_2 -брадикининовые рецепторы. Генетический полиморфизм в промоторной области -58C/T гена, кодирующего V_2 -брадикининовые рецепторы, может влиять на развитие сухого кашля, индуцированного применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [7].

Применение некоторых ЛС вызывает удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) [38], а у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT — повышает риск возникновения опасных для жизни аритмий, поэтому

такие препараты абсолютно противопоказаны для данной категории пациентов. Причиной удлинения интервала QT является носительство вариантов генов, кодирующих калиевые каналы или белки, регулирующие трансмембранные токи ионов калия и натрия [7].

Изменение фармакодинамики ЛС может также происходить вследствие полиморфизма гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, который ответственен за защиту от окисления сульфгидрильных групп белков клеточных мембран. У носителей подобных полиморфизмов из-за недостаточной активности данного фермента возникает гемолиз эритроцитов при применении таких ЛС, как дапсон, фуразолидон, нитрофуран, нитрофурантоин, сульфаметоксазол, сульфаниламид, сульфапиприд, сульфасалазин, хинидин, налидиксовая кислота, стрептоцид [7].

Еще один вариант изменения фармакодинамики является причиной возникновения такого жизнеугрожающего состояния, как злокачественная гипертермия. В основе его патогенеза лежит увеличение концентрации внутриклеточного кальция, возникающее при применении местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза, сукцинилхолина. Возникновение злокачественной гипертермии связывают с носительством ряда аллельных вариантов гена *RYR1*, кодирующего рианодиновые рецепторы RyR1, которые отвечают за высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума в клетку, в связи с чем обсуждается вопрос о целесообразности идентификации этих мутаций перед применением указанных ЛС [7].

Генетические факторы, способствующие развитию реакций гиперчувствительности II типа

Ключевой молекулой иммунного ответа является антиген HLA, представляющий собой гликопротеины, которые находятся на поверхности всех ядерных клеток организма. Основная функция HLA — распознавать вирусы или бактерии и передавать информацию эффекторным клеткам иммунной системы (Т-киллеры, Т-хелперы, система комплемента). Существуют три основных класса этих антигенов: HLA класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C), HLA класса II (HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP) и HLA класса III [1].

Результаты нескольких фармакогенетических исследований продемонстрировали важную роль генов *HLA* в развитии ряда НР, которые

ранее рассматривали как идиосинкразические реакции на ЛС [2]. На 3-й хромосоме находится локус, содержащий большое количество генов *HLA* классов I и II, связанных с иммунной системой человека, которые важны для ее нормального функционирования [39]. В ряде исследований показано наличие ассоциаций между аллелями *HLA* и развитием НР, наиболее распространенные из которых – лекарственное поражение печени и реакции гиперчувствительности. Серьезными НР, связанными с полиморфизмом гена *HLA*, являются тяжелые кожные реакции гиперчувствительности [2] немедленного или отсроченного типа [40]. Развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа (типа I) опосредовано иммуноглобулином E, и роль генетических полиморфизмов в этом типе реакции не ясна. Реакция гиперчувствительности отсроченного типа (типа II) зависит от Т-клеток иммунной системы и варьируется от легкой кожной сыпи до очень тяжелого синдрома гиперчувствительности, причем могут развиваться не только серьезные поражения кожи, но и других органов и тканей, в том числе синдром Стивенса–Джонсона (токсический эпидермальный некролиз) [2, 40].

Прием карбамазепина наиболее часто вызывает синдром Стивенса–Джонсона у носителей аллельного варианта гена *HLA-B*1502* (rs3909184 и rs2844682) [41]. Население Азии подвержено более высокому риску развития карбамазепин-индуцированного синдрома Стивенса–Джонсона из-за более высокой частоты встречаемости аллелей *HLA-B*1502* (rs3909184 и rs2844682) у лиц данной популяции по сравнению с европеоидами [41]. У пациентов европеоидной расы с развитием синдромом Стивенса–Джонсона ассоциировано наличие аллельного варианта гена *HLA-A*3101* (rs1061235) [42]. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) было принято решение об использовании для карбамазепина специальной маркировки «black box» («предупреждение черного ящика»), которая является рекомендацией для потребителей, что применение данного препарата может иметь серьезные и потенциально опасные побочные эффекты. Маркировка представляет собой заметный ярлык, размещенный

в черном квадрате, весь текст напечатан жирным шрифтом и заглавными буквами [1].

Другие важные ассоциации между генотипами *HLA* и синдромом Стивенса–Джонсона [43, 44] представлены в таблице 2 (опубликована на сайте журнала¹). Для прогнозирования *HLA*-ассоциированных реакций гиперчувствительности у пациентов монголоидной расы перед началом терапии ЛС, прием которых ассоциирован с повышенным риском развития таких реакций, используют фармакогенетическое тестирование *HLA*.

Рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики

В 2009 г. был создан Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC)², который объединил членов исследовательской сети фармакогеномики (Pharmacogenomics Research Network, PGRN)³, сотрудников базы данных по фармакогеномике (Pharmacogenomics Knowledgebase, PharmGKB)⁴ и экспертов в области фармакогенетики, фармакогеномики и лабораторной медицины. На сайтах PGRN и PharmGKB в открытом доступе размещена структурированная информация для клиницистов об имеющихся знаниях в области фармакогенетики, позволяющая рационально использовать фармакогенетические тесты для повышения эффективности фармакотерапии и предотвращения НР, в том числе ЛИЗ. Представленные на сайтах данных регулярно обновляются и дополняются.

Группой экспертов CPIC на сегодняшний день опубликовано 26 клинических рекомендаций по дозированию некоторых ЛС на основе фармакогенетических тестов⁵. В таблице 2 (опубликована на сайте журнала⁶) обобщены рекомендации CPIC по применению ЛС, для которых развитие НР ассоциировано с различными генетическими вариациями: варфарин [8], эфавиренз [10], вориконазол [14], атазанавир [20], симвастатин [21], абакавир [22], фенитоин [23], карбамазепин [24], окскарбазепин [24], аллопуринол [25], некоторые представители групп нестероидных противовоспалительных препаратов [9], ингибиторов протонной помпы [13], селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64-tabl>

² <https://cpicpgx.org>

³ <https://www.pgrn.org>

⁴ <https://www.pharmgkb.org>

⁵ <https://cpicpgx.org/guidelines>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64-tabl>

[15], трициклических антидепрессантов [16], опиоидов [17], 5-фторурацила [18], тиопуринов [19], аминогликозидов [26], летучих анестетиков и сукцинилхолина [27]. Информация по клопидогрелу, представленная в таблице 2, касается только генетических вариаций, которые могут привести к развитию НР. Данные о генетических вариациях, способствующих снижению эффективности этого препарата [11, 12], в таблице 2 не включены, поскольку выходят за рамки тематики статьи. В таблицу 2 также не вошла информация о ЛС, которые не зарегистрированы в Российской Федерации (расбуриказа [45]), а также ЛС, применение которых у пациентов с некоторыми генетическими полиморфизмами может сопровождаться снижением эффективности (ивакафор [46], атомoksetин [47], ондансетрон и трописетрон [48], тамоксифен [49], такролимус [50], рибавирин, пэгинтерферон альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2b [51]).

Заключение

В результате анализа данных, представленных в литературе, выявлен ряд генетических факторов, которые способны повышать риск развития НР или вызвать ЛИЗ. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС (CYP, UGT, NAT, TPMT, EPHX, GST и др.) или переносчики (транспортеры) ЛС (P-gp, BCRP, MRP, OATP, OCT и др.), может изменять фармакокинетику ЛС, что влияет на их эффективность и безопасность. Полиморфизм генов *RYR1*, *CACNA1S*, *MT-RNR1*,

VKORC1 и др., кодирующих рецепторы-мишени ЛС и ген *HLA* лейкоцитарного антигена человека, может влиять на фармакодинамику ЛС, модифицируя мишени ЛС или же нарушая биологические пути, которые изменяют чувствительность организма к фармакологическим эффектам ЛС. Учитывая, что генетические факторы риска относятся к немодифицируемым, использование фармакогенетических тестов позволит персонализированно подойти к лечению пациента и принять меры для предотвращения или своевременного выявления потенциально возможного развития НР на фоне проводимой терапии – например, оптимизировать режим дозирования ЛС, проводить тщательный мониторинг состояния пациента, обучить пациента замечать у себя развитие определенных НР и своевременно обращаться к врачу. Перед назначением ЛС, рассмотренных в статье, врачам целесообразно изучить информацию, размещенную на официальных сайтах PGRN, PharmGKB, а также представленную в клинических рекомендациях CPIC.

Обобщение и анализ результатов активно проводящихся в настоящее время клинических исследований по изучению влияния полиморфизма генов на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность ЛС, а также по изучению оптимальных режимов дозирования ЛС в зависимости от генотипа пациента, в ближайшем будущем позволят повысить персонализированность выбора фармако-терапии и предотвратить развитие многих НР.

Литература / References

1. Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
2. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Med*. 2013;5(1):5. <https://doi.org/10.1186/gm409>
3. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):779–808. <https://doi.org/10.1124/pr.113.007450>
4. Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*. 2011;63(2):437–59. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003533>
5. Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician*. 2008;77(11):1553–60. PMID: 18581835
6. Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.45>
7. Кукес ВГ, ред. *Клиническая фармакогенетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Kukes VG, ed. *Clinical pharmacogenetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.)]
8. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics – guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
9. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191–200. <https://doi.org/10.1002/cpt.1830>
10. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2B6 and efavirenz-containing antiretroviral

- therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):726–33. <https://doi.org/10.1002/cpt.1477>
11. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010;121(4):512–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194>
 12. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317–23. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.105>
 13. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, Rouby NE, et al. Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1417–23. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>
 14. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):45–51. <https://doi.org/10.1002/cpt.583>
 15. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127–34. <https://doi.org/10.1002/cpt.147>
 16. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen J, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):37–44. <https://doi.org/10.1002/cpt.597>
 17. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888–96. <https://doi.org/10.1002/cpt.2149>
 18. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210–16. <https://doi.org/10.1002/cpt.911>
 19. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095–105. <https://doi.org/10.1002/cpt.1304>
 20. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for UGT1A1 and atazanavir prescribing. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(4):363–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.269>
 21. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):423–8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.125>
 22. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):499–500. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.38>
 23. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing: 2020 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(2):302–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>
 24. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574–81. <https://doi.org/10.1002/cpt.1004>
 25. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(1):36–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.161>
 26. McDermott JH, Wolf J, Hoshitsuki K, Huddart R, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(2):366–72. <https://doi.org/10.1002/cpt.2309>
 27. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for the use of potent volatile anesthetic agents and succinylcholine in the context of RYR1 or CACNA1S genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1338–44. <https://doi.org/10.1002/cpt.1319>
 28. Aquilante CL, Langaee TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, Mohuczy D, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(4):291–302. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.011>
 29. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA.* 2002;287(13):1690–8. <https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1690>

30. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:61–8. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108656>
31. Booth RA, Ansari MT, Loit E, Tricco AC, Weeks L, Doucette S, et al. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;154(12):814–23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00009>
32. Lennard L, Van Loon JA, Weinsilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):149–54. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.119>
33. Azzato EM, Chen RA, Wacholder S, Chanock SJ, Klebanoff MA, Caporaso NE. Maternal EPHX1 polymorphisms and risk of phenytoin-induced congenital malformations. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(1):58–63. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328334b6a3>
34. Tao J, Li N, Liu Z, Deng Y, Li X, Chen M, et al. The effect on congenital heart diseases of maternal EPHX1 polymorphisms modified by polycyclic aromatic hydrocarbons exposure. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16556. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016556>
35. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(7):3473–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.050585397>
36. Filipski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(4):396–402. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.139>
37. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2285–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044503>
38. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62–7. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum = Consilium Medicum.* 2019;21(5):62–7 (In Russ.)]
39. Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Genetic variations in drug-induced liver injury (DILI): resolving the puzzle. *Front Genet.* 2012;3:253. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00253>
40. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev.* 2001;53(3):357–79. PMID: 11546834
41. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428(6982):486. <https://doi.org/10.1038/428486a>
42. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1134–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>
43. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002;359(9308):727–32. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07873-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07873-x)
44. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>
45. Relling MV, McDonagh EM, Chang T, Caudle KE, McLeod HL, Haidar CE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(2):169–74. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.97>
46. Clancy JP, Johnson SG, Yee SW, McDonagh EM, Caudle KE, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of CFTR genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(6):592–7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.54>
47. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for cytochrome P450 (CYP)2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1002/cpt.1409>
48. Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(2):213–8. <https://doi.org/10.1002/cpt.598>
49. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):770–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.1007>
50. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(1):19–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>
51. Muir AJ, Gong L, Johnson SG, Lee MTM, Williams MS, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon- α -based regimens. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(2):141–6. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.203>

Вклад авторов. Д.А. Сычев – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр содержания рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; М.С. Черняева – сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, написание текста, обработка данных, подготовка табличного материала; О.Д. Остроумова – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста, критический пересмотр его содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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.

Authors' contributions. Dmitry A. Sychev—participation in the elaboration of the study concept and design, review and analysis of literature, interpretation of the study results, revision of the paper; approval of the final version of the paper for publication; Marina S. Chernyaeva—review and analysis of literature, interpretation of the study results, writing of the text, processing of the data and preparation of the tables; Olga D. Ostroumova—participation in the elaboration of the study concept and design, review and analysis of literature, interpretation of the study results, writing and editing of the paper; revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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.

Об авторах / Authors

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Черняева Марина Сергеевна, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>
doctor@cherniaeva.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
ostroumova.olga@mail.ru

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Marina S. Chernyaeva, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>
doctor@cherniaeva.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
ostroumova.olga@mail.ru

*Статья поступила 20.09.2021
После доработки 31.01.2022
Принята к печати 11.03.2022*

*Article was received 20 September 2021
Revised 31 January 2022
Accepted for publication 11 March 2022*

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-65-77>

Оригинальная статья | Original article



Применение метода спонтанных сообщений для оценки безопасности препаратов группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и парацетамола по данным периодических отчетов

А.В. Матвеев^{1,2,3}, Е.А. Егорова^{1,✉}, А.Е. Крашенинников^{2,4}, 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

³ 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

⁴ 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

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

РЕЗЮМЕ

Высокая частота развития нежелательных реакций (НР) при использовании нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), их нерациональное и бесконтрольное применение с целью самолечения требуют постоянного обновления информации о профилях безопасности препаратов этой группы.

Цель работы: оценка величины сообщаемости, частоты и серьезности НР при применении препаратов группы НПВС, а также парацетамола на основании данных периодических обновляемых отчетов о безопасности (ПООБ), поступивших в автономную некоммерческую организацию «Национальный научный центр фармаконадзора».

Материалы и методы: объектами исследования были 104 ПООБ препаратов группы НПВС и парацетамола. Для каждого международного непатентованного наименования (МНН) рассчитаны показатели потребления в пациенто-днях (patient-day, РТД), пациенто-годах (patient-years, РТУ), а также проведены анализ клинических проявлений и оценка серьезности НР, связанных с применением этих препаратов.

Результаты: общее количество РТД и РТУ для всех представителей группы НПВС и парацетамола, в том числе комбинированных препаратов, составило 1963750485 РТД или 5380138,3 РТУ. В ПООБ были представлены сведения о 459 НР, из них 304 (66,2% случаев) были отнесены к серьезным НР (СНР). Проведение сравнительного анализа частот НР, выраженных в показателе «НР/количество пациенто-лет» (индексы НР/РТУ и СНР/РТУ), для отдельных препаратов позволило выявить МНН с наиболее высокими показателями репортирования.

© А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, А.Е. Крашенинников, Е.И. Коняева, 2022

Выводы: высокие показатели НР/PTY или СНР/PTY, свидетельствующие о лучшей репортируемости о НР для отдельных МНН, наблюдались для пироксикама, парацетамола, декскетопрофена и кетопрофена, а самые низкие показатели отмечены для комбинации ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол, а также для ацетилсалициловой кислоты и фенилбутазона. Таким образом, оценка показателей НР/PTY и СНР/PTY может быть рекомендована как унифицирующая для использования в анализе динамики репортирования для одного препарата или применяться для сравнения величины сообщаемости при сравнительном анализе с другими лекарственными препаратами.

Ключевые слова: нежелательные реакции; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства; спонтанные сообщения; пациенто-единицы времени; фармаконадзор; безопасность; диклофенак; ацетилсалициловая кислота; парацетамол

Для цитирования: Матвеев А.В., Егорова Е.А., Крашенинников А.Е., Коняева Е.И. Применение метода спонтанных сообщений для оценки безопасности препаратов группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и парацетамола по данным периодических отчетов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):65–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-65-77>

Spontaneous Reporting Method Used for Safety Evaluation of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol Products, Based on Assessment of Data from Periodic Reports

A.V. Matveev^{1,2,3}, E.A. Egorova^{1,✉}, A.E. Krasheninnikov^{2,4}, 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

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

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

ABSTRACT

High rates of adverse drug reactions (ADRs) associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as well as their irrational and uncontrolled use for self-medication require continuous updating of information on safety profiles of these products.

The aim of the study was to assess the reporting rate, frequency, and severity of ADRs to NSAIDs and paracetamol products, based on data from periodic safety update reports (PSURs) submitted to the autonomous non-profit organisation “National Pharmacovigilance Research Centre”.

Materials and methods: the study covered 104 PSURs for NSAIDs and paracetamol products. Consumption levels were calculated in patient days (PTDs) and patient years (PTYs) for each international nonproprietary name (INN). The authors also analysed clinical manifestations and severity of ADRs.

Results: the total number of PTDs and PTYs for all NSAIDs and paracetamol products, including combination medicines, was 1 963 750 485 PTDs or 5 380 138.3 PTYs, respectively. The PSURs reported 459 ADRs, of which 304 (66.2%) were serious ADRs (SADR). The comparative analysis of ADR frequencies, expressed as the “ADR/PTY” ratio, for individual products, helped to identify INNs with the highest reporting rates.

Conclusions: high ADR/PTY and SADR/PTY values indicating better ADR reporting for some INNs, were observed for piroxicam, paracetamol, dexketoprofen, and ketoprofen, while the lowest values were observed for the "acetylsalicylic acid+caffeine+paracetamol" combination, acetylsalicylic acid, and phenylbutazone. Thus, the comparison of ADR/PTY and SADR/PTY ratios can be recommended as an inclusive approach both for analysis of reporting trends for individual products and for comparison of reporting rates of different medicinal products.

Key words: adverse drug reactions; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; spontaneous reports; patient-related units of time; pharmacovigilance; safety; diclofenac; acetylsalicylic acid; paracetamol

For citation: Matveev A.V., Egorova E.A., Krashennnikov A.E., Konyaeva E.I. Spontaneous reporting method used for safety evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol products, based on assessment of data from periodic reports. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):65–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-65-77>

Введение

Развитие нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных препаратов (ЛП) является достаточно частой и нередко потенциально предотвратимой причиной увеличения заболеваемости, продления сроков госпитализации и, как следствие, значительного повышения уровня затрат на систему здравоохранения [1]. Систематический обзор и метаанализ исследований (январь 1988 г. – август 2015 г.), посвященных изучению риска развития НР и госпитализаций при проведении фармакотерапии, позволил определить, что одной из наиболее частых причин развития НР является прием препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) пациентами пожилого и старческого возраста. Показатель госпитализаций при применении НПВС составил в различных исследованиях от 2,3 до 33,3% случаев [2]. Высокая частота развития НР при применении препаратов группы НПВС (7,33%, 95% доверительный интервал (ДИ) 5,78–9,26) была представлена также в перекрестном популяционном исследовании, проведенном с использованием данных Бразильского национального исследования доступности, использования и продвижения рационального применения лекарственных средств. Авторы исследования связывают высокие показатели частоты НР на фоне терапии НПВС с распространением самолечения и полипрагмазии, характерных при применении данных препаратов у различных категорий пациентов [3]. Мониторинг спонтанных сообщений о НР, зарегистрированных в центре медицинской помощи в рамках осуществления программы фармаконадзора Индии с 2017 по 2019 г., позволил выявить группы ЛП с наиболее высокой частотой развития НР: антибактериальные препараты (26,21%), антипсихотические средства (13,83%) и НПВС

(12,14%). При этом более 90% НР были отнесены к категории несерьезных, основными клиническими проявлениями которых были местные поражения кожи и мягких тканей (49,2%) [4].

Важно отметить высокую частоту развития НР при применении препаратов группы НПВС в педиатрической практике, что обусловлено возможностью их безрецептурного применения, а также частым использованием с целью получения жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффектов [5]. Это особенно важно при лечении таких заболеваний, как ювенильный идиопатический артрит, болезнь Кавасаки, острая ревматическая лихорадка и др. [6, 7]. Среди клинических проявлений НР у пациентов детского возраста преобладали реакции индивидуальной гиперчувствительности в виде местных аллергических реакций (крапивница, зуд) и ангионевротического отека [8–10].

Отдельного внимания заслуживает изучение особенностей рационального и безопасного применения препаратов, содержащих парацетамол. Несмотря на то что парацетамол не относится к препаратам группы НПВС, пациенты достаточно часто используют содержащие его лекарственные препараты в качестве болеутоляющих средств для купирования легкой и умеренной боли, в том числе сопровождающейся лихорадкой. Развитие представленных фармакологических эффектов обусловлено единым механизмом действия НПВС и парацетамола, заключающимся в блокаде ферментов циклооксигеназ, участвующих в синтезе простаноидов. Риски развития НР у представленных препаратов также сопоставимы и проявляются в виде тошноты, аллергических реакций, нарушений функции печени, анемии и тромбоцитопении, головокружения и нарушения сна [11, 12].

Высокие показатели частоты развития НР при использовании препаратов группы НПВС и парацетамола у различных категорий пациентов, их нерациональное и бесконтрольное использование с целью самолечения требуют постоянного обновления информации о профилях безопасности этих препаратов.

Цель работы – оценка величины сообщаемости, частоты и серьезности нежелательных реакций при применении препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств, а также парацетамола на основании данных периодических обновляемых отчетов о безопасности, поступивших в автономную некоммерческую организацию «Национальный научный центр фармаконадзора».

Материалы и методы

Объектами исследования были 104 периодических обновляемых отчета о безопасности (ПООБ) различных препаратов группы НПВС и парацетамола, подготовленных специалистами автономной некоммерческой организации «Национальный научный центр фармаконадзора» (АНО «ННЦФ», Москва) на основании данных о безопасности и потреблении некоторых препаратов группы НПВС. Для каждого международного непатентованного наименования (МНН) были рассчитаны показатели потребления в пациенто-днях (patient-day, PTD), пациенто-годах (patient-years, PTY), а также проведен анализ клинических проявлений и серьезности НР. Целесообразность расчета показателей пациенто-единиц времени для оценки частоты возникновения НР обусловлена невозможностью определения реальной частоты встречаемости НР при применении метода спонтанных сообщений, так как представленный метод не позволяет определить абсолютное количество пациентов, принимавших конкретный лекарственный препарат¹ [13].

Расчет показателей пациенто-дней (PTD) и пациенто-лет (PTY) осуществлялся по формулам:

$$PTD = m/DDD, \quad (1)$$

$$PTY = PTD/365, \quad (2)$$

$$PTY = m/(DDD \times 365), \quad (3)$$

где m – общая масса действующего вещества, содержащегося в реализованных упаковках препарата, г; DDD (Defined Daily Doses) – предполагаемая средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата, используемая по основному показанию у взрослого пациента массой 70 кг, г/сут на пациента; 365 – количество дней в году.

Общие массы действующих веществ, содержащихся в реализованных упаковках препарата, были рассчитаны с использованием данных ПООБ об объемах продаж и количестве назначений отдельных МНН. DDD препаратов была определена с использованием официальных обновляемых данных АТС-DDD индекса² с использованием кодов анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации лекарственных средств. В случае отсутствия официально установленной DDD при проведении расчетов были использованы рекомендации из раздела «Способ применения и дозы» инструкции по медицинскому применению отдельных препаратов³.

Определение степени серьезности НР осуществлялось в соответствии с п. 51 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

Результаты и обсуждение

База данных ПООБ фармацевтических компаний по оценке соотношения «польза-риск» (periodically benefit-risk evaluation report, PBRER) на момент проведения анализа содержала 104 отчета о безопасности применения НПВС, а также моно- и комбинированных препаратов парацетамола, что составило 6,5% от общего количества ПООБ. Распределение проанализированных ПООБ по МНН/АТХ-кодам ЛП позволило классифицировать 28 МНН ингибиторов циклооксигеназы в виде монопрепаратов и/или комбинированных лекарственных средств (табл. 1). Наибольшее количество ПООБ было представлено для различных лекарственных

¹ Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации № 25. М.; 2019.

² ATC/DDD Index 2022. WHO; 2021. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Таблица 1. Распределение проанализированных периодически обновляемых отчетов о безопасности (ПООБ) по международному непатентованному наименованию (МНН) и коду анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ-код) парацетамола и препаратов группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств

Table 1. Distribution of the analysed periodic safety update reports (PSURs) on paracetamol products and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, by international nonproprietary names (INNs) and Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes

Международное непатентованное наименование препарата <i>International non-proprietary name</i>	Код по АТХ-классификации <i>ATC classification code</i>	Количество ПООБ, ед. <i>Number of PSURs, units</i>
Ацеклофенак <i>Aceclofenac</i>	M01AB16	2
Ацетилсалициловая кислота <i>Acetylsalicylic acid</i>	N02BA01, B01AC06	6
Ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол <i>Acetylsalicylic acid+Caffeine+Paracetamol</i>	N02BA71	2
Бромфенак <i>Bromfenac</i>	S01BC11	1
Декскетопрофен <i>Dexketoprofen</i>	M01AE17	3
Диклофенак <i>Diclofenac</i>	M01AB05, M02AA15, S01BC03, M02AA15	22
Диклофенак+метилсалицилат+рацементол <i>Diclofenac+Methyl salicylate+Racemethol</i>	M02AX10	1
Ибупрофен <i>Ibuprofen</i>	M01AE01, M02AA13	6
Ибупрофен+парацетамол <i>Ibuprofen+Paracetamol</i>	M01AE51	1
Индометацин <i>Indometacin</i>	M02AA23	1
Кетопрофен <i>Ketoprofen</i>	M01AE03, A01AD11, M02AA10	13
Кеторолак <i>Ketorolac</i>	M01AB15	5
Кофеин+парацетамол+пропифеназон <i>Caffeine+Paracetamol+Propyphenazone</i>	N02BA71	1
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	N02BE51	1
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+хлорфенамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Chlorphenamine</i>	N02BE71	1
Мелоксикам <i>Meloxicam</i>	M01AC06	6
Метамизол натрия <i>Metamizole sodium</i>	N02BB02	6
Метамизол натрия+питофенон+фенпивериния бромид <i>Metamizole sodium+Pitofinone+Fenpiverinium bromide</i>	N02BB52	4
Напроксен <i>Naproxen</i>	M01AE02	1
Нимесулид <i>Nimesulide</i>	M01AX17	4

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Международное непатентованное наименование препарата <i>International non-proprietary name</i>	Код по АТХ-классификации <i>ATC classification code</i>	Количество ПООБ, ед. <i>Number of PSURs, units</i>
Парацетамол <i>Paracetamol</i>	N02BE01	7
Парацетамол+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Ascorbic acid</i>	N02BE51	3
Парацетамол+фенилэфрин+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Phenylephrine+Ascorbic acid</i>	N02BE51	1
Парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	N02BE53	1
Пироксикам <i>Piroxicam</i>	M01AC01	1
Фенилбутазон <i>Phenylbutazone</i>	M02AA01	1
Целекоксиб <i>Celecoxib</i>	M01AH01	1
Эторикоксиб <i>Etoricoxib</i>	M01AH05	2

форм препаратов, содержащих диклофенак (22 ПООБ), кетопрофен (13 ПООБ), парацетамол (7 ПООБ), а также комбинированных препаратов, содержащих парацетамол (8 ПООБ).

Общее количество пациенто-дней и пациенто-лет для всех представителей группы НПВС составило соответственно 1 963 750 485 РТД, или 5 380 138,3 РТУ. Количество зарегистрированных в ПООБ случаев НР, ассоциированных с применением этих препаратов, составило 459, из них 304 НР (66,2%) были квалифицированы как серьезные.

Изучение ПООБ по показателю соотношения «польза–риск» для препаратов, содержащих диклофенак, позволило рассчитать общий и средний периоды наблюдения за безопасностью препарата, которые составили 152 года и 10 лет соответственно. Показатели пациенто-единиц времени потребления препаратов диклофенака были следующими: 697 039 900 РТД, или 1 909 698 РТУ. Общее количество НР, возникших при применении различных лекарственных форм диклофенака и указанных в ПООБ, составило 108 случаев. В результате анализа серьезности представленных случаев НР в 74 случаях были отнесены к категории серьезных (68,5%), в остальных 34 случаях (31,5%) – к категории несерьезных. Таким образом, частота развития НР при применении препаратов, содержащих диклофенак, составила 1 случай на 17 682 РТУ,

среди которых серьезные НР встречались с частотой 1 серьезная НР на 25 807 РТУ.

Распределение НР по клиническим проявлениям согласно уровню системно-органных классов по терминологии медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) версии 24 представлены на рисунке 1.

Наибольшее количество НР при применении препаратов группы диклофенака проявлялось нарушениями со стороны кожи и подкожной клетчатки (40 случаев, 37%), также наблюдались случаи развития угрожающих жизни состояний в виде анафилактического шока (3 случая, 2,8%), анафилактоидных реакций (4 случая, 3,7%), ангионевротического отека (4 случая, 3,7%). НР легкой и средней степени тяжести были представлены развитием крапивницы (13 случаев, 12%), зуда кожи (9 случаев, 8,3%), гиперемии (5 случаев, 4,6%), аллергического дерматита (1 случай, 0,9%), сыпи (1 случай, 0,9%). Масса используемых пациентами топических форм диклофенака по данным ПООБ составила 1872,2 кг.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне применения препаратов диклофенака были представлены единичными случаями развития диареи, рвоты, тошноты, диспепсии, изжоги. К серьезным НР были отнесены случаи развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки (по 1 случаю, 0,9%), эрозивного



Рис. 1. Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении препаратов диклофенака по клиническим проявлениям. I – желудочно-кишечные нарушения; II – инфекции и инвазии; III – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, IV – нарушения со стороны иммунной системы; V – нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; VI – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани; VII – нарушения со стороны нервной системы; VIII – нарушения со стороны органов зрения; IX – нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей; X – нарушения со стороны сосудов; XI – общие нарушения и реакции в месте введения; XII – травмы, интоксикации и осложнения процедур

Fig. 1. Distribution of adverse drug reactions to diclofenac products by clinical manifestations. I—gastrointestinal disorders; II—infections and infestations; III—respiratory, thoracic, and mediastinal disorders; IV—immune system disorders; V—skin and subcutaneous tissue disorders; VI—muscular, skeletal, and connective tissue disorders; VII—nervous system disorders; VIII—eye disorders; IX—hepatobiliary disorders; X—vascular disorders; XI—general disorders and administration site conditions; XII—injury, poisoning, and procedural complications

гастрита (1 случай, 0,9%) и кровотечения из желудочно-кишечной язвы (1 случай, 0,9%).

К серьезным НР различных лекарственных форм диклофенака, описанным в анализируемых ПООБ, были отнесены случаи развития удушья (3 случая, 2,7%), бронхоспазма (1 случай, 0,9%), потери сознания (3 случая, 2,7%), инфицирования пациента (2 случая, 1,8%), коллапса (1 случай, 0,9%), судорог (1 случай, 0,9%) и диспноэ (1 случай, 0,9%).

Важно отметить, что в анализируемых ПООБ также были представлены данные и для других производных фенилуксусной кислоты, таких как ацеклофенак (2 ПООБ) и бромфенак (1 ПООБ). Количество пациенто-единиц времени для препаратов, содержащих ацеклофенак, составило 1525750 РТД, или 4180 РТУ, а для препаратов, содержащих бромфенак, – 17010710 РТД или 46604 РТУ, однако случаев развития НР при их применении по данным ПООБ зарегистрировано не было.

Следующий этап анализа был посвящен изучению профиля безопасности производных пропионовой кислоты (кетопрофен, декскетопрофен). На основании данных, содержащихся в 13 ПООБ препаратов кетопрофена, показатели

пациенто-единиц времени его потребления составили 40451374 РТД (110826 РТУ). Масса используемых пациентами топических форм кетопрофена по данным ПООБ составила более 126055,2 кг. Общий период наблюдения за НР, возникающими при применении различных лекарственных форм кетопрофена, составил 65 лет и 1 мес., средний период наблюдения – 6 лет и 2 мес. Общее количество зарегистрированных за представленный период времени НР – 25, из них 14 НР (56%) были отнесены к категории серьезных. Распределение клинических проявлений НР препаратов кетопрофена представлено на рисунке 2.

Случаи развития серьезных НР со стороны ЖКТ были ассоциированы с возникновением у пациентов эрозивного гастрита, пищеводно-кровоотечения, а также развитием синдрома Мэллори–Вейсса (желудочно-пищеводный разрывно-геморрагический синдром). Среди других серьезных НР выделим случаи возникновения анемий, носовых кровотечений, кровотечений из десен, а также ангионевротического отека на фоне введения кетопрофена. Частота развития НР при применении препаратов, содержащих кетопрофен, составила 1 случай НР на 4433



Рис. 2. Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении препаратов кетопрофена по клиническим проявлениям. I – желудочно-кишечные нарушения; II – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, III – нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; IV – нарушения со стороны нервной системы; V – нарушения со стороны сосудов; VI – нарушения со стороны крови и лимфатической системы; VII – общие нарушения и реакции в месте введения

Fig. 2. Distribution of adverse drug reactions to ketoprofen products by clinical manifestations. I—gastrointestinal disorders; II—respiratory, thoracic, and mediastinal disorders, III—skin and subcutaneous tissue disorders; IV—nervous system disorders; V—vascular disorders; VI—blood and lymphatic system disorders; VII—general disorders and administration site conditions

РТУ, среди которых серьезные НР встречались с частотой 1 НР на 7916 РТУ. Это свидетельствует о сравнительно более высокой частоте НР для препаратов кетопрофена и/или более высоком уровне сообщаемости о НР представленных препаратов относительно других включенных в исследование ингибиторов циклооксигеназы.

Профиль безопасности препаратов декскетопрофена был оценен на основании 3 ПООБ с общим периодом наблюдения 7 лет (средний период наблюдения – 2 года и 4 мес.). Показатели пациенто-единиц времени составили соответственно 8 274 303 РТД и 22 669 РТУ, а количество зарегистрированных случаев развития НР – 7 (3 серьезных НР, 4 несерьезных НР). Частота НР при применении препаратов, содержащих декскетопрофен, составила 1 случай на 3238 РТУ, среди которых серьезные НР встречались с частотой 1 НР на 7556 РТУ, что свидетельствует о высоких показателях сообщаемости о НР за представленный период.

Следующий этап исследования был посвящен изучению частоты и клинических проявлений НР, возникающих на фоне применения препаратов парацетамола в виде монопрепаратов (7 ПООБ) и комбинированных лекарственных средств (8 ПООБ). Общий период наблюдения за профилем безопасности препаратов парацетамола составил 48 лет и 2 мес. (средний

показатель – 6 лет и 11 мес.), а для комбинированных лекарственных средств, содержащих парацетамол, – 61 год и 10 мес. (средний показатель – 7 лет и 8 мес.). Показатели пациенто-дней и пациенто-лет составили для монокомпонентных препаратов парацетамола 10 376 970,5 РТД, или 28 430 РТУ, а для его комбинаций – 46 548 886 РТД и 127 531 РТУ соответственно. Количество зарегистрированных случаев развития НР при применении монокомпонентных препаратов парацетамола составило 14, из них 8 случаев (57,1%) были отнесены к категории серьезных НР. Для комбинированных ЛП в ПООБ был указан только 1 случай развития несерьезной НР в виде крапивницы.

Распределение случаев НР, зарегистрированных при применении монокомпонентных препаратов парацетамола, представлено на рисунке 3. Помимо случаев развития НР со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки (5 случаев, 35,7%) к наиболее частым клиническим проявлениям НР были отнесены нарушения со стороны ЖКТ (3 случая, 21,4%), со стороны крови и лимфатической системы (2 случая, 14,3%). Серьезные НР проявлялись поражением печени (токсический гепатит, острая печеночная недостаточность), почек (токсическая нефропатия) и угнетением кроветворения (нейтропения,



Рис. 3. Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении препаратов парацетамола по клиническим проявлениям. I – желудочно-кишечные нарушения; II – нарушения со стороны иммунной системы; III – нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; IV – нарушения со стороны крови и лимфатической системы; V – нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей; VI – нарушения со стороны нервной системы; VII – общие нарушения и реакции в месте введения

Fig. 3. Distribution of adverse drug reactions to paracetamol products by clinical manifestations. I—gastrointestinal disorders; II—immune system disorders; III—skin and subcutaneous tissue disorders; IV—blood and lymphatic system disorders; V—renal and urinary disorders; VI—nervous system disorders; VII—general disorders and administration site conditions

лейкопения). Показатели сообщаемости о НР для парацетамола составили 1 НР на 2031 РТУ, а серьезных НР – 1 НР на 3554 РТУ, что свидетельствует об относительно высоких показателях репортирования о безопасности парацетамола субъектами обращения лекарственных препаратов.

Обобщенные результаты расчета показателей частоты регистрации НР в течение определенного количества времени (пациенто-лет), необходимые для оценки воздействия отдельных препаратов группы НПВС и парацетамола, представлены в таблице 2.

Проведение сравнительного анализа частот НР, выраженных в показателе индекса НР/РТУ, для отдельных препаратов позволило выявить препараты с наиболее высокими показателями репортирования. Так, для комбинированного препарата ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол показатель частоты развития серьезных НР, выраженный в пациенто-годах, составил 338 694,9, что может свидетельствовать о крайне низких показателях репортирования о серьезных НР при применении представленной комбинации препаратов. Аналогичные выводы можно сделать для монокомпонентных препаратов ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, ибупрофена, для которых частота серьезных НР

(СНР) относительно РТУ составила 26 987 СНР/РТУ, 25 806,7 СНР/РТУ и 22 178,2 СНР/РТУ соответственно.

Низкие показатели регистрации НР при использовании метода спонтанных сообщений, полученные на основании данных ПООБ, являются поводом еще раз обратить внимание на проблему «недосообщаемости» специалистами здравоохранения и аптечными работниками сведений о НР, выявляемых при применении НПВС и парацетамола. Среди основных причин низкой сообщаемости можно выделить отсутствие интереса к проблемам фармаконадзора, недостаток свободного времени у врачей, отсутствие финансовых стимулов, а также боязнь судебного преследования и/или административных санкций.

Предложенный авторами метод оценки величины сообщаемости по индексам НР/РТУ и СНР/РТУ или аналогичным в рамках доступных держателю регистрационного удостоверения данных (РТУ, стандартный курс лечения) решает только одну, пусть и немаловажную, проблему, связанную с использованием метода спонтанных сообщений – невозможность определения частоты НР, но требует знания объема потребления препарата. Предложенные индексы не учитывают влияния других факторов недосообщаемости, но могут использоваться

Таблица 2. Частота регистрации нежелательных реакций в течение определенного количества времени (пациенто-лет) для отдельных препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств по данным периодических обновляемых отчетов о безопасности

Table 2. Frequency of adverse drug reactions over a certain period of time (patient years) for individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs, based on data from periodic safety update reports

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Показатель потребления некоторых препаратов, поступающих в системный кровоток, пациенто-лет <i>Systemic consumption of individual medicines, PTY</i>	Масса топических форм препаратов, кг* <i>Weight of topical preparations, kg*</i>	Количество НР <i>Number of ADRs</i>	Количество серьезных НР <i>Number of serious ADRs</i>	НР/пациенто-лет <i>ADR/PTY</i>	СНР / пациенто-лет <i>Serious ADR / PTY</i>
Ацеклофенак <i>Aceclofenac</i>	4180,1	0	0	0	N/A	N/A
Ацетилсалициловая кислота <i>Acetylsalicylic acid</i>	161 921,9	0	7	6	23 131,7	26 987
Ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол <i>Acetylsalicylic acid+Caffeine+Paracetamol</i>	1 016 084,8	0	3	3	338 694,9	338 694,9
Бромфенак <i>Bromfenac</i>	46 604,7	0	0	0	N/A	N/A
Декскетопрофен <i>Dexketoprofen</i>	22 669,0	1872,16	7	3	3238,4	7556,3
Диклофенак <i>Diclofenac</i>	1 909 698,0	1872,2	107	74	17 847,6	25 806,7
Диклофенак+метилсалицилат+рацементол <i>Diclofenac+Methyl salicylate+Racemethol</i>	3688,2	0	0	0	N/A	N/A
Ибупрофен <i>Ibuprofen</i>	731 879,7	4535	43	33	17 020,5	22 178,2
Ибупрофен+парацетамол <i>Ibuprofen+Paracetamol</i>	806,85	0	0	0	N/A	N/A
Индометацин <i>Indometacin</i>	29 216,7	0	0	0	N/A	N/A
Кетопрофен <i>Ketoprofen</i>	110 826	126 055,2	28	14	3958	7916,1
Кеторолак <i>Ketorolac</i>	247 844	0	46	34	5388	7289,5
Кофеин+парацетамол+пропифеназон <i>Caffeine+Paracetamol+Propyphenazone</i>	5615,6	0	0	0	N/A	N/A
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	9746,9	0	0	0	N/A	N/A
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+хлорфенамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Chlorphenamine</i>	12 579,6	0	0	0	N/A	N/A
Мелоксикам <i>Meloxicam</i>	108 138,5	0	20	15	5406,9	7209,2

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Показатель потребления некоторых препаратов, поступающих в системный кровоток, пациенто-лет <i>Systemic consumption of individual medicines, PTY</i>	Масса топических форм препаратов, кг* <i>Weight of topical preparations, kg*</i>	Количество НР <i>Number of ADRs</i>	Количество серьезных НР <i>Number of serious ADRs</i>	НР/пациенто-лет <i>ADR/PTY</i>	СНР / пациенто-лет <i>Serious ADR / PTY</i>
Метамизол натрия <i>Metamizole sodium</i>	96 963,6	0	18	5	5386,9	19 392,7
Метамизол натрия+пифофенон+фенпивериния бромид <i>Metamizole sodium+Pitofinone+Fenpiverinium bromide</i>	581 494,5	0	146	97	3982,8	5994,8
Напроксен <i>Naproxen</i>	19 052,5	0	1	1	19 052,5	19 052,5
Нимесулид <i>Nimesulide</i>	58 207,6	0	11	9	5291,6	6467,5
Парацетамол <i>Paracetamol</i>	28 430	0	14	8	2030,7	3553,7
Парацетамол+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Vitamin C</i>	34 648,8	0	0	0	N/A	N/A
Парацетамол+фенилэфрин+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Phenylephrine+Vitamin C</i>	557,6	0	0	0	N/A	N/A
Парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	64 382,7	0	0	0	N/A	N/A
Пироксикам <i>Piroxicam</i>	12 712,5	0	5	2	2542,5	6356,2
Фенилбутазон <i>Phenylbutazone</i>	65 763,8	0	2	0	32 881,9	N/A
Целекоксиб <i>Celecoxib</i>	18 507	0	0	0	N/A	N/A
Эторикоксиб <i>Etoricoxib</i>	7134	0	1	0	7134	N/A

Примечание. НР – нежелательные реакции; PTY – пациенто-годы; СНР – серьезные нежелательные реакции; N/A – данные отсутствуют.

* Представленные данные не использовались для расчета показателя PTY.

Note. PTY – patient year; ADR – adverse drug reaction; N/A – data not available.

* The reported data were not used to calculate the PTY value.

как унифицирующий показатель в сравнительных исследованиях безопасности препаратов одной группы или препаратов, содержащих одно действующее вещество. Также возможно использование данных индексов при оценке динамики частоты развития НР и/или СНР для конкретного препарата.

Выводы

1. Метод оценки частоты развития НР конкретных МНН на основании данных ПООБ о количестве НР, полученных методом спонтанных сообщений, и об объеме потребления ЛП решает проблему определения частоты развития НР и может являться быстрым «суррогатным»

методом фармаконадзора, который, тем не менее, не учитывает остальные факторы недосообщаемости.

2. Количество сообщений о НР при применении препаратов группы НПВС, а также парацетамола, остается недостаточным, при этом в проведенном нами исследовании выявлен дисбаланс репортирования для разных представителей группы НПВС.

3. Высокие показатели НР/РТУ или СНР/РТУ, которые могут свидетельствовать о лучшей репортируемости для отдельных МНН, наблюдались для пироксикама, декске-

топрофена и кетопрофена, а также парацетамола, а самые низкие показатели отмечены для комбинированного препарата ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол, монопрепаратов ацетилсалициловой кислоты и фенилбутазона.

4. Оценка показателя НР/РТУ и СНР/РТУ может быть рекомендована как унифицирующая для использования в анализе динамики репортирования для одного препарата или применена для сравнения величины сообщаемости при сравнительном анализе с другими ЛП.

Литература / References

- Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):463–73. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
- Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):759–70. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2225-3>
- Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol TDS, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug events in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2018;34(4):e00040017. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>
- Kaur K, Kanwal P, Goyal P, Singh P, Yakhmi S, Jain S, Kaushal S. Spontaneous adverse drug reaction monitoring in a tertiary care centre. *Curr Drug Saf.* 2020;15(3):215–21. <https://doi.org/10.2174/1574886315666200731172405>
- Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(4):18–24. [Matveev AV, Krasheninnikov AE, Egorova EA. The role of “off-label” prescriptions as a factor of adverse drug reaction in pediatric practice. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2018;13(4):18–24 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-18-24>
- Cavkaytar O, du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):25–35. <https://doi.org/10.1111/pai.12980>
- Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leiria-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(1):40–7. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.004>
- Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gomez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282–9. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.019>
- Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(5):363–71. PMID: 23101312
- Cravidi C, Caimmi S, De Filippo M, Martelli A, Caffarelli C, Miraglia Del Giudice M, et al. Drug allergy in children: focus on beta-lactams and NSAIDs. *Acta Biomed.* 2020;91(11-S):e2020008. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-s.10312>
- Прохорович ЕА. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или сообщество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *Русский медицинский журнал.* 2020;(6):2–9. [Prokhorovich EA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2020;(6):2–9 (In Russ.)]
- Самарцев ИН, Живолупов СА, Нажмуудинов РЗ. Идентификация нестероидных противовоспалительных средств как основа концепции необходимости соотношения эффективности и рисков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(12):124–31. [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Nazhmudinov RZ. Identification of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a necessity basis of effectiveness and risk correlation conception. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(12):124–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121124>
- Лепяхин ВК, Стуров НВ, Астахова АВ. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. *Трудный пациент.* 2008;6(8):42–8. [Lepahin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods for detecting and registering adverse drug reactions during the period of their widespread use. *Trudny patsient = Difficult Patient.* 2008;6(8):42–6 (In Russ.)]

Вклад авторов. А.В. Матвеев – существенный вклад в концепцию и дизайн работы; Е.А. Егорова – сбор, анализ или интерпретация результатов работы, написание текста рукописи; А.Е. Крашенинников – сбор, анализ или интерпретация результатов работы; Е.И. Коняева – существенный вклад в концепцию работы, критический пересмотр содержания рукописи.

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

Authors' contributions. Alexander V. Matveev—participation in the elaboration of the study concept and design; Elena A. Egorova—collection, analysis, or interpretation of the study results; drafting of the paper; Anatoly E. Krasheninnikov—collection, analysis, or interpretation of the study results; Elena I. Konyaeva—participation in the elaboration of the study concept, revision of the paper.

Conflict of interest. Anatoly E. Krasheninnikov 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.

Об авторах / Authors

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Егорова Елена Александровна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru

Коняева Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Aleksandr V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Elena A. Egorova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru

Elena I. Konyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Статья поступила 30.11.2021
После доработки 31.01.2022
Принята к печати 11.03.2022

Article was received 30 November 2021
Revised 31 January 2022
Accepted for publication 11 March 2022

УДК 615.065:615.03:616.9
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-78-90>



Оригинальная статья | Original article



Динамика проявлений постковидного синдрома и показателей бульбарной капилляроскопии у пациентки, перенесшей в легкой форме COVID-19, на фоне проводимой фармакотерапии

В.В. Архипов^{1,2,✉}, Т.С. Хейло², Е.Г. Гладышева^{2,3}, Ю.А. Данилогорская^{2,3}, М.Р. Джаватханова³, С.В. Снытко², И.В. Саморукова², М.В. Журавлева^{1,3}

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 Общество с ограниченной ответственностью «Центр терапевтической офтальмологии», Кржижановского ул., д. 18, корп. 2, Москва, 117218, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Архипов Владимир Владимирович arkhipov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Значимую роль в развитии постковидного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, имеют нарушения процессов микроциркуляции. Однако данных об исследованиях по оценке динамики параметров микроциркуляции под влиянием фармакотерапии у пациентов с постковидным синдромом на момент подготовки статьи не было обнаружено. На сегодня в Российской Федерации отсутствуют единые рекомендации по лечению постковидного синдрома.

Цель работы: анализ динамики клинических проявлений постковидного синдрома и показателей бульбарной капилляроскопии на фоне фармакотерапии у молодой пациентки после перенесенного в легкой форме COVID-19.

Материалы и методы: анализ клинического случая пациентки, наблюдавшейся в Центре терапевтической офтальмологии в период с февраля по сентябрь 2021 г. Выполнен сравнительный анализ качественных и количественных показателей микроциркуляции, полученных методом бульбарной капилляроскопии у пациентки с постковидным синдромом до и после проведения фармакотерапии.

Результаты: представлено клиническое наблюдение пациентки 23 лет с постковидным синдромом, проявляющимся преимущественно психоневрологическими симптомами, у которой было обнаружено нарушение показателей микроциркуляции при проведении бульбарной капилляроскопии. Пациентке проведен курс лечения мельдонием, этилметилгидроксипиридинсукцинатом и меглюмина натрия сукцинатом.

Выводы: на фоне предложенной фармакотерапии наблюдали значительное улучшение состояния пациентки (регресс психоневрологической симптоматики) одновременно с положительной динамикой морфофункциональных показателей бульбарной капилляроскопии, что свидетельствует об улучшении процессов микроциркуляции и подтверждает их роль в патогенезе постковидного синдрома. Полученные данные позволяют предположить, что клиническая картина постковидного синдрома непосредственно

© В.В. Архипов, Т.С. Хейло, Е.Г. Гладышева, Ю.А. Данилогорская, М.Р. Джаватханова, С.В. Снытко, И.В. Саморукова, М.В. Журавлева, 2022

связана с выраженностью нарушений в микроциркуляторном звене кровообращения различных органов и тканей, а методика бульбарной капилляроскопии может быть использована для диагностики и оценки тяжести течения данного синдрома, а также в качестве метода оценки эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; SARS-CoV-2; бульбарная капилляроскопия; микроциркуляция; фармакотерапия

Для цитирования: Архипов В.В., Хейло Т.С., Гладышева Е.Г., Данилогорская Ю.А., Джаватханова М.Р., Снытко С.В., Саморукова И.В., Журавлева М.В. Динамика проявлений постковидного синдрома и показателей бульбарной капилляроскопии у пациентки, перенесшей в легкой форме COVID-19, на фоне проводимой фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):78–90. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-78-90>

Changes in Post-COVID Syndrome Manifestations and Bulbar Conjunctival Angioscopy Results in a Patient Undergoing Treatment after Mild COVID-19

V.V. Arkhipov^{1,2,✉}, T.S. Kheilo², E.G. Gladysheva^{2,3}, Yu.A. Danilogorskaya^{2,3}, M.R. Dzhavatkhanova³, S.V. Snytko², I.V. Samorukova², M.V. Zhuravleva^{1,3}

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

² Centre of Therapeutic Ophthalmology, 18/2 Krzhizhanovsky St., Moscow 117218, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

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

ABSTRACT

Microcirculation dysfunction plays a significant role in the development of post-COVID syndrome caused by SARS-CoV-2. However, there have been no studies on changes in microcirculation parameters during pharmacotherapy in patients with post-COVID syndrome. To date, there are no consensus recommendations for the treatment of post-COVID syndrome in the Russian Federation.

The aim of the study was to analyse the pattern of clinical manifestations of post-COVID syndrome and bulbar conjunctival angioscopy (BCA) results in a young patient undergoing treatment after mild COVID-19.

Materials and methods: analysis of the clinical case of a patient who was followed up at the Therapeutic Ophthalmology Centre between February and September 2021. BCA was performed in a patient with post-COVID syndrome to compare quantitative and qualitative microcirculation parameters before and after the treatment.

Results: the paper summarises clinical observation data on a 23-year-old female patient with post-COVID syndrome with mainly neuropsychiatric manifestations and a microcirculation dysfunction as determined by BCA. The patient received pharmacotherapy with meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate, and meglumine sodium succinate.

Conclusions: the prescribed pharmacotherapy led to a significant improvement in the patient's condition (regression in neuropsychiatric symptoms) with simultaneous improvement of morphological and functional parameters assessed by BCA, which indicates an improvement in microcirculation processes and supports their role in post-COVID syndrome development. The obtained data suggest that the clinical picture of post-COVID syndrome is directly related to the severity of microcirculation dysfunction in various organs and tissues, and that BCA can be used for diagnosis and assessment of the syndrome's severity, as well as for assessment of the treatment's efficacy and safety.

Key words: COVID-19; post-COVID syndrome; SARS-CoV-2; bulbar conjunctival angioscopy; microcirculation; pharmacotherapy

For citation: Arkhipov V.V., Kheilo T.S., Gladysheva E.G., Danilogorskaya Yu.A., Dzhavatkhanova M.R., Snytko S.V., Samorukova I.V., Zhuravleva M.V. Changes in post-COVID syndrome manifestations and bulbar conjunctival angioscopy results in a patient undergoing treatment after mild COVID-19. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):78–90. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-78-90>

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время рассматривается как полиорганное заболевание, течение которого может варьировать от бессимптомного до крайне тяжелого [1]. К полиорганному поражению при COVID-19 приводят специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки – возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции. Эти процессы являются основой характерной для COVID-19 микроангиопатии, преимущественно легких, реже – других органов (миокарда, головного мозга и др.)¹.

Большинство людей, инфицированных SARS-CoV-2, полностью выздоравливают в течение нескольких недель. Однако у значительного числа пациентов разного возраста наблюдаются длительные последствия этого заболевания [2]. В сентябре 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) был предложен термин “PostCOVID-19 condition”, внесенный затем в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В русскоязычной литературе более употребителен термин «постковидный синдром». Экспертами ВОЗ предложено считать постковидным синдромом состояние, возникающее у пациентов с возможной или подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, отдельные симптомы которой сохраняются через 3 мес. после начала острого COVID-19, продолжают не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативными причинами². Наиболее общими для постковидного синдрома являются слабость, одышка, когнитивные и другие расстройства, которые нарушают обычную ежедневную активность пациентов. Симптомы могут впервые возникать после выздоровления

от COVID-19 или быть продолжением симптомов, возникших во время острой фазы заболевания. Четких критериев постановки этого диагноза в документе предложено не было. Для устранения симптомов может потребоваться несколько месяцев – даже для лиц, у которых в острой фазе заболевание COVID-19 протекало в легкой форме и госпитализация не потребовалась [3].

Согласно данным ВОЗ, представленным 6 октября 2021 г., 10–20% пациентов, перенесших COVID-19, продолжают испытывать симптомы нарушений со стороны различных органов и систем в течение многих недель и месяцев³. В то же время опубликованные 13 октября 2021 г. результаты метаанализа 57 краткосрочных и долгосрочных исследований, в которые было включено более 250 000 пациентов, перенесших COVID-19, показали, что доля таких пациентов гораздо выше, и их количество достигает 54% [4].

Таким образом, пациенты с постковидным синдромом после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции представляют собой многочисленную группу, и для их лечения требуется междисциплинарный подход.

На данный момент в научной литературе очень мало информации о стойких симптомах у пациентов, находившихся под наблюдением в амбулаторных условиях после COVID-19, перенесенного в легкой форме [5]. Хотя точная этиология постковидного синдрома все еще не ясна, по-видимому, она вторична по отношению к эндотелиопатии, гипоксемическим повреждениям, реакциям антиген-антитело или aberrantному иммунному ответу [6]. В исследовании, проведенном в 2021 г. [7], показано наличие стойкой эндотелиальной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) подчеркнуло

¹ Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 от 14.10.2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>

² A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. WHO; 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

³ Там же.

необходимость клинической оценки функции эндотелия у пациентов после острого COVID-19 для мониторинга и раннего выявления долгосрочных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Представлены результаты ряда работ по исследованию микроциркуляторного русла с использованием различных неинвазивных методов *in vivo*, в которых отмечено нарушение микроциркуляции у пациентов в острой фазе COVID-19 [9–12]. Однако подобные исследования среди пациентов, перенесших это заболевание, единичны [12, 13].

При исследовании микроциркуляторного русла с помощью видеокапилляроскопии ногтевого ложа у 54 пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, обследованных в амбулаторных условиях (через 1,5–2 мес. от появления первых симптомов), были выявлены патологические изменения капиллярного русла в виде расширенных капилляров, извилистых капилляров и низкой плотности капиллярной сети с пустыми кожными сосочками [12]. По данным В.П. Золотницкой и соавт. [14] при проведении перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у всех пациентов в постковидном периоде выявлены нарушения микроциркуляции в легких.

Исследование микроциркуляции неинвазивным методом бульбарной капилляроскопии (БК) позволяет проводить детальную оценку всех звеньев микроциркуляторного русла [15]. Большинство исследователей считают, что изменения в микрососудистом русле конъюнктивы глазного яблока достаточно объективно отражают состояние в микроциркуляторном звене кровообращения во всем организме [15, 16]. БК в режиме онлайн позволяет выявлять снижение кровотока в микрососудах конъюнктивы, приводящее к нарушению обменных процессов и гипоксии тканей, оценивать *in vivo* систему гемостаза, а также эффективность воздействия медикаментозных средств на микроциркуляцию у пациентов с различными заболеваниями.

Цель работы – анализ динамики проявлений постковидного синдрома у молодой пациентки после перенесенного в легкой форме COVID-19 и оценка выраженности изменений показателей бульбарной капилляроскопии на фоне фармако-терапии.

Задачи:

1) провести анализ клинического течения постковидного синдрома у пациентки после перенесенного в легкой форме COVID-19;

2) на конкретном клиническом примере оценить динамику изменений в микроциркуляторном русле методом бульбарной капилляроскопии на фоне фармако-терапии постковидного синдрома.

Материалы и методы

Проведен анализ клинического случая пациентки, получавшей медицинскую помощь в амбулаторных условиях, наблюдавшейся в ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (далее – ЦТО) в период с февраля по сентябрь 2021 г. На основании полученных данных выполнен сравнительный анализ качественных и количественных показателей микроциркуляторного русла, полученных методом БК у пациентки с постковидным синдромом до и после проведенной фармако-терапии.

Методика проведения бульбарной капилляроскопии. БК осуществлялась при помощи капилляроскопа офтальмологического «ОКО» (ООО «Гигатек – инженерные системы», Россия) [17], оснащенного специальной оптической системой и камерой, обеспечивающей бесконтактную съемку капилляров, артериол и венул с возможностью оценивать как количественные, так и качественные показатели микроциркуляции.

К преимуществам исследования микроциркуляции с помощью капилляроскопа относятся быстрота проведения исследования (15 с), бесконтактность, получение не только фото (с 200-кратным увеличением), но и видеоизображения (скорость видеосъемки 100 кадров/с), компьютерная обработка данных с получением заключения сразу же после проведения исследования. Исследование проводили на обоих глазах в динамике во время индивидуально подобранной фармако-терапии.

Оценивали следующие количественные показатели микроциркуляции: диаметр артериол (ДА, мм) и венул (ДВ, мм), скорость кровотока в артериолах (СкА, мкм/с) и венулах (СкВ, мкм/с). Для оценки качественных показателей были выбраны: наличие эритроцитарных агрегатов (сладжей), стазов, наличие на лимбе аваскулярных зон, наличие шунтов между артериолами и венулами (А–В-шунты), обеспечивающих прохождение крови, минуя капилляры (синдром обкрадывания), а также наличие компенсаторных сосудов, параллельных лимбу. Все наблюдаемые изменения оценивали в баллах, по В.И. Козлову [15]. Нормальное состояние микрососудов принимали за «0», слабо выраженные отклонения – «1», сильно выраженные – «2».

Клинический случай

Пациентка П.⁴, 23 года, обратилась в ЦТО 5 февраля 2021 г. с жалобами на снижение остроты зрения, эпизоды «затуманивания» зрения, снижение обоняния, сложности в концентрации внимания, ухудшение памяти, головные боли, лабильность настроения, плаксивость, общую слабость и утомляемость, повышенное выпадение волос.

В начале октября 2020 г. внезапно полностью исчезло обоняние, появилась общая слабость, утомляемость, температура не повышалась. Кашель и одышка не возникали. Продолжала работать медсестрой в отделении больницы для лечения пациентов с COVID-19 и учиться в университете (дистанционно). Лекарственных препаратов не принимала. Через три-четыре недели после начала заболевания отметила ухудшение состояния: усиленное выпадение волос, эпизоды появления «тумана» в глазах, снижение концентрации внимания, памяти, лабильность настроения, головные боли умеренной интенсивности, сохранялась общая слабость и утомляемость.

В анализе крови от 27 октября 2020 г. было выявлено наличие антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 – 236,0 ОЕ/мл. Несмотря на это, к врачам не обращалась, никаких лекарственных препаратов по-прежнему не принимала. Через 4 мес. от начала заболевания частично вернулось обоняние, однако только на сильные запахи, остальные симптомы сохранялись без динамики. Обратилась в ЦТО по поводу нарушения зрения.

В анамнезе: миопия средней степени, два года назад перенесла лазерную коррекцию близорукости; в 20-летнем возрасте диагностирован аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз.

Осмотр офтальмолога (5 февраля 2021 г.): визометрия: Visus OU 1.0. Внутриглазное давление (пневмотонометрия): OD = 13 мм рт. ст., OS = 12 мм рт. ст. Поле зрения (статическая компьютерная пороговая периметрия, аппарат «Периком») – OU единичные относительные скотомы, расширение слепого пятна.

Передний отдел (OU): конъюнктивa спокойна, слезная пленка цельная. Роговица прозрачная, сферичная, блестящая, передняя камера: 3 мм, равномерная, влага прозрачная. Радужка структурная, рисунок сохранен. Зрачок круглый, 3 мм, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело: нитчатая деструкция. Глазное дно (OU) (непрямая контактная

офтальмоскопия с линзой Гольдмана; тропикамид раствор 1% трехкратно, под местной анестезией – инокаин раствор 0,4%): диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, деколорация височных половин, отек и гиперемия внутренних сегментов, тенденция сдвига сосудистого пучка в носовую сторону, артериовенозное соотношение – 1/3, артерии выпрямлены, вены умеренно расширены, неравномерного калибра. Макулярная область в норме, рефлекс сохранен.

Пациентке проведена оценка кровотока в артериолах и венулах бульбарной конъюнктивы и лимба на обоих глазах на капилляроскопе офтальмологическом «ОКО», которая выявила следующие отклонения: снижение скорости кровотока как по артериолам, так и по венулам, увеличение диаметра венул с обеих сторон, наличие сладжей эритроцитов, артериоло-венулярных шунтов в паралимбальной зоне, свидетельствующих о синдроме обкрадывания, наличие патологической штопорообразной извитости венул; снижение плотности капиллярной сети со значительным количеством аваскулярных участков на лимбе, отражающих ишемию этой зоны, и наличие компенсаторных сосудов, параллельных лимбу (табл. 1, рис. 1А, 2А).

Осмотр терапевта (5 февраля 2021 г.): кожные покровы чистые, лимфоузлы не увеличены, артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Пульс 68 уд. в мин. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Осмотр невролога (5 февраля 2021 г.): жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение обоняния, частые головные боли разлитого характера (выраженностью до 5–6 баллов по визуально-аналоговой шкале), сложности в концентрации внимания (трудно усваивается материал при подготовке к сессии), снижение памяти, лабильность настроения, плохой сон, выпадение волос.

Неврологический статус: сознание не изменено. Менингеальных знаков нет. Черепномозговые нервы: зрачки равные, обоняние снижено (снижение порога распознавания запахов при исследовании по методике И.М. Киселевского), фото-реакция – сохранена, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, нарушений слуха не выявлено, нистагм установочный мелко-размашистый при взгляде в стороны, глотает, фонировать, язык – по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы с рук – средней

⁴ Получено информированное согласие от пациента на публикацию данных в медицинском издании.

Таблица 1. Динамика показателей бульбарной капилляроскопии у пациентки с постковидным синдромом до и после курса лечения

Table 1. Comparison of bulbar conjunctival angioscopy results in the patient with post-COVID syndrome before and after the treatment

Показатель <i>Parameter</i>	До лечения (первый осмотр) <i>Before treatment (first examination)</i>		После лечения (через 1,5 мес. после первого осмотра) <i>After treatment (1.5 months after the first examination)</i>		Через 7 мес. после первого осмотра <i>7 months after the first examination</i>		Референсное зна- чение для пациен- тов до 45 лет <i>Reference value for patients under 45 years</i>
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	
Диаметр артериолы, мкм <i>Arteriole diameter, μm</i>	9	8	9	8	8	8	3–10
Диаметр вены, мкм <i>Venule diameter, μm</i>	26	25	25	24	23	23	9–24
Скорость кровотока по артериоле, мкм/с <i>Arteriole blood flow velocity, μm/s</i>	405	413	588	590	612	595	600–800
Скорость кровотока по вене, мкм/с <i>Venule blood flow velocity, μm/s</i>	310	305	522	529	515	506	400–600
Сладжирование, степень <i>Sludging, degree</i>	2	2	1,5	1,5	1	1	0–1
Наличие стазов, степень <i>Blood stasis, degree</i>	0	0	0	0	0	0	0
Компенсаторные сосуды пара- лимбальной зоны, степень <i>Compensatory vessels in the paralimbal area, degree</i>	1	1	2	2	2	2	0
А-В шунты зоны лимба, степень <i>A-B shunts in the limbus area, degree</i>	1	1	1	1	1	1	0
Наличие аваскулярных зон лимба, степень <i>Avascular areas in the limbus, degree</i>	2	2	2	2	1	1	0–1
Извитость венул <i>Tortuosity of venules</i>	Умеренная и штопоро- образная <i>Moderate and corkscrew</i>		Умеренная и штопорообразная <i>Moderate and corkscrew</i>		Умеренная и штопоро- образная <i>Moderate and corkscrew</i>		Умеренная <i>Moderate</i>

живости, с нижних конечностей равномерно оживлены. Координаторные пробы выполняет с легкой интенцией. Патологических стопных знаков, четких нарушений чувствительности нет. Белый дермографизм.

Психический статус: в сознании, контактна, ориентирована. Несколько вялая, на вопросы отвечает правильно с некоторым замедлением. Расстройств восприятия не выявлено. Выраженных расстройств мышления, интеллекта не выявлено. Жалуется на снижение памяти, трудно запоминает информацию. Эмоционально лабильна, тревожна, говорит о том, что на фоне плохого сна отмечает ухудшение настроения,

больше всего тревожит «разбитость» и «плохой сон». При беседе критично относится к имеющейся симптоматике, связывает это с тем, что переболела COVID-19.

Проведено исследование по опроснику состояния здоровья пациента PHQ-9 (Patient Health Questionnaire), на основании которого выявлены умеренно выраженные симптомы депрессии (10 баллов). Тестирование по шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS): выраженность тревоги 10 баллов, депрессии – 11 баллов.

Общий анализ крови: гемоглобин 128 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/л$, формула

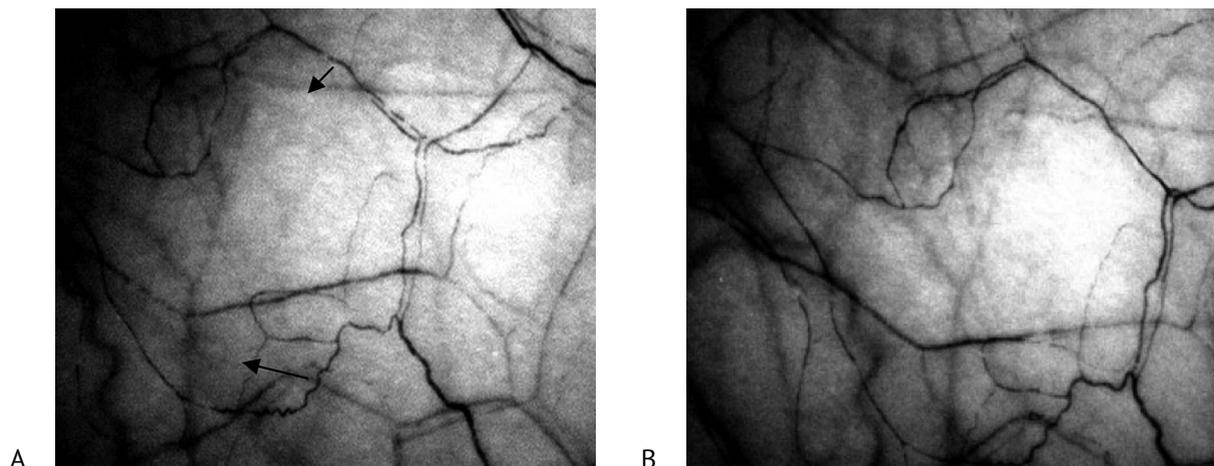


Рис. 1. Артериолы и венулы конъюнктивы пациентки с постковидным синдромом: А (до лечения) – патологическая штопорообразная извитость мелких венул, (стрелка) неравномерный калибр сосудов, сладжи (стрелка); В (после лечения) – уменьшение количества сладжей

Fig. 1. Conjunctival arterioles and venules in the patient with post-COVID syndrome: A (before treatment)–pathological corkscrew deformation of venules (arrow), uneven caliber of vessels, sludges (arrow); B (after treatment)–reduction in the number of sludges

без особенностей, тромбоциты $378 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 3 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 3,8 ммоль/л (норма: 3,8–5,8 ммоль/л), холестерин 4,5 ммоль/л (норма: 3,0–6,0 ммоль/л), ферритин 8,89 мкг/л (норма: 4,63–204,00 мкг/л), тиреотропный гормон (ТТГ) 1,51 мкМЕ/мл (норма: 0,35–4,94 мкМЕ/мл), антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) 180 МЕ/мл (норма: 0–34 МЕ/мл).

Таким образом, анализ клинико-anamnestических данных, положительный тест на наличие антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 свидетельствовали о том, что пациентка переболела COVID-19 в октябре 2020 г. Сохраняющиеся на протяжении более 4 мес. от начала заболевания COVID-19 специфические жалобы, клиническая картина, данные лабораторных методов исследования, соответствующие диагностическим критериям ВОЗ, а также отсутствие хронических заболеваний, способных вызвать подобную симптоматику, позволило специалистам убедительно диагностировать постковидный синдром: синдром вегетативно-сосудистой дисфункции, умеренный астено-невротический синдром, гипоосмия, цефалгия, диссомния.

Результаты, полученные при БК, были интерпретированы исследователями как нарушение процессов микроциркуляции, обусловленное постковидным синдромом.

На сегодняшний день отсутствуют доказанные медикаментозные методы лечения постко-

видного синдрома. Подходы к его лечению являются симптоматическими и основываются на имеющихся доказательствах и рекомендациях по лечению синдромов, составляющих клиническую картину заболевания. Выбор лекарственных препаратов для лечения пациентки осуществлялся индивидуально на консилиуме с участием окулиста, терапевта, невролога. При постковидном синдроме, с нашей точки зрения, оправдано применение лекарственной терапии, которая может улучшить целостность эндотелия и уменьшить воспалительный ответ, тем самым способствуя улучшению микроциркуляции и устранению гипоксии тканей. На основании анализа современных данных литературы о подходах к лечению постковидного синдрома была предложена следующая фармакотерапия:

1) мельдоний, раствор для инъекций 5 мл (100 мг/мл), 1 раз/сут внутривенно (в/в) в течение 10 сут, далее внутрь по 1 капсуле (500 мг) 2 раза/сут после еды. Общий курс лечения 3 нед. Назначен как метаболическое и мембраностабилизирующее средство по показаниям: снижение работоспособности;

2) этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор для инъекций 5% (500 мг в 400,0 мл физиологического раствора), 1 раз/сут в/в капельно в течение 10 сут, затем внутримышечно (в/м) по 250 мг 1 раз/сут на протяжении последующих 2 нед. Назначен как антиоксидантное и ноотропное средство по показаниям: тревожные

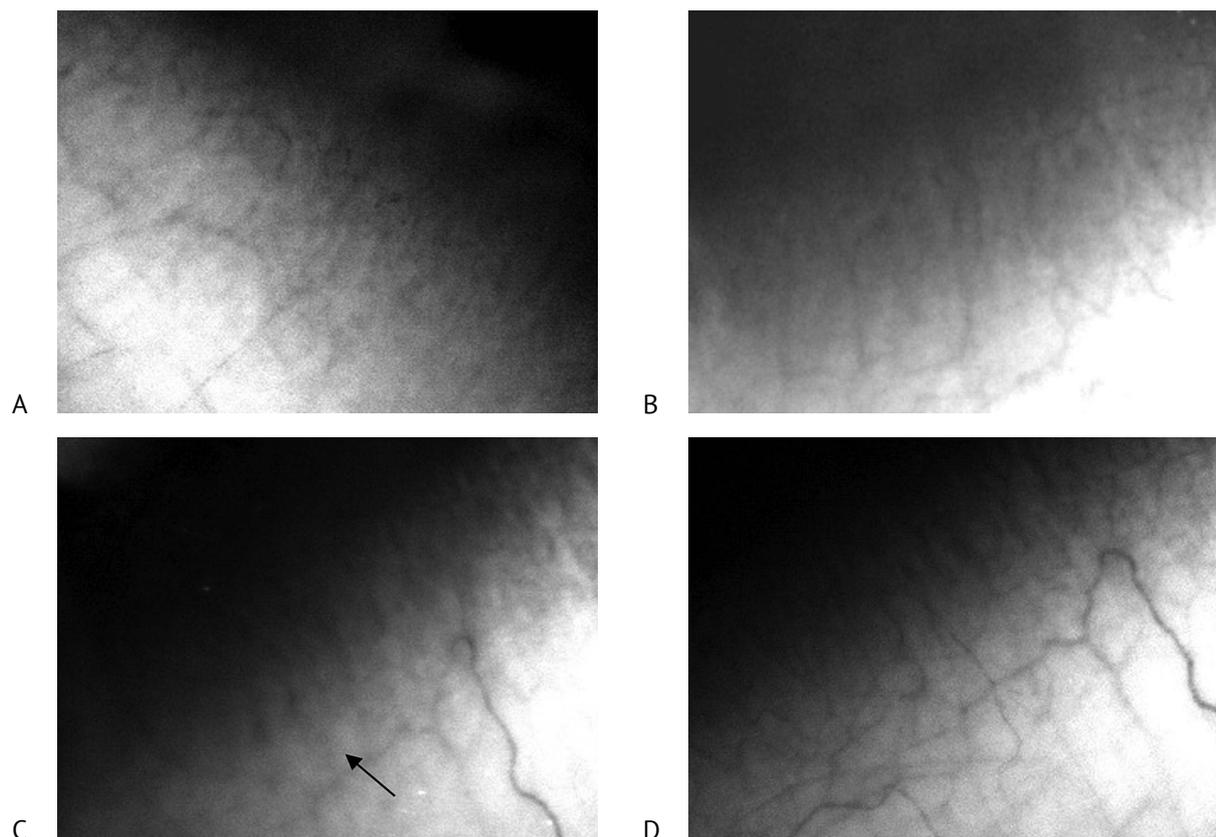


Рис. 2. Зона капиллярной сети лимба пациентки с постковидным синдромом: А (до лечения) – значительное снижение плотности капиллярной сети с участками аваскулярных зон; В, С (после лечения, через 1,5 мес. после первого осмотра) – увеличение количества компенсаторных сосудов, параллельных лимбу (стрелка), уменьшение количества аваскулярных участков в зоне капиллярной сети лимба; D (через 7 мес. после первого осмотра) – раскрытие капилляров, увеличение плотности капиллярной сети

Fig. 2. Capillary network of the limbus in the patient with post-COVID syndrome: A (before treatment)–significant reduction in the capillary network density, with avascular areas; B, C (after treatment, 1.5 months after the first examination)–increase in the number of compensatory vessels running parallel to the limbus (arrow), reduction in the number of avascular areas in the limbus capillary network; D (7 months after the first examination)–opening of capillaries, increase in the capillary network density

расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;

3) меглюмина натрия сукцинат, раствор для инфузий 250 мл, 1 раз/сут в/в капельно в течение 10 сут. Назначен как детоксицирующее и антигипоксическое средство по показаниям: экзогенная (вирусная) интоксикация, нарушение микроциркуляции.

После проведенного курса лечения указанными препаратами у пациентки улучшилась острота зрения, появилась четкость восприятия объектов, исчезли эпизоды «затуманивания» зрения, улучшилась концентрация внимания и память, реже стали возникать головные боли, нормализовалось настроение, улучшилось обоняние, уменьшилась общая слабость

и утомляемость. Необходимо отметить, что пациентка хорошо переносила курс фармакотерапии, побочных явлений отмечено не было.

Пациентке была повторно (через 1,5 мес. после первого визита) проведена оценка кровотока в артериолах и венулах бульбарной конъюнктивы и лимба на обоих глазах на капилляроскопе офтальмологическом «ОКО». По результатам БК отмечено улучшение количественных показателей кровотока, а именно: увеличение скорости кровотока как по артериолам с обеих сторон в среднем на 43%, так и по венулам – в среднем на 68%. Качественные характеристики также продемонстрировали положительную динамику: уменьшилась степень выраженности сладжирования эритроцитов, увеличилась плотность

капиллярной сети зоны лимба с уменьшением количества аваскулярных участков, увеличилось количество компенсаторных сосудов паралимбальной зоны (табл. 1, рис. 1В, 2В, 2С). Положительная динамика показателей микроциркуляции после лечения сопровождалась улучшением офтальмологического статуса пациентки: уменьшение количества скотом, нормализация площади слепого пятна при исследовании полей зрения.

В начале сентября 2021 г. (через 7 мес. после первого визита) пациентка была осмотрена в плановом порядке офтальмологом и терапевтом, проведена БК. Было отмечено значительное улучшение самочувствия: полностью восстановилось обоняние, когнитивные функции, зрение, уменьшились головные боли, прекратилось выпадение волос, однако сохранялась утомляемость и несколько сниженное настроение. При БК выявлено: показатели скорости кровотока по артериолам и венулам в норме, отмечена положительная динамика в виде дальнейшего уменьшения диаметра венул, степени выраженности сладжирования эритроцитов и количества аваскулярных зон лимба (табл. 1, рис. 2D).

Обсуждение

Развитие постковидного синдрома у пациентки молодого возраста (23 года), не имеющей хронических заболеваний, перенесшей COVID-19 в легкой форме, согласуется с данными литературы о том, что риск возникновения этого состояния не зависит от возраста и наличия сопутствующих заболеваний [18], а также от тяжести инфекции и интенсивности лечения, которое получал пациент [19].

Симптомы, сохраняющиеся после перенесенного заболевания COVID-19, можно разделить на физические, психические и социальные. Частота стойких симптомов у пациентов с легким течением COVID-19, по данным обзора литературы, включающего анализ девяти исследований, колеблется от 10 до 35% [5]. В клинической картине у пациентки выявлено наличие умеренно выраженной общемозговой симптоматики, вегетативной дисфункции, когнитивных и невротических расстройств, что в сочетании с изменениями качественных и количественных показателей БК свидетельствует о нарушении процессов микроциркуляции в структурах головного мозга.

По мнению ряда авторов, возможные причины неврологических проявлений при COVID-19 могут быть связаны с повреждением кровеносных

сосудов и гипоксией, а также с вирусной инфильтрацией в центральную нервную систему и клеточным повреждением, опосредованным провоспалительными цитокинами [20, 21]. Известно, что анатомическое единство сосудистого русла глазного яблока и головного мозга служит основанием для использования БК в оценке состояния мозговой гемодинамики. Высокая информативность БК при исследовании пациентов с нарушениями мозгового кровообращения подтверждена результатами нескольких работ [15].

Выбор фармакотерапии при постковидном синдроме требует персонализированного подхода с учетом выраженности симптоматики и данных о состоянии микроциркуляторного русла [22]. В представленном случае выбор препаратов был обусловлен данными литературы и опытом исследователей в лечении пациентов с нарушениями процессов микроциркуляции. Мельдоний способен повышать порог возникновения ишемических изменений у пациентов с ишемической болезнью сердца [23] и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [24], а также улучшать процессы мозгового кровообращения, тормозя, таким образом, развитие когнитивных расстройств [25]. Механизм положительного влияния мельдония на процессы микроциркуляции, скорее всего, объясняется его способностью улучшать функцию эндотелия через индукцию синтеза оксида азота (NO).

Препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат широко применяется в клинической практике, в том числе при заболеваниях, сопровождаемых ишемией и гипоксией. Он обладает антигипоксическим, антиоксидантным действием, способностью восстанавливать митохондриальную дыхательную дисфункцию и таким образом оказывает влияние на ключевые, базисные процессы в клеточных структурах органов и тканей организма, возникающие при различных гипоксических состояниях. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината может быть целесообразно в комплексной терапии пациентов с COVID-19 [26]. Показано, что длительная последовательная терапия этим препаратом обеспечивает более полное и раннее восстановление состояния когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19 [27].

Меглюмина натрия сукцинат обладает антигипоксическими, дезинтоксикационными и органопротекторными свойствами. Имеются данные, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19,

осложненной двусторонней внебольничной пневмонией, получавших меглюмина натрия сукцинат, было отмечено значимое снижение частоты тромбоэмболических событий, а также сокращение сроков лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, эти пациенты быстрее отвечали на проводимую антикоагулянтную терапию, что выражалось в более отчетливой динамике показателей коагулограммы: прирост показателя активированного частичного тромбопластинового времени, сохранение популяции тромбоцитов, снижение концентрации D-димеров и фибриногена [28]. Авторы предполагают, что меглюмина натрия сукцинат как субстратный антигипоксикант повышает устойчивость эндотелия к действию повреждающих факторов и снижает прокоагулянтную активность эндотелиоцитов.

Следует отметить, что нами не были обнаружены публикации результатов исследований, в которых проводилась комплексная клиническая оценка динамики параметров микроциркуляции и клинических данных при терапии препаратами мельдоний, этилметилгидроксипиридина сукцинат и меглюмина натрия сукцинат.

После проведенного курса лечения у пациентки значительно улучшилось зрение и общее самочувствие, что сопровождалось улучшением параметров конъюнктивальной микроциркуляции, а также офтальмологического статуса. Положительная клиническая динамика после курса лечения одновременно с улучшением морфофункциональных показателей бульбарного кровотока, по нашему мнению, подтверждает роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе постковидного синдрома, вызванного SARS-CoV-2. Значительное клиническое улучшение у пациентки, по всей видимости, обусловлено улучшением гемореологических показателей и уменьшением морфологических изменений в микроциркуляторном русле, в частности, за счет положительного влияния

проведенной фармакотерапии на функцию эндотелия и улучшения оксигенации клеток и тканей.

Заклучение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность развития постковидного синдрома даже у пациентов молодого возраста, не имеющих хронических заболеваний, перенесших COVID-19 в легкой форме. Кроме того, представленные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления постковидного синдрома в каждом конкретном случае индивидуальны, а выбор фармакотерапии требует персонализированного подхода с учетом выраженности симптоматики и данных о состоянии микроциркуляторного русла, что подтверждается мнением ряда авторов.

Значительное улучшение клинического состояния пациентки, регресс психоневрологической симптоматики, положительная динамика морфофункциональных показателей бульбарной капилляроскопии на фоне предложенной фармакотерапии подтверждает роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе постковидного синдрома. Имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническая картина постковидного синдрома непосредственно связана с выраженностью нарушений в микроциркуляторном русле в различных органах и тканях, а методика бульбарной капилляроскопии может быть использована для диагностики и оценки тяжести течения постковидного синдрома, а также как метод оценки эффективности и безопасности фармакотерапии.

Целесообразно проведение дальнейших исследований микрососудистых изменений у пациентов, переболевших COVID-19, для выявления отдаленных последствий этого заболевания, понимания его патогенеза и выработки системного подхода к ведению пациентов с постковидным синдромом.

Литература / References

1. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>
2. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 syndrome: a comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Biomedicines.* 2021;9(8):966. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080966>
3. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielson ME, Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4058–63. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1792>
4. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Roudel GR, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA*

- Netw Open.* 2021;4(10):e2128568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>
5. van Kessel SAM, Hartman TCO, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract.* 2022;39(1):159–67. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab076>
 6. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, et al. The conundrum of 'Long-COVID-19': a narrative review. *Int J Gen Med.* 2021;14:2491–506. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s316708>
 7. Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, Moretta P, Lupoli R, Spedicato GA, et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicines.* 2021;9(8):957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080957>
 8. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177–84. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
 9. Kanoore Edul VS, Caminos Equillor JF, Ferrara G, Estenssoro E, Páez Siles DS, Cesio CE, Dubin A. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care.* 2021;61:73–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.002>
 10. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E, Scorcilla C, Domizi R, Adrario E, Donati A. Microvascular alterations in patients with SARS-CoV-2 severe pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):60. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00680-w>
 11. Глазкова ПА, Куликов ДА, Рогаткин ДА, Журавлев ОР, Шехян ГГ, Глазков АА и др. Неинвазивная оценка кожной микроциркуляции крови у пациентов с COVID-19. Три клинических наблюдения. *Альманах клинической медицины.* 2020;48(1):27–31. [Glazkova PA, Kulikov DA, Rogatkin DA, Zhuravlev OR, Shekhyan GG, Glazkov AA, et al. Non-invasive assessment of skin microcirculation in patients with COVID-19: three clinical cases. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(1):27–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-037>
 12. Natalello G, De Luca G, Gigante L, Campochiaro C, De Lorenzis E, Verardi L. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc Res.* 2021;133:104071. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104071>
 13. Хейло ТС, Гладышева ЕГ, Данилогорская ЮА, Джаватханова МР. Динамика морфофункциональных показателей микроциркуляторного русла у пациента, перенесшего COVID-19. *Терапия.* 2021;(6):109–15. [Kheilo TS, Gladysheva EG, Danilogorskaya YuA, Dzhavatkhanova MR. Dynamics of morphofunctional indexes of microcirculatory bloodstream in a patient who have suffered from COVID-19. *Terapiya = Therapy.* 2021;(6):109–15 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.6.109-115>
 14. Золотницкая ВП, Амосов ВИ, Титова ОН, Агафонов АО, Амосова ОВ. Нарушения микроциркуляции в легких по данным перфузионной ОФЭКТ у пациентов в постковидном периоде. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2021;11(2):8–18. [Zolotnitskaya VP, Amosov VI, Titova ON, Agafonov AO, Amosova OV. Disorders of microcirculation in the lungs according to perfusion SPECT data in patients in post COVID-19 condition. *Rossiyskiy elektronny zhurnal luchevoj diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology.* 2021;11(2):8–18 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-2-8-18>
 15. Козлов ВИ. *Капилляроскопия в клинической практике.* М.: Практическая медицина; 2015. [Kozlov VI. *Capillaroscopy in clinical practice.* Moscow: Practicheskaya meditsina; 2015 (In Russ.)]
 16. Сиротин БЗ, Жмеренецкий КВ. *Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях.* Хабаровск: ДВГМУ; 2009. [Sirotin BZ, Zhmerenetsky KV. *Microcirculation in cardiovascular diseases.* Khabarovsk: DVGMU; 2009 (In Russ.)]
 17. Хейло ТС, Кузнецов МИ, Гуденко СА, Кузнецов АП. Офтальмологический капилляроскоп. Патент Российской Федерации № 132699; 2013. [Kheilo TS, Kuznetsov MI, Gudenko SA, Kuznetsov AP. Ophthalmic capillaroscope. Patent of the Russian Federation No. 132699; 2013 (In Russ.)]
 18. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1098. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>
 19. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
 20. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>
 21. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
 22. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
 23. Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mil-dronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med.* 2010;16(3):1–8.
 24. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий:

- результаты исследования MI&CI. *Ліки України*. 2010;(8):83–5. [Dzerve V. The new opportunities for treatment of patients with peripheral artery disease: the results of Mi&Ci Trial. *Liki Ukrainy = Medicine of Ukraine*. 2010;(8):83–5 (In Russ.)]
25. Недогода СВ, Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Полетаева ЛВ, Цома ВВ и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(5):33–8. [Nedogoda SV, Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, Poletaeva LV, Tsoma VV, et al. Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(5):33–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>
26. Воронина ТА. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020;18(2):97–102. [Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2020;18(2):97–102 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>
27. Ковальчук ВВ, Ершова ИИ, Молодовская НВ. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3–2):60–6. [Kovalchuk VV, Ershova II, Molodovskaya NV. Possibilities of improving the effectiveness of therapy in patients with chronic cerebral ischemia against the background of COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3–2):60–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103260>
28. Симулис ИС, Бояринов ГА, Юрьев МЮ, Петровский ДС, Коваленко АЛ, Сапожников КВ. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):50–64. [Simutis IS, Boyarinov GA, Yuriev MYu, Petrovsky DS, Kovalenko AL, Sapozhnikov KV. Meglumine sodium succinate to correct COVID-19-associated coagulopathy: the feasibility study. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021;17(3):50–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-50-64>

Вклад авторов. В.В. Архипов – идея исследования, сбор клинического материала, обобщение материала, интерпретация полученных результатов, написание и редактирование текста; Т.С. Хейло – идея исследования, интерпретация результатов, согласование окончательной версии рукописи для публикации; Е.Г. Гладышева – сбор клинического материала, систематизация и анализ данных литературы, обобщение материала, написание и редактирование текста; Ю.А. Данилогорская – сбор клинического материала, систематизация и анализ данных литературы, обобщение материала, написание и редактирование текста; М.Р. Джаватханова – сбор клинического материала, систематизация материала, написание текста; С.В. Снытко – сбор клинического материала, написание текста; И.В. Саморукова – сбор клинического материала, систематизация данных обследования пациента; М.В. Журавлева – редактирование текста, согласование окончательной версии рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Authors' contributions. Vladimir V. Arkhipov—elaboration of the study idea, collection of clinical data, interpretation of the obtained results, writing and editing of the text; Tatiana S. Kheilo—elaboration of the study idea, interpretation of the obtained results, approval of the final version of the paper; Ekaterina G. Gladysheva—collection of clinical data, systematisation and analysis of literature, writing and editing of the text; Yulia A. Danilogorskaya—collection of clinical data, systematisation and analysis of literature, compilation of the data, writing and editing of the text; Muminat R. Dzhavatkhanova—collection of clinical data, systematisation of the data, writing of the text; Svetlana V. Snytko—collection of clinical data, writing of the text; Irina V. Samorukova—collection of clinical data, systematisation of the patient examination data; Marina V. Zhuravleva—editing of the text, approval on the final version of the paper.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

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

Conflict of interest. Vladimir V. Arkhipov and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Хейло Татьяна Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8374-2645>

Гладышева Екатерина Георгиевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4079-7689>

Данилогорская Юлия Александровна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4994-8500>

Джаватханова Муминат Рашитбековна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-2505>

Снытко Светлана Владимировна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1984-904X>

Саморукова Ирина Викторовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-1378>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Tatiana S. Kheilo.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8374-2645>

Ekaterina G. Gladysheva, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4079-7689>

Yulia A. Danilogorskaya, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4994-8500>

Muminat R. Dzhavatkhanova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-2505>

Svetlana V. Snytko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1984-904X>

Irina V. Samorukova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-1378>

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Статья поступила 21.10.2021

После доработки 24.01.2022

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 21 October 2021

Revised 24 January 2022

Accepted for publication 11 March 2022



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004