

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Разумная достаточность как принцип лекарственной терапии



ТОМ
VOL. 12

№
NO. 3

2024



*Но в яд губительный
лекарство превратится...
У. Шекспир, Сонет 118*

Дорогие читатели и авторы!

В наше время стремительного роста медицинских технологий и появления новых терапевтических подходов принцип разумной достаточности становится ключевым элементом лекарственной терапии. Этот принцип предполагает, что назначение лекарственных препаратов должно основываться не только на наличии доказательств их эффективности, но и на разумном учете индивидуальных потребностей пациента, состоя-

ния его здоровья, возможных рисков и потенциала получения пользы от лечения.

Современная медицина сталкивается со множеством вызовов, включая растущее число лекарств, показаний для их применения и потенциальных побочных эффектов. В таких условиях акцент на разумную достаточность помогает избежать неоправданного назначения препаратов, минимизировать риск полипрагмазии и повысить качество медицинской помощи. Данный подход подчеркивает важность клинического мышления, при котором врачи, ориентируясь на лучшие доступные практики и индивидуальные обстоятельства, могут принимать обоснованные решения о лечении. При этом необходимость в эффективном взаимодействии между медицинскими работниками, пациентами и системой здравоохранения никогда не была столь очевидной.

В этом номере нашего журнала принцип разумной достаточности будет представлен под разными углами зрения и может быть интегрирован в практику лекарственной терапии, оказывая влияние на безопасность пациентов, клинические результаты и систему здравоохранения в целом.

С уважением,
Ренад Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' 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

Абдель-Вахаб Басель Абдель-Наим, д-р фарм. наук, Фармацевтический институт Университета Наджрана (Наджран, Саудовская Аравия), Университет Асьюта (Асьют, Египет)

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент, НИУ «БелГУ» (Белгород, Россия)

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

Башоку Фатиме, Ph.D., Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств Ирана (Тегеран, Иран)

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

Гавриленко Лариса Николаевна, канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

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

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

Зиганшина Лилия Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова Аида Аширалиевна, д-р мед. наук, доцент, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

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

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

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

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

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

Лепехин Владимир Константинович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, Казанская ГМА — филиал РМАНПО (Казань, Россия)

Нгуен Тхи Тху Туи, канд. фарм. наук, профессор, Международный университет Хонг Банг (Хошимин, Вьетнам)

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

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

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

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

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

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

Трипати Минакетан, д-р фарм. наук, Колледж фармации Медицинского научно-исследовательского института города Кеонджхар (Кеонджхар, штат Одиша, Индия)

Хохлов Александр Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Яхно Николай Николаевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Учредитель и издатель

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. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова Ольга Федоровна

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

Научный редактор

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук

Редактор

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода

Балтина Любовь Александровна

Менеджер по развитию

Мжельский Александр Анатольевич

Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография

ООО «Издательство «Триада»:

170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

150 экз. Цена свободная

Подписано в печать

27.09.2024

Дата выхода в свет

30.09.2024

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» — 57940,

в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57940

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» 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, Неврология, Геронтология и гериатрия.

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 (категория K1).

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 0,930.

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

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 CC BY 4.0.

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

На обложке лицензированное изображение фото-банка ООО «Фотодженика» <https://photogenica.ru/zoom/PHX148322251/>

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2024

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

Basel A. Abdel-Wahab, Dr. Sci. (Pharm.), College of Pharmacy of the Najran University (Najran, Saudi Arabia), Assiut University (Assiut, Egypt)

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

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

Fatemeh Bashokouh, Ph.D., Iran Food and Drug Administration (Tehran, Iran)

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

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

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre 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 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.), Assoc. Prof., Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B.N. Yeltsin (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (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)

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 Secretary

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

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

Anatoly E. Krashenninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), 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., Kazan State Medical Academy—Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Kazan, Russia)

Thuy Thi-Thu Nguyen, Cand. Sci. (Med.), Prof., Hong Bang International University (Ho Chi Minh City, Vietnam)

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

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

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)

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

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

Minaketan Tripathy, Dr. Sci. (Pharm.), College of Pharmacy, Keonjhar Institute of Medical Sciences and Research (Keonjhar, Odisha State, India)

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

Nikolay N. Yakhno, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Founder and publisher

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. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru
<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

tel.: +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

Liubov A. Baltina

Development Manager

Alexander A. Mzhelsky

Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company

Triada Publishing House LLC:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

150 copies. Free price

Passed for printing

27.09.2024

Date of publication

30.09.2024

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

S*afety and Risk of Pharmacotherapy* is a unique journal providing information to healthcare and pharmacy professionals on pharmacotherapy issues related to risks of adverse drug 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 drug reactions and updates the readers 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; Neurology; Gerontology and geriatrics.

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 (Category K1).

The journal's two-year RISC impact factor is 0.930.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), RUSMED; and the journal's archive is included in major aggregator databases, such as Russian State Library, CyberLeninka, Lan' ELS, DOAJ, WorldCat, Google Academy (Google Scholar), Base, etc.

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 the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0).

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

The cover image is a licensed image from the Photogenica image bank <https://photogenica.ru/zoom/PHX148322251/>

ГЛАВНАЯ ТЕМА: РАЗУМНАЯ ДОСТАТОЧНОСТЬ
КАК ПРИНЦИП ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

- Фармакологическая агрессия в репродуктивной
медицине. Беременность и лекарства
(авторский взгляд)**
В.Е. Радзинский
- Потенциально не рекомендованные лекарственные
средства для применения у пациентов пожилого
возраста: критерии Бирса (рекомендации
Американского гериатрического общества 2023 г.)**
Д.А. Сычев, М.С. Черняева, М.А. Рожкова, А.Е. Воробьева
- Анализ потребления препаратов с высоким риском
развития лекарственного поражения печени
при COVID-19**
В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева
- Повышение эффективности и безопасности
использования метотрексата: фокус на лекарственные
взаимодействия (обзор)**
С.А. Докторова, Ю.Ю. Грабовецкая, М. Стефанов,
В.В. Рафальский
- Нейротропное действие ботулинического токсина
и возможности фармакотерапии ботулизма
специфической сывороткой (обзор)**
Е.М. Елисеева, И.А. Мазеркина, А.А. Чистохина

ФАРМАКОНАДЗОР

- Пострегистрационный фармаконадзор: обзор
открытых источников получения данных
по безопасности лекарственных препаратов**
Е.В. Шубникова
- Представление документов о системе
фармаконадзора в составе регистрационного
досье в рамках процедур ЕАЭС: анализ требований
и типичных ошибок**
Н.Ю. Вельц, Е.О. Журавлева, Г.В. Кутехова, Н.В. Терешкина

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние оротата магния на состояние грудного
отдела аорты лабораторных кроликов, получающих
левофлоксацин**
Н.В. Изможерова, Д.В. Зайцев, В.В. Базарный,
В.М. Бахтин, Л.Г. Полушина, М.А. Копенкин,
Д.В. Толстых, Е.А. Мухлынина

КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Элементные примеси желатиновых капсул: оценка
рисков негативного воздействия на организм
человека**
В.М. Шукин, Н.Е. Кузьмина, О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова,
Е.С. Жигилей

MAIN TOPIC: REASONABLE SUFFICIENCY
AS A PRINCIPLE OF PHARMACOTHERAPY

- 247 Aggressive Pharmacotherapy in Reproductive Medicine.
Pregnancy and Medicines (Author's Perspective)**
V.E. Radzinskiy
- 253 Potentially Inappropriate Medications for Use in Older
Adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society
Guidelines)**
D.A. Sychev, M.S. Cherniaeva, M.A. Rozhkova, A.E. Vorobyova
- 268 Analysis of the Consumption of Medicinal Products
Associated with a High Risk of Drug-Induced Liver Injury
in Patients with COVID-19**
V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, N.S. Tokareva
- 285 Enhancing the Efficacy and Safety of Methotrexate
Treatment: A Focus on Drug Interactions (Review)**
S.A. Doktorova, Yu.Yu. Grabovetskaya, M. Stefanov,
V.V. Rafalskiy
- 299 Neurotropic Effect of Botulinum Toxin and the Potential
of Specific Serum Therapy in Botulism (Review)**
E.M. Eliseeva, I.A. Mazerkina, A.A. Chistokhina

PHARMACOVIGILANCE

- 309 Postmarketing Surveillance: Review of Open Sources
of Drug Safety Data**
E.V. Shubnikova
- 331 Submission of Documents on the Pharmacovigilance System
as Part of the Registration Dossier within the Framework
of the EAEU Procedures: Analysis of Requirements and
Typical Errors**
N.Yu. Velts, E.O. Zhuravleva, G.V. Kutekhova, N.V. Tereshkina

PRECLINICAL STUDIES

- 341 Magnesium Orotate Influence on the Thoracic Aorta
in Laboratory Rabbits Receiving Levofloxacin**
N.V. Izmozherova, D.V. Zaytsev, V.V. Bazarnyi,
V.M. Bakhtin, L.G. Polushina, M.A. Kopenkin, D.V. Tolstykh,
E.A. Mukhlynina

QUALITY OF MEDICINES

- 352 Elemental Impurities in Gelatine Capsules: Human Health
Risk Assessment**
V.M. Shchukin, N.E. Kuz'mina, O.A. Matveeva,
Yu.N. Shvetsova, E.S. Zhigilei

УДК 615.03:615.035.2:618.2:618.3
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-434>



Авторитетное мнение / Authoritative opinion



Фармакологическая агрессия в репродуктивной медицине. Беременность и лекарства (авторский взгляд)

В.Е. Радзинский✉

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

✉ **Радзинский Виктор Евсеевич**
radzinsky@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема полипрагмазии и необоснованного назначения лекарственных препаратов беременным. Автор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Виктор Евсеевич Радзинский, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, критически оценивает устоявшуюся практику госпитализации беременных при отсутствии клинических показаний и назначения им множества лекарственных препаратов, включая антибиотики, гормоны и спазмолитики. В большинстве случаев беременность не требует медикаментозного вмешательства. Широкое применение прогестинов при угрозе невынашивания не имеет достаточной доказательной базы, а использование спазмолитиков, таких как папаверин, при угрозе преждевременных родов неэффективно. Автор призывает к рациональному подходу в назначении препаратов беременным на основе современных клинических рекомендаций и принципа «не навреди». Подчеркивается необходимость следования клиническим протоколам, а также повышения информированности врачей о доказательствах применения лекарственных средств при беременности для предотвращения полипрагмазии и нежелательных последствий.

Ключевые слова: беременность; полипрагмазия; лекарственные препараты; рациональное назначение; клинические протоколы; прогестины; спазмолитики; антибиотики; доказательная медицина

Для цитирования: Радзинский В.Е. Фармакологическая агрессия в репродуктивной медицине. Беременность и лекарства (авторский взгляд). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):247–252. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-434>

Aggressive Pharmacotherapy in Reproductive Medicine. Pregnancy and Medicines (Author's Perspective)

Viktor E. Radzinskiy✉

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ **Viktor E. Radzinskiy** radzinsky@mail.ru

© В.Е. Радзинский, 2024

ABSTRACT

The article discusses the issues of polypharmacy and unjustified prescribing in pregnant women. The author—Honoured Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, and Head of the Department for Obstetrics and Gynaecology with a Course on Perinatology at the Institute of Medicine of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Viktor E. Radzinskiy—questions the established practice of unnecessary hospitalisation of pregnant women without clinical indications and prescribing them numerous medicinal products, including antimicrobials, hormones, and antispasmodics. In most cases, pregnancy does not require medical intervention. The widespread use of progestogens in patients with threatened miscarriage lacks an evidence base. Antispasmodics, such as papaverine, are ineffective in threatened preterm labour. The author calls for a rational approach to prescribing medicinal products to pregnant women based on current clinical practice guidelines and the “do no harm” maxim. Viktor E. Radzinskiy emphasises the need to follow clinical protocols and ensure physicians are informed about the evidence for the use of medicinal products in pregnancy to prevent polypharmacy and adverse consequences.

Keywords: pregnancy; polypharmacy; medicinal products; rational prescribing; clinical protocols; progestogens; antispasmodics; antibiotics; evidence-based medicine

For citation: Radzinskiy V.E. Aggressive pharmacotherapy in reproductive medicine. Pregnancy and medicines (author's perspective). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):247–252. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-434>

Казалось бы, талидомидовая трагедия 65 лет назад резко изменила отношение всего мира — и врачей, и пациентов — к назначению медикаментов беременным женщинам, оставила глубокий след в умах, сердцах, действиях (дозволенных и недозволенных) людей планеты Земля. Но это только казалось. За прошедшие десятилетия память ослабела, отдельные эпизоды последствий применения талидомида развеялись, как это часто бывает с воспоминаниями о неприятных событиях, и мы получили новую проблему, которая так и называется: беременность и лекарства.

Существенные сдвиги в сознании произвела доказательная медицина (evidence-based medicine). Она выявила многие несовершенства назначаемой по так называемым «экспертным» заключениям медикаментозной терапии, в том числе беременным женщинам. Хотя на первое место надо было бы поставить именно лекарственные средства, употребляемые для лечения осложнений беременности [1].

Сразу надо сказать, что беременность — это не болезнь, и никаких медикаментозных вмешательств в этот физиологический, обеспечивающий жизнь на Земле процесс не требуется. Лечение необходимо больным, а беременная женщина тем и отличается, что уже продемонстрировала свою способность исполнять самую важную биологическую функцию человека — продолжение рода.

С этой доктриной не спорит ни одна наука, идеология, религия. «Плодитесь и размножайтесь» — это концентрированная суть самой важ-

ной биологической задачи женщины. Мы можем не знать смысла жизни, но биологический итог жизни каждой женщины — это рождение себе подобного. И несмотря на все разговоры о болезненности современных поколений, возрастных периодах, когда идеально рожать ребенка, и о болезнях, препятствующих абсолютно или относительно реализации функции деторождения, по-прежнему беременная женщина — это особо ценный сосуд, в котором взращивается наше будущее. И относиться к этому будущему нужно максимально осторожно, осмысленно и основываясь исключительно на доказанных данных о негодности/пригодности/безопасности тех или иных лекарственных средств, чтобы не нанести ущерба ни женщине, ни плоду, ни тем более новорожденному.

Эти известные положения, мысли, руководства к действию врачей любых специальностей были бы излишни, если бы не ежедневная практика. Наиболее распространенный диагноз в ранние сроки беременности, а именно в первом триместре до 12–13 недель, — это угрожающее невынашивание. Именно этот диагноз является основанием для госпитализации женщин в гинекологические стационары.

Диагностика невынашивания четко прописана в двух клинических протоколах, действующих в настоящее время [2]. Ни в одном из них не сказано, что изолированная боль в нижних отделах живота является несомненным признаком невынашивания беременности или его угрозы. В клинических рекомендациях четко прописано наличие кровянистых выделений и/или ретро-

хориальной гематомы¹. Всё. Боль, которая может быть следствием девяти различных состояний, в том числе физиологических, никоим образом не является ведущим признаком угрозы прерывания беременности [3].

Спонтанную, то есть впервые в жизни женщины наступившую, беременность в цивилизованных странах не лечат даже при наличии кровянистых выделений. Это следствие знания о том, что в основе ранних выкидышей (а это почти 16% от всех зачатий) лежит «генетический сброс» невынашивания — более 60%.

И если бы мы даже имели средства «сохранения беременности» (сугубо наш национальный термин: такого понятия в мире не существует), только на постсоветском пространстве женщина считает, что угрожающее невынашивание надо «перележать», даже если оно проявляется только болью внизу живота. Но ненужная госпитализация чревата собственными осложнениями. Каждый стационар имеет свою госпитальную микрофлору, состоящую, как правило, из «супербактерий», не чувствительных к действию практически всех антибиотиков. Для гинекологических стационаров это *Enterobacteriaceae*, энтерококк и клебсиелла. Пробыв 4–5 дней в стационаре, женщина становится носительницей этих самых значимых в генезе послеродовых, послеабортных воспалительных заболеваний, которые с каждым годом все меньше поддаются противомикробной терапии. Об этом часто забывают врачи, «на всякий случай», «профилактически», «по требованию женщины» готовые поместить ее в стационар, чтобы избежать жалоб и упреков о ненадлежащем исполнении профессиональных обязанностей.

Но, как всегда, доминантным принципом должен быть главный в нашей деятельности: «не навреди!». А госпитализация вредит, поскольку доказано, что применение назначаемых беременным в соответствии с клиническими протоколами прогестинов — и в стационаре, и амбулаторно, — достоверной доказательной базы не имеет [4]. За 50 лет использования прогестинов частота невынашивания не только не снизилась, но повсеместно возрастает.

Очень обидно было слышать на VIII Общероссийском конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (20–22 мая 2021 г., Москва), что использование прогестинов дает увеличе-

ние take-home babies (унесенных домой детей) на 3–4% [5]. И скептическое примечание докладчика о том, что в России это количество достигает 50%. В этом месте можно было бы улыбнуться и подумать о коррумпированности исследователей, врачей, участвующих в оценке действия тех или иных гормонов желтого тела. Но не надо спешить.

В Российской Федерации «угрозу невынашивания», не существующую, определяемую только болями, устанавливают в первом триместре почти 63% беременных. А в развитых странах Европы — 12–16%. Отсюда и результативность лечения гораздо выше: из пролеченных в Российской Федерации и непролеченных в других странах 80% сохраняют беременность. Почти 20 лет мы проводили клинический вынужденный эксперимент: если женщина поступала в стационар без требуемых клиническим протоколом симптомов, то не получала гормоны вообще, ей назначался электросон и свечи с папаверином. Нам известно, что папаверин из свечной основы практически не выходит, а электросон оказывает на беременную потрясающее действие: она засыпает даже при еще не включенной вилке в розетку, сразу после наложения круговой манжеты на лоб и затылок.

Это лучше всего говорит о том, что прогестерона достаточно. Беременная женщина отличается от небеременной этим анксиолитическим действием гормонов желтого тела: совершенно иная реакция на неприятные известия — смерть кого-нибудь из родственников, болезнь, пожар и тому подобное. Природа постаралась наделить прогестерон еще и опцией защиты коры головного мозга от внешних раздражителей [6].

Что же оказалось? Все эти женщины, более 4 тысяч, находившихся на лечении по поводу угрозы прерывания беременности в ранние сроки, но без кровянистых выделений, в гинекологических стационарах — базах нашей кафедры — «сохранили» 93% беременностей.

Это что же, метод такой хороший? Отнюдь нет. Это говорит о том, что никакой реальной угрозы в отсутствие клинических проявлений у женщины не было. Внедрение клинических протоколов сыграло с лечением несуществующего угрожающего невынашивания злую шутку: в соответствии с ним лечение должно соответствовать диагнозу! Это верно, но без диагноза пациентка не должна находиться в стационаре. И начинается еще

¹ Клинические рекомендации — Выкидыш (самопроизвольный аборт) — 2021–2022–2023 (19.01.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

более тяжелая по последствиям для врачей ситуация. Не желая вступать в конфликт с беременной, убежденной в «беременности с улыбкой на устах» и вдруг возникшими болями внизу живота, требующей госпитализации в стационар, врач пытается ее переубедить — не получается: направление выписано! В дневное время еще есть шанс силами врача приемного покоя, заведующего отделением, заместителя главного врача убедить женщину в ненужности стационарного лечения, его вредности! Но опыт поколений — мамы, старших сестер и золовок, по несколько раз за одну беременность лежавших «на сохранении» — заставляет женщину бороться за свои права и... она добивается своего, особенно в вечернее и ночное время. Нет у дежурного врача сил и времени при угрозе конфликта и жалобы (!) «выгнать» ее, и он сдается! А дальше... ДИАГНОЗ и клинический протокол: прогестины. Женщина ведет полупостельный образ жизни в ограниченном пространстве, достоверно увеличивающем риск развития венозных тромбозомболических осложнений (это больница, а не санаторий), а главное — пресловутой инфицированности госпитальными штаммами. Если врач не очень понимает суть действия прогестинов, то назначает минимум 2 препарата.

Как же уменьшить ненужную госпитализацию беременных? В Москве это сделали во время и после ковидной эпидемии, прекратив на этот период госпитализацию (эпидопасность!), и ру-

ководство убедилось, что количество самопроизвольных выкидышей не возросло! Дали результат 2,5 тяжелых года увещаний, бесед (были и жалобы): почти двукратное снижение числа гинекологических коек (еще бы: до 50% и более из них было занято беременными) и... увеличение хирургической активности. Однако полипрагмазия при беременности остается, и бороться с ней необходимо. Как же относиться к назначениям врачей на разных территориях страны, убежденных в том, что «надо что-то делать», а именно назначить лекарственные препараты, хотя бы «для успокоения женщины»? Представляю образец — копию листов назначений (рис. 1).

В одной из северокавказских республик, в гинекологическом отделении было назначено десять препаратов. Диагноз: беременность 6 недель. Угроза выкидыша. Накануне болел живот. Других клинических данных нет. Выделения слизистые. УЗИ патологических изменений не выявило.

Смотрим лист назначений. Три гормона: прогестерон, дидрогестерон и метипред (!). Женщине, у которой, кроме болей внизу живота, при 6-недельной беременности нет никаких других указаний на нарушение общего и гинекологического здоровья. Остальные препараты: назначен антибиотик на неделю (?) — и это в эпоху борьбы с антибиотикорезистентностью и действия Распоряжения Правительства Российской



Рисунок предоставлен автором / The figure is submitted by the author

Рис. 1. Копии листов назначений. Орфография авторов сохранена

Fig. 1. Copies of medication administration records

Федерации о стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности². Назначены (о, ужас!) папаверин внутримышечно (!) и папаверин в свечах.

Врач не знает, заведующий отделением не знает, клиническому фармакологу (если он есть) все равно, что еще в 2017 г. Всемирная организация здравоохранения постулировала: роль спазмолитиков в акушерстве не ясна и нуждается в уточнении. Это отголоски тех времен, когда угрожающее невынашивание лечили спазмолитиками, дротаверином, тропацином, теми же свечами с папаверином, ибо не было известно, что ни один спазмолитик не влияет на гладкую мускулатуру матки.

Хотя и в те времена были пытливые грамотные врачи, которые насмешливо спрашивали: «Так что же, если у нас рекомендовано назначение спазмолитиков в первом периоде родов для облегчения дилатации маточного зева, то в ранние сроки эти спазмолитики обладают спастическим действием, закрывающим цервикальный канал?» Умные люди были всегда. Их гражданская позиция не позволяла им назначать ненужные, нерекомендованные препараты.

17 лет назад был исключен из списка токолитиков (средств, блокирующих сократительность матки) сульфат магния. Собственно говоря, это можно было сделать еще в 1987 г. после мирового открытия кальциевого канала, но и тогда, и после думали, что двухвалентный магний будет конкурировать с кальцием за кальциевый канал. Но еще спустя десять лет выяснилось, что у каждого из них свой канал, через который элемент попадает в клетку, и что никакого «спазмолитического» или антиконтрактильного действия сульфат магния не оказывает. Достоинства сульфата магния — единственного препарата, незаменимого во всех странах, способного улучшать микроциркуляцию и ставшего с 1995 г. в современном мире (Международный конгресс «Материнская смертность», Марракеш, Марокко, 1995) самым известным отечественным приоритетом (проф. Д.П. Бровкин) для предотвращения судорожного синдрома при преэклампсии.

Суть от названия не меняется. Патогенез заключается в генерализованном спазме сосудов, прежде всего периферических, и ни один гипотензивный препарат не может снять этот спазм.

Любые гипотензивные препараты «обманывают» врача. Пресловутая глюкозо-новокаиновая смесь — «апофеоз» 80–90-х годов прошлого века — привела к повышению материнской смертности от эклампсии, потому что новокаин великолепно влияет на барорецепторы и демонстрирует снижение давления, нисколько не улучшая периферическую микроциркуляцию и не профилируя главный механизм развития эклампсии — судорожный синдром³. То же самое относится к современным гипотензивным средствам (метилдопа), неправильно указанным в клиническом протоколе первыми в лечении преэклампсии. Только сульфат магния, достоверно не влияющий на сократительность миометрии, имеет абсолютные доказательства уровня A1 использования при преэклампсии и эклампсии. Это даже не лечение, потому что преэклампсия лечится только терминацией беременности, а необходимая профилактика судорожного синдрома дает время родоразрешить женщину до его развития.

Продолжая мысль о «сохранении беременности»: к настоящему времени в мире зарегистрированы только четыре токолитика. Они вполне охватывают все механизмы маточных сокращений: это бета-адреномиметики (наиболее употребим гексопреналин), ингибиторы окситоциновых рецепторов (атозибан), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин — самый употребляемый в мировом акушерстве препарат для снятия мышечного тонуса маточной мускулатуры) и ингибиторы циклооксигеназы, назначаемые с целью уменьшения выработки простагландинов (напроксен, не рекомендован с 15-й по 32-ю неделю беременности). Никаких других препаратов, которые лечили бы угрожающее невынашивание, в мире нет.

А как же быть с сотнями тысяч женщин, которым уже на другом сроке и в другое время назначали сульфат магния для снижения числа преждевременных родов? Не можем не сослаться на клинический эксперимент 15-летней давности, клиническую тактику, избранную в Казани доктором медицинских наук, профессором Ильдаром Фаридовичем Фаткуллиным. Этот выдающийся врач, руководя крупным родильным домом, в котором было единственное в городе отделение для преждевременных

² Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

³ Клинические рекомендации — Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде — 2021–2022–2023 (24.06.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

родов, стал обследовать всех поступающих с этим диагнозом. Диагноз ставили, увы, тоже по наличию болей внизу живота и в пояснице. Он ввел обязательное ультразвуковое исследование с определением тонуса матки и кровотока, обязательную цервикометрию для измерения длины шейки матки, кардиомониторное исследование, и за год из почти 900 женщин, поступавших с диагнозом «угроза преждевременных родов», отправил домой 880, из которых вернулись (и то не сразу) только 4. Если бы всех женщин госпитализировали, как было принято в тот период, то они получали бы (не удивляйтесь) все тот же сульфат магния, который тогда относился к токолитикам, и, может быть, спазмолитики, и всё.

Чем же объяснить необычайную популярность сульфата магния, этого не токолитика, но бывшего эталоном средства для лечения угрожающих преждевременных родов? Ничем. Отсутствием доказательной базы, раз. Дешевизной препара-

та, два. Психологическим эффектом: внутривенно капельно вводят — значит лечат, значит помогает. И вот в этом абсурде жили до последних лет, а некоторые пребывают в нем и сейчас.

В этой части, посвященной только беременности и ее осложнениям — мнимым и настоящим — я продемонстрировал тот ненужный оптимизм, ту слепую веру: «нас так учили, и мы так будем делать». Сейчас этому поставлен мощный заслон самими клиническими протоколами, Регистром лекарственных средств Российской Федерации, ежегодно вот уже пятый раз издаваемым руководством для врачей, которое называется «Лекарственное обеспечение клинических протоколов» [2]. Увы, не помогает.

Консерватизм врачей крепок. Это неплохо, ибо спасает наших пациентов от бурной агрессии и рекламы различных дистрибьюторов, но это же свидетельствует о замедленной перестройке нашей психологии, сознания и отношения к лекарственной терапии в целом.

Литература / References

1. Радзинский ВЕ. *Акушерская агрессия*, в. 2.0. М.: Изд-во журнала StatusPraesens; 2017.
Radzinskiy VE. *Obstetric aggression*, v. 2.0. Moscow: Publishing House of Status Praesens; 2017 (In Russ.). EDN: [LBPMMI](#)
2. Радзинский ВЕ, ред. *Лекарственное обеспечение клинических протоколов. Акушерство и гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
Radzinskiy VE. *Drug provision for clinical protocols. Obstetrics and gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (In Russ.). EDN: [CUMGYO](#)
3. Радзинский ВЕ, Князев СА, Костин ИН, Апресян СВ, Артымук НВ, Белокрыницкая ТЕ и др. *Предиктивное акушерство*. М.: ООО «Медиабюро Статус презенс»; 2021.
Radzinskiy VE, Knyazev SA, Kostin IN, Apresyan SV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. *Predictive*

obstetrics. Moscow: Media Bureau Status Praesens; 2021 (In Russ.). EDN: [PHHUEF](#)

4. Dante G, Vaccaro V, Facchinetti F. Use of progestagens during early pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(1):66–71. PMID: 24753930

5. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–76.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006>

6. Sovijit WN, Sovijit WE, Pu S, Usuda K, Inoue R, Watanabe G, et al. Ovarian progesterone suppresses depression and anxiety-like behaviors by increasing the *Lactobacillus* population of gut microbiota in ovariectomized mice. *Neurosci Res*. 2021;168:76–82.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2019.04.005>

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Author's contribution. The author confirms that he meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Радзинский Виктор Евсеевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

Viktor E. Radzinsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

УДК 615.035.3:615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>

Обзор | Review



Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.)

Д.А. Сычев¹, М.С. Черняева^{2,3,✉}, М.А. Рожкова⁴, А.Е. Воробьева¹

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 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Волгоградский пр-т, д. 168, Москва, 109472, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Черняева Марина Сергеевна doctor@cherniaeva.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста сопряжена с полиморбидностью, полипрагмазией и, как следствие, может привести к возникновению нежелательных реакций (НР). Внедрение в клиническую практику критериев Бирса – ключевых рекомендаций по оптимизации назначений лекарственных средств (ЛС) в гериатрической популяции – приобретает все большую актуальность в связи с увеличением во всем мире доли населения в возрасте 60 лет и старше.

ЦЕЛЬ. Обзор истории создания критериев Бирса, основных изменений в обновленной версии в 2023 г., а также опыта использования критериев Бирса в практическом здравоохранении по данным российской и зарубежной литературы.

ОБСУЖДЕНИЕ. Критерии оценки рациональности фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста, предложенные М. Бирсом в 1991 г., регулярно пересматриваются и обновляются группой экспертов Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society). С 2023 г. действует 7-я версия рекомендаций, предназначенных для поддержки принятия решений о лекарственной терапии у пациентов 65 лет и старше во всех амбулаторных, неотложных и стационарных условиях оказания медицинской помощи, за исключением хосписов и учреждений ухода. В обновленной версии критерии распределены на 5 категорий: 1) ЛС, применения которых следует избегать; 2) ЛС, применение которых потенциально

© Д.А. Сычев, М.С. Черняева, М.А. Рожкова, А.Е. Воробьева, 2024

нежелательно при определенных заболеваниях или синдромах; 3) ЛС, которые следует применять с осторожностью; 4) ЛС, применение которых потенциально нежелательно в связи с риском возникновения клинически значимых межлекарственных взаимодействий; 5) ЛС, применения которых следует избегать или снижать дозировку при нарушении функции почек. В отдельную группу обобщены ЛС с выраженным антихолинергическим действием. Критерии опираются на разработанную экспертами градацию качества доказательств и силы рекомендаций. Наиболее значимые изменения в обновленной версии критериев Бирса (2023 г.) по сравнению с предыдущей версией (2019 г.) коснулись рекомендаций в отношении ЛС групп антикоагулянтов и сульфонилмочевины. Результаты проведенного анализа показали, что критерии Бирса активно используются в практическом здравоохранении в Российской Федерации и за рубежом с целью снижения нежелательного воздействия потенциально не рекомендованных ЛС на пожилых пациентов за счет оптимизации выбора ЛС и схемы лечения, для обучения врачей и пациентов принципам рациональной фармакотерапии, а также для снижения стоимости фармакотерапии и оценки качества оказания медицинской помощи.

ВЫВОДЫ. Критерии Бирса являются эффективным инструментом для выявления потенциально не рекомендованных ЛС в уже назначенной лекарственной терапии и для подбора наиболее подходящего нового варианта. Применение критериев Бирса в практическом здравоохранении позволяет уменьшить количество НР, снизить частоту госпитализаций и уровень смертности у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: потенциально не рекомендованные лекарственные средства; критерии Бирса; пожилые пациенты; пациенты старческого возраста; нежелательные реакции; фармакотерапия пожилого пациента; полипрагмазия; полиморбидность; безопасность фармакотерапии; межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Воробьева А.Е. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):253–267. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Д.А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potentially Inappropriate Medications for Use in Older Adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society Guidelines)

Dmitry A. Sychev¹, Marina S. Cherniaeva^{2,3,✉}, Maria A. Rozhkova⁴, Anastasia E. Vorobyova¹

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

² Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs,
19/1A Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russian Federation

³ Hospital for War Veterans No. 2,
168 Volgogradsky Ave, Moscow 109472, Russian Federation

⁴ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
23 Marshal Novikov St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Marina S. Cherniaeva doctor@cherniaeva.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Pharmacotherapy in elderly and senile patients is associated with multimorbidity and polypharmacy and can lead to adverse drug reactions (ADRs). The growth of the world's population over 60 makes the practical application of the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, the key recommendations to optimise prescribing in the geriatric population, increasingly important.

AIM. This study aimed to review the history of the Beers criteria, the main changes in the updated 2023 version, and national and international publications on the practical experience of using the criteria in healthcare settings.

DISCUSSION. The criteria for assessing the rationality of pharmacotherapy in older patients were developed by Mark Beers in 1991. His recommendations have been regularly reviewed and updated by a panel of experts from the American Geriatrics Society (AGS); version 7 has been in effect since 2023. The criteria are designed to support pharmacotherapy decision making for adults 65 years old and older in all ambulatory, acute, and institutionalised settings of care, except hospice and end-of-life care settings. The criteria are organised into 5 categories: 1) medications that should be avoided in all older adults; 2) medications considered potentially inappropriate in patients with certain diseases or syndromes; 3) medications that should be used with caution; 4) medications that are potentially inappropriate due to the risk of clinically significant drug–drug interactions; 5) medications that should be avoided or require dosage reduction in patients with impaired renal function. Medicines with pronounced anticholinergic effects are categorised as a separate class. The criteria are based on expert grading of the quality of evidence and strength of recommendations. Compared with the previous version (2019), the updated AGS Beers Criteria® (2023) changed the most in terms of recommendations for anticoagulants and sulfonyleureas. According to the results of this review, the AGS Beers Criteria® are actively used in healthcare practice in Russia and abroad to reduce the undesirable effects of potentially inappropriate medication use in elderly patients by optimising the selection of medicines and treatment regimens; to train healthcare providers and patients in the principles of rational pharmacotherapy; to reduce the cost of pharmacotherapy; and to assess the quality of medical care.

CONCLUSIONS. The AGS Beers Criteria® are an effective tool for identifying potentially inappropriate medications in prescribed therapy and selecting appropriate alternatives. Their practical application in healthcare settings can reduce ADRs, hospital admissions, and mortality rates in elderly and senile patients.

Keywords: potentially inappropriate medications; PIMs; Beers criteria; older adults; elderly; senile; adverse drug reactions; ADRs; pharmacotherapy in older adults; polypharmacy; multimorbidity; safety of pharmacotherapy; drug–drug interactions

For citation: Sychev D.A., Cherniaeva M.S., Rozhkova M.A., Vorobyova A.E. Potentially inappropriate medications for use in older adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society guidelines). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):253–267. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Dmitry A. Sychev has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большинство людей в развитых странах могут дожить до 60 и более лет, но увеличение продолжительности жизни привело к такой проблеме, как стремительное старение населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу 2030 г. численность населения в возрасте 60 лет и старше вырастет на 34%, увеличившись с 1 млрд в 2019 г. до 1,4 млрд человек в 2030 г. К 2050 г. численность пожилых людей во всем мире увеличится более чем вдвое и составит 2,1 млрд человек. Кроме того, прогнозируется, что к 2050 г. численность населения старше 60 лет будет в два раза превышать численность детей в возрасте до 5 лет и превысит численность подростков и молодых людей в возрасте 15–24 лет¹.

В этой связи особую роль и значимость приобретает фармакотерапия лиц пожилого

и старческого возраста, в ходе которой необходимо учитывать ряд особенностей: изменение фармакокинетики (за счет снижения печеночного кровотока и массы печени, скорости клубочковой фильтрации и др.) и фармакодинамики (за счет изменения плотности и чувствительности рецепторов, пострецепторных нарушений и ухудшения регуляции гомеостатических механизмов) лекарственных средств (ЛС); полиморбидность и, как следствие, полипрагмазию, межлекарственные взаимодействия, наличие возраст-ассоциированных синдромов (когнитивные нарушения, ортостатическая гипотония, падения, недержание мочи, старческая астения) и др. Все это повышает риск развития нежелательных реакций (НР) и нередко может приводить к «фармакологическим каскадам», когда НР на фоне приема ЛС расценивается медицинским работником как симптом нового

¹ UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021–2030. Decade of Healthy Ageing; 2020. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_28&download=true

заболевания и ведет к необоснованному назначению новых ЛС².

Полипрагматизация и высокий риск развития НР являются основной проблемой в фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста, для ее решения в клинической практике разработано большое количество методов, применяемых как для назначения новой фармакотерапии, так и для оценки целесообразности предыдущих назначений. Наиболее распространенными в клинической практике являются: алгоритм «7 шагов» снижения риска полипрагматизации при фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста³, шкала GerontoNet для оценки риска развития НР у госпитализированных лиц 65 лет и старше [1], шкала Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) для оценки риска НР у пациентов 65 лет и старше [2], шкала антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Burden, ACB)⁴, модифицированный индекс рациональности применения ЛС (Medication Appropriateness Index, MAI) [3], алгоритм Наранжо для определения причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием НР [4], а также «ограничительные» перечни: STOPP/START-критерии (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) [5], шкала FORTA (Fit for The Aged) [6] и критерии Бирса [7].

Критерии Бирса — один из первых методов, разработанных для борьбы с полипрагматизацией и риском развития НР в гериатрической популяции. Они широко используются в клинической практике во всем мире и регулярно пересматриваются, последнее обновление вышло в свет в 2023 г. [7].

Цель работы — обзор истории создания критериев Бирса, основных изменений в обновленной версии в 2023 г., а также опыта использования критериев Бирса в практическом здравоохранении по данным российской и зарубежной литературы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

История разработки критериев Бирса

Критерии Бирса являются одним из методов для борьбы с полипрагматизацией и риском разви-

тия НР, они были предложены в 1991 г. доктором медицинских наук Марком Бирсом и его коллегами из Калифорнийского университета Лос-Анджелеса. Критерии были разработаны с целью выявления ЛС, потенциальный вред которых может превышать ожидаемую пользу, вследствие чего следует избегать их применения у лиц, проживающих в домах престарелых [8]. Критерии Бирса являются первым экспертным консенсусом в отношении использования потенциально не рекомендованных ЛС (ПНР ЛС) в гериатрической популяции. Обновление данных в 1997 г., проведенное под руководством доктора Бирса, расширило критерии, которые с этого времени применимы ко всем пожилым пациентам [9]. В очередной раз критерии были обновлены в 2003 г. [10], а в 2010 г. руководство взяло на себя Американское гериатрическое общество (American Geriatrics Society, AGS). В 2011 г. была создана междисциплинарная группа экспертов в области гериатрической медицины и фармакотерапии пожилых людей, состоящая из 11 человек, и в 2012 г. был выпущен первый обновленный под руководством AGS список ПНР ЛС для применения у пациентов в возрасте 65 лет и старше [11].

С момента создания критериев Бирса они обновлялись 7 раз [7–13] (последнее на настоящий момент обновление — 2023 г. [7]), из них 4 [7, 11–13] проведены под руководством специалистов AGS. Регулярные пересмотр и обновление списка ПНР ЛС для применения у пациентов пожилого возраста крайне необходимы в условиях современной медицины, так как позволяют учитывать новые данные о безопасности разрабатываемых и уже находящихся на фармацевтическом рынке ЛС, актуальные клинические рекомендации и схемы терапии.

Структура и принципы критериев Бирса (версия 2023 г.)

Основная целевая аудитория обновленных в 2023 г. критериев Бирса (2023 AGS Beers Criteria®) [7] — это практикующие врачи. Критерии предназначены для поддержки совместного принятия решений (вовлечение в принятие клинического решения пациента или лица, ухаживающего за ним) о фармакологической

² Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методическое руководство. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018.

³ Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group. Polypharmacy guidance. NHS Scotland; 2015. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4556.6560>

⁴ Anticholinergic cognitive burden scale. 2012 Update. Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research. Regenstrief Institute, Inc; 2012. <https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf>

терапии у пациентов 65 лет и старше во всех амбулаторных, неотложных и стационарных условиях оказания медицинской помощи, за исключением хосписов и учреждений ухода в конце жизни. Целью критериев Бирса является снижение воздействия ПНР ЛС и уменьшение риска развития НР у пожилых пациентов за счет оптимизации выбора ЛС.

Экспертная группа AGS распределила критерии по 5 категориям [7]:

1) ЛС, применение которых потенциально нежелательно у пациентов старшего возраста (*таблица 1* «Критерии Бирса (Рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2023 г.): лекарственные средства, применение которых потенциально нежелательно у пациентов в возрасте ≥65 лет», опубликована на сайте журнала⁵);

2) ЛС, применение которых потенциально нежелательно у пациентов старшего возраста при определенных заболеваниях и синдромах (*таблица 2* «Критерии Бирса (Рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2023 г.): лекарственные средства, потенциально не рекомендованные для применения у пациентов в возрасте ≥65 лет при определенных заболеваниях или синдромах, поскольку могут вызвать ухудшение их течения», опубликована на сайте журнала⁶);

3) ЛС, которые следует применять с осторожностью у пациентов старшего возраста (*таблица 3* «Критерии Бирса (Рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2023 г.): лекарственные средства, которые у пациентов в возрасте ≥65 лет следует применять с осторожностью», опубликована на сайте журнала⁷);

4) ЛС, применение которых потенциально нежелательно у пациентов старшего возраста в связи с возможным развитием клинически значимых межлекарственных взаимодействий (*таблица 4* «Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2023 г.): лекарственные средства, применение которых потенциально нежелательно у пациентов в возрасте ≥65 лет в связи с риском возникновения клинически значимых межлекарственных

взаимодействий, в результате которых возможно ухудшение течения заболеваний или синдромов», опубликована на сайте журнала⁸);

5) ЛС, дозировку которых у пациентов старшего возраста следует корректировать в зависимости от уровня функции почек (*таблица 5* «Критерии Бирса (Рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2023 г.): лекарственные средства, применения которых следует избегать или снижать дозировку при различных уровнях функции почек у пациентов в возрасте ≥65 лет», опубликована на сайте журнала⁹).

Критерии также содержат перечень ЛС с выраженным антихолинергическим действием (*таблица 6* «Лекарственные средства с выраженным антихолинергическим действием», опубликована на сайте журнала¹⁰). Экспертная группа AGS разработала классификацию для градации качества доказательств и силы рекомендаций (*таблица 7* «Критерии качества доказательств и силы рекомендаций», опубликована на сайте журнала¹¹) [7, 14, 15].

Отметим, что используемое в рекомендациях слово «избегать» (в отношении использования ЛС) важно интерпретировать как «следует избегать применения ЛС, за исключением определенных обстоятельств». К таким обстоятельствам относят (но не ограничиваются ими) случаи, когда более безопасная альтернатива не привела к желаемому терапевтическому результату. Более того, слово «избегать» не считается абсолютным противопоказанием, если это не указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Намерение экспертной комиссии AGS состоит в том, чтобы выбор ПНР ЛС был нечастым и осуществлялся посредством совместного принятия решений, включающего взвешивание потенциального риска и пользы применения ЛС для пациента. В ряде случаев выбор ПНР ЛС может быть оправданным, например назначение препарата из группы бензодиазепинов для лечения алкогольного абстинентного синдрома.

Большинство критериев содержит рекомендацию «избегать» применения ПНР ЛС, и только в *таблицу 3*¹² включены ЛС, которые следует «применять с осторожностью». Доказательства

⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl1>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl2>

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl3>

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl4>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl5>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl6>

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl7>

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl3>

в отношении рисков применения ЛС, включенных в эту таблицу, у пациентов старшего возраста ограничены и недостаточны, а степень нарушений, которые могут развиваться, не настолько серьезна по сравнению с альтернативными методами лечения, чтобы оправдать рекомендацию «избегать». В этой связи экспертная группа призывает врачей использовать такие ЛС с осторожностью, проводя активный мониторинг развития известных при их применении НР.

Критерии Бирса предназначены для пациентов в возрасте 65 лет и старше, если не указано иное. Экспертная группа признает, что нарушения, связанные с применением ЛС, обычно более тяжелые у лиц позднего пожилого возраста (≥ 85 лет, так называемые «пожилые-пожилые»), чем раннего пожилого возраста (65–74 года, «молодые-пожилые»), а также у полиморбидных пациентов и пациентов с синдромом старческой астении. Ряд критериев включает определенный возрастной порог, когда доказательства относятся конкретно к этой возрастной группе. Однако для большинства критериев доказательная база недостаточна, чтобы установить конкретный возрастной порог для применения критериев или установить порог для других факторов, которые могут увеличить риски, связанные с использованием ЛС (например, функциональный и когнитивный статусы, бремя полиморбидности и полипрагмазии).

Риск развития нарушений у пожилых пациентов возникает не только при применении отдельно взятого ЛС, но и в результате лекарственного взаимодействия при их совместном применении. Таким образом, оценка целесообразности назначений ЛС должна проводиться в контексте всей схемы лечения пациента и конечной цели терапии. Суть критериев Бирса – не просто заменить условно «худшее» ЛС на «лучшее». Во многих случаях предпочтительным может быть немедикаментозная терапия или даже отсутствие лечения вообще. При использовании критериев Бирса в клинической практике важно учитывать все эти факторы и руководствоваться здравым смыслом.

Принимать решение о выборе ЛС и схемы лечения необходимо совместно с пациентом или лицами, осуществляющими уход за ним, поскольку могут возникнуть ситуации, в которых начало или продолжение приема ЛС,

использование которого нежелательно в соответствии с критериями Бирса, в конкретном случае является рациональным, поскольку отвечает заявленным предпочтениям, материальным возможностям и конечным целям лечения пожилого пациента. Также следует отметить, что критерии Бирса не одинаково применимы ко всем странам, например в связи с национальными различиями в доступности ЛС.

В помощь практикующему врачу AGS выпустила мобильное приложение, основанное на обновленных в 2023 г. критериях Бирса. Доступ к нему можно получить на сайте [GeriatricsCareOnline.org](https://www.GeriatricsCareOnline.org). Как и в случае с предыдущими версиями критериев Бирса, AGS разработала набор образовательных материалов, размещенных в свободном доступе на сайте [HealthinAging.org](https://www.HealthinAging.org) Фонда AGS «Здоровье в старении».

Наиболее значимые изменения критериев Бирса (версия 2023 г.)

Критерии Бирса продолжают совершенствоваться, учитывая меняющуюся ситуацию с доступными ЛС и новыми данными в отношении риска и пользы ЛС для пожилых пациентов, полученными в клинических исследованиях. В обновленных в 2023 г. критериях Бирса [7] есть несколько заслуживающих внимания изменений по сравнению с предыдущей версией 2019 г. [13].

Для группы препаратов, назначения которых следует избегать (*табл. 1¹³*), расширено обоснование ограничения применения антихолинэргических ЛС, в том числе связанное с кумулятивной антихолинэргической нагрузкой. Эти данные также отражены в таблицах, объединяющих ЛС, потенциально нежелательные при некоторых заболеваниях и синдромах (*табл. 2¹⁴*) и ЛС, применение которых потенциально нежелательно в связи с возможным развитием клинически значимых межлекарственных взаимодействий (*табл. 4¹⁵*).

Пересмотрены рекомендации по использованию ацетилсалициловой кислоты (аспирина) для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: если ранее было указано, что у пожилых пациентов ее следует применять с осторожностью, то в актуальной версии рекомендаций это ЛС отнесено к группе препаратов, назначение которых потенциально нежелательно (*табл. 1¹⁶*). Рекомендовано избегать начала

¹³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl1>

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl2>

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl4>

¹⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl1>

приема ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Для пациентов, которые уже принимают ацетилсалициловую кислоту для первичной профилактики, экспертная группа AGS рекомендовала рассмотреть возможность ее отмены до появления новых данных по этому вопросу.

К прасургелу, который в версии 2019 г. уже было рекомендовано применять с осторожностью (*табл. 3¹⁷*), в обновленной версии критериев Бирса добавлен тикагрелор. Этот препарат также следует применять с осторожностью, особенно у пациентов 75 лет и старше, из-за риска развития большого кровотечения.

Пересмотрены критерии использования ривароксана: рекомендация применять его с осторожностью изменена на указание, что следует избегать назначения этого ЛС (*табл. 1¹⁸*) при длительном лечении неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) и венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Рекомендация скорректирована на основе результатов обсервационных исследований и метаанализов, свидетельствующих о том, что применение ривароксана у пожилых пациентов сопровождается более высоким риском больших кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений, чем использование других прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), особенно апиксана. Тем не менее экспертная группа AGS признает, что в некоторых клинических ситуациях ривароксан является предпочтительным выбором, например когда применение ПОАК 1 раз/сут необходимо для облегчения соблюдения режима лечения. При этом дабигатран этексилат по-прежнему рекомендовано применять с осторожностью для длительного лечения неклапанной ФП и ВТЭ (*табл. 3¹⁹*) в связи с наличием данных, свидетельствующих о повышенном риске больших кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с таким альтернативным ЛС, как апиксан.

Тем не менее все ПОАК рассматриваются как ЛС, которые имеют меньший риск развития внутричерепного кровоизлияния, чем варфарин. Варфарин в версии 2023 г. был добавлен в *таблицу 1²⁰* как ЛС, применения которого следует избегать в качестве первой линии выбора в терапии ВТЭ или неклапанной ФП, за исключением случаев, когда альтернативные препараты (например, ПОАК) противопоказаны или существуют

препятствия для их использования. Различие между использованием варфарина в качестве препарата первой линии и продолжением терапии варфарином у пациентов, которые уже длительно его применяют (особенно тех, у кого показатель международного нормализованного отношения хорошо контролируется) отражает различный уровень доказательств в отношении этих ситуаций, а также результат совместного принятия решений.

Еще одно изменение в обновленной версии критериев Бирса 2023 г. по сравнению с версией 2019 г. касается начала и продолжения приема эстрогенов у пожилых женщин в постменопаузе. Рекомендуется избегать назначения пероральных и трансдермальных эстрогенов, а также рассмотреть возможность отмены ЛС пожилым женщинам, уже принимающим системные эстрогены. Тогда как местное вагинальное применение эстрогенов остается предпочтительным при таких основных показаниях, как симптоматическая вагинальная атрофия или профилактика инфекций мочевыводящих путей.

Рекомендации в отношении ЛС из группы сульфонилмочевины были расширены, и теперь рекомендация «следует избегать назначения» относится ко всем ЛС группы сульфонилмочевины, используемым в качестве монотерапии первой или второй линии выбора, а также в качестве дополнительной терапии, учитывая связь их приема с более высоким риском сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин и гипогликемии, чем для альтернативных гипогликемических ЛС. Если все же необходимо использовать препараты сульфонилмочевины, то предпочтительным является препарат короткого действия в связи с тем, что при использовании ЛС длительного действия (например, глипепирид или глибенкламид) предполагается более высокий риск длительной гипогликемии.

Добавлен новый критерий, согласно которому ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (sodium/glucose cotransporter 2, SGLT2) следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития НР в виде урогенитальной инфекции и эугликемического диабетического кетоацидоза, рекомендуется также проводить мониторинг в отношении развития данных НР на начальных этапах лечения. Отметим, что экспертная группа AGS признает

¹⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl3>

¹⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl1>

¹⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl3>

²⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl1>

ценность ингибиторов SGLT2 для гипогликемической терапии, но подчеркивает, что пациентам, получающим такие ЛС, необходимо проводить активный мониторинг на предмет развития НР.

Критерии, касающиеся ПНР ЛС для применения у пациентов пожилого возраста при определенных заболеваниях или синдромах (*табл. 2²¹*), изменились незначительно. Комбинация декстрометорфан+хинидин (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации) была добавлена в перечень ЛС, назначения которых следует избегать у пациентов с сердечной недостаточностью. Уровень доказательности рекомендации избегать применения антидепрессантов у пожилых пациентов с историей падений или переломов в анамнезе был понижен до «умеренного». Внесены изменения и уточнения в обоснование влияния ЛС на развитие делирия, деменции и болезни Паркинсона. В перечень ЛС, способных усугублять делирий, добавлены опиоиды. В обновленных критериях Бирса подчеркнута необходимость избегать приема нейролептиков и других ЛС для лечения поведенческих расстройств при деменции или делирии. Использование поведенческой психотерапии и поиск модифицируемых факторов риска развития деменции и делирия остается предпочтительной стратегией ведения пациентов при данных состояниях, и применение поведенческой психотерапии должно быть четко отражено в медицинской документации.

В таблицу, объединяющую ЛС, применение которых может сопровождаться клинически важными межлекарственными взаимодействиями (*табл. 4²²*), внесены изменения в отношении одновременного использования нескольких ЛС с антихолинергической активностью, одновременного применения ≥ 3 ЛС, влияющих на центральную нервную систему из конкретных фармакологических групп (которые теперь включают миорелаксанты). В перечень ЛС, которые могут взаимодействовать с варфарином с клинически значимыми последствиями, добавлены селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Из перечня ЛС, использования которых следует избегать или снижать их дозировку при нарушении функции почек (*табл. 5²³*), был

исключен аликсaban, поскольку имеются доказательства его безопасности при применении у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Дозировка ривароксана при сниженной функции почек дифференцирована в зависимости от клиренса креатинина и показаний к применению. Добавлена рекомендация избегать использования баклофена при расчетной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин из-за повышенного риска энцефалопатии у пожилых пациентов. Наконец, рекомендация по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов пациентами с клиренсом креатинина < 30 мл/мин была перенесена из *таблицы 2²⁴* в *таблицу 5²⁵* для обеспечения единообразия представления информации.

Критерии Бирса в практическом здравоохранении

Критерии Бирса широко применяются в мировой практике для определения распространенности использования ПНР ЛС. В систематическом обзоре и метаанализе F. Tian и соавт. [16] оценили общую распространенность использования ПНР ЛС среди пожилых пациентов в возрасте ≥ 65 лет в амбулаторных условиях. Были проанализированы результаты 94 исследований с примерно 371,2 млн участников старшего возраста из 17 стран мира. Из них в 63 исследованиях для определения ПНР ЛС использовали критерии Бирса, 26 исследований основаны на STOPP/START-критериях, 13 исследований — на собственных критериях, разработанных в конкретной стране, и в 13 работах исследования были проведены по другим критериям. Совокупное использование ПНР ЛС составило 36,7%, причем распространенность была наибольшей в странах с низким уровнем дохода — 56,3%. За последние 20 лет глобальная распространенность использования ПНР ЛС изменилась во всем мире, демонстрируя тенденцию к увеличению, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Совокупная распространенность использования ПНР ЛС была выше среди пациентов с полипрагмазией (45,9%; 95% доверительный интервал (ДИ): 40,5–51,5%) и в возрасте ≥ 80 лет (41,9%; 95% ДИ: 33,3–50,9%). Из всех критериев, используемых для определения ПНР

²¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl2>

²² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl4>

²³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl5>

²⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl2>

²⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl5>

ЛС, критерии Бирса были наиболее чувствительными (46,0%; 95% ДИ: 38,1–54,0%). При этом чувствительность метода (и, соответственно, выявленная распространенность использования ПНР ЛС) возростала при использовании более новой версии критериев Бирса, что, по мнению авторов исследования, обусловлено главным образом добавлением новых ЛС в обновленные версии критериев Бирса. Некоторые собственные критерии, разработанные на основе популяций в конкретных странах, не продемонстрировали преимуществ по сравнению с критериями Бирса и STOPP/START-критериями [16]. В этой связи использование последней версии критериев Бирса для выявления или предотвращения назначения ПНР ЛС может быть уместно и продуктивно в любой стране.

Критерии Бирса могут быть использованы в качестве инструмента для выявления ПНР ЛС у пациентов с синдромом старческой астении (ССА). Так, W. Ma и соавт. [17] в систематическом обзоре и метаанализе изучали взаимосвязь между использованием ПНР ЛС и ССА. Систематический обзор объединил результаты 24 исследований, 14 из которых были включены в метаанализ. В метаанализ вошли данные 82 932 пожилых пациентов, 57,3% из них — женщины. В качестве инструмента для выявления ПНР ЛС критерии Бирса использовались чаще, чем другие инструменты, — в 9 из 24 исследований. Оценка по критериям, разработанным для пожилых людей в Китае, была проведена в 6 исследованиях, STOPP-критерии (японская версия) использовались в 2 исследованиях, список Лароша — в 2 исследованиях, шкала STOPP-Frail — в 2 исследованиях, критерии, установленные в Бразильском консенсусе по ПНР ЛС для пожилых людей, — в остальных 3 исследованиях. Показано, что распространенность применения ПНР ЛС составила 9,2–9,6%, а в группе пациентов с ССА — 84,7%. Распространенность ССА составила 9,1–59,1%, а в группе ПНР ЛС — 86,1%. ССА связана с повышенным риском использования ПНР ЛС, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и полипрагматии, а более тяжелый статус ССА может влиять на количество используемых ПНР ЛС. Выявлена сильная связь использования ≥ 2 ПНР ЛС, а также ПНР ЛС для лечения заболеваний центральной нервной системы и антихолинергических ЛС с развитием ССА. Результаты метаанализа продемонстрировали, что связь между ССА и ПНР ЛС является двунаправленной, это наиболее важный вывод в данном исследовании, который

дает дополнительную информацию для повышения безопасности применения ЛС у пожилых пациентов.

Критерии Бирса могут быть использованы как инструмент фармакологического вмешательства (с целью выявления и коррекции назначений ПНР ЛС), а также для оценки его эффективности. Фармакологическое вмешательство — это сочетание современной фармакологии и клинической медицины с целью оптимизации лекарственной терапии в виде достижения фармакотерапевтического эффекта с сохранением безопасности и экономической эффективности [18]. S. Zhou с соавт. [19] провели систематический обзор и метаанализ 14 высококачественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 65 971 пациента. Результаты показали, что фармакологические вмешательства могут значительно снизить частоту использования ПНР ЛС у пожилых пациентов (отношение шансов (ОШ) 0,51, 95% ДИ: 0,42–0,62; уровень значимости $p < 0,001$) и количество ПНР ЛС на 1 человека (разница средних значений (mean difference, MD) –0,41, 95% ДИ: от –0,51 до –0,31; $p < 0,001$). Применение компьютерной поддержки принятия клинических решений и использование таких инструментов, как критерии Бирса и STOPP-критерии, при фармакологических вмешательствах могут значительно снизить частоту назначения ПНР ЛС. Что касается вторичных исходов, результаты метаанализа показали, что фармакологические вмешательства могут снизить количество используемых ЛС на человека (MD –0,94, 95% ДИ: от –1,51 до –0,36; $p = 0,001$) и частоту 30-дневной повторной госпитализации (ОШ 0,58, 95% ДИ: 0,36–0,92; $p = 0,02$). Однако фармакологические вмешательства не продемонстрировали существенного улучшения показателей смертности от всех причин и количества падений пациентов.

Перспективным направлением для оптимизации фармакотерапии пожилых пациентов является телемедицина, где также активно могут быть использованы критерии Бирса в качестве инструмента выявления ПНР ЛС и коррекции лекарственной терапии. Канадские ученые J. Но и соавт. [20] представили результаты использования виртуальной междисциплинарной программы для гериатрических специалистов по оптимизации ЛС (medication optimisation virtual interdisciplinary geriatric specialist programme, MOVING) с опытом гериатрической клинической фармакологии, фармации и психиатрии. Такая модель медицинской помощи

позволяет обеспечить быстрый охват региона, в котором недостаточное количество специалистов-гериатров [21, 22].

Для оптимизации лекарственной терапии члены клинической группы MOVING использовали критерии Бирса, STOPP/START-критерии, а также комплексную оценку назначения ЛС с учетом всех аспектов и обстоятельств жизни пациента. В исследовании приняли участие 40 пациентов (средний возраст 80,6 года, стандартное отклонение (standard deviation, SD) 8,8 года). Авторы не обнаружили статистически значимых изменений в среднем значении общего количества назначений на одного пациента до (12,02, SD 5,83) и после (11,58, SD 5,28) консультации специалистов MOVING, средняя разница составила $-0,45$ (95% ДИ: от $-0,94$ до $-0,04$; $p=0,07$). Возможно, количество ЛС осталось неизменным, поскольку было предложено альтернативное ЛС, применение которого имело меньше негативных последствий для пациента. Тем не менее авторы обнаружили статистически значимое снижение количества назначений по мере необходимости (средняя разница $-0,30$; 95% ДИ: от $-0,45$ до $-0,15$; $p<0,001$) и снижение количества назначений ПНР ЛС согласно критериям Бирса (средняя разница $-1,25$; 95% ДИ: от $-2,00$ до $-0,001$; $p=0,002$) и STOPP-критериям (средняя разница $-1,65$; 95% ДИ: от $-2,33$ до $-0,97$; $p<0,001$). Затраты на консультацию MOVING составили 545,80–629,80 доллара США на человека (среднее время ожидания вмешательства составило 5 (1–6) рабочих дней), тогда как расходы на традиционные очные консультации и использование аналогичных специализированных клинических услуг составили 904,89 и 1270,69 доллара США на человека соответственно (время ожидания вмешательства – не менее 16 недель). Таким образом показано, что модель оказания медицинской помощи MOVING была связана со статистически значимым снижением количества назначений ПНР ЛС для людей старшего возраста.

Использование критериев Бирса в качестве инструмента для выявления ПНР ЛС представляет интерес и с фармакоэкономической точки зрения. Развитие НР, связанных с использованием ПНР ЛС, может увеличить частоту первичной и повторной госпитализаций, продолжительность пребывания в стационаре, количество посещений отделения неотложной помощи, амбулаторные приемы и количество медицинских процедур [23, 24]. Следовательно, происходит увеличение затрат на здравоохранение,

особенно затрат для системы здравоохранения пожилых пациентов [23–25].

Так, G. Schiavo и соавт. [26] провели систематический обзор с целью определить затраты на лечение НР, связанных с использованием ПНР ЛС. Всего в обзор были включены результаты 20 исследований (236 888 744 человека старшего возраста). Затраты на лечение НР, ассоциированных с использованием ПНР ЛС, в основном были связаны с использованием медицинских услуг: госпитализация (количество исследований $n=7$), расходы на здравоохранение ($n=7$) и посещения отделений неотложной помощи ($n=3$). Среди 8 исследований, в которых сообщалось о значении p , в 7 выявлены более высокие затраты на медицинские услуги при использовании ПНР ЛС, чем при отсутствии назначений ПНР ЛС. Несмотря на то что полученные результаты не зависели от инструментов для скрининга ПНР ЛС, в данном обзоре в большинстве исследований в качестве инструмента выявления ПНР ЛС оценка проводилась с использованием критериев Бирса ($n=11$), что свидетельствует о более активном их применении в клинических исследованиях. В 3 исследованиях сообщалось о предикторах затрат, таких как наибольшее количество используемых ПНР ЛС, возраст старше 75 лет, мужской пол, общее состояние здоровья пациентов, принимающих бензодиазепины, а также лекарственное взаимодействие ЛС у пациентов с диагнозом деменции. Результаты данной работы следует интерпретировать с осторожностью, учитывая то, что все исследования имели по крайней мере одно методологическое ограничение.

Критерии Бирса в сравнении с другими инструментами для выявления ПНР ЛС позволяют более детально проанализировать целесообразность назначения и выбора дозы для пожилых пациентов ЛС с преимущественно почечным путем элиминации. Так, в многоцентровом перекрестном исследовании F. Aucella и соавт. [27] использование критериев Бирса в качестве инструмента для выявления ПНР ЛС позволило выбрать 24 критерия для оценки назначений таких ЛС при хронической болезни почек (ХБП), тогда как среди STOPP/START-критериев авторы выявили всего 6 STOPP-критериев, касающихся потенциально нефротоксичных ЛС, при этом ни один из START-критериев не был непосредственно связан с ХБП.

Целью данного исследования было оценить распространенность занижения данных о наличии ХБП и использования ПНР ЛС у пожилых

пациентов, выписанных из отделений неотложной гериатрической и нефрологической помощи по всей Италии. В исследование были включены 2057 пациентов, средний возраст — 83 года (77–89 лет), из них 987 женщин (48,0%). 1497 (72,8%) пациентов были госпитализированы в гериатрические отделения, 560 (27,2%) — в нефрологические. Медианное количество ЛС, назначаемых при выписке, — 7 (5–9). Занижение данных о ХБП наблюдалось у 50,8% пациентов, показатели были более высокими в гериатрических отделениях по сравнению с нефрологическими отделениями (71,1 vs 10,2%, $p < 0,001$). 18,5% участников исследования были выписаны с назначением по крайней мере одного ЛС, не подходящего при ХБП. Показано, что наличие в назначениях после выписки хотя бы одного ЛС, противопоказанного при ХБП, было ассоциировано со следующими факторами: общее количество ЛС (отношение превалентности (prevalence ratio, PR) 1,09; 95% ДИ: 1,14–1,19); наличие ФП (PR 1,35; 95% ДИ: 1,01–1,81); сахарный диабет 2 типа (PR 1,61; 95% ДИ: 1,21–2,13); госпитализация в нефрологическое отделение (PR 1,62; 95% ДИ: 1,14–2,31), ХБП стадии 3Б (PR 2,35; 95% ДИ: 1,34–4,13) и ХБП стадий 4–5 (PR 14,01; 95% ДИ: 7,36–26,72). Таким образом, занижение данных о ХБП и ненадлежащее использование ЛС были обычным явлением у пожилых пациентов, выписанных из стационара. Относительно большое количество ПНР ЛС, используемых как в нефрологических, так и в гериатрических отделениях, подчеркивает необходимость улучшения надлежащего назначения ЛС во время пребывания пациента в стационаре и снижения риска развития НР в этой высоко уязвимой группе населения.

Использование критериев Бирса также позволяет выявлять клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Но эти критерии не позволяют в полной мере оценить истинную распространенность межлекарственных взаимодействий, поскольку включают лишь ограниченное количество данных (преимущественно общих, на уровне класса ЛС). Как на этапе клинических исследований, так и в клинической практике используется информация баз данных о межлекарственных взаимодействиях, таких как Micromedex®, Lexi-Interact®, British National Formulary, Stockley's Drug Interactions²⁶ и др.,

которые содержат научно обоснованные рекомендации по интерпретации любых возможных взаимодействий ЛС. Однако рекомендации в разных базах данных могут различаться (например, для одного и того же препарата может быть предложено мониторировать развитие НР или избежать его назначения).

J. Hughes и соавт. [28] провели систематический обзор 33 исследований с участием пожилых пациентов в возрасте ≥ 65 лет (данные из учреждений первичной медико-санитарной помощи и амбулаторных учреждений) с участием 17 011 291 пациента из 17 стран мира, чтобы оценить распространенность и выявить наиболее часто встречающиеся межлекарственные взаимодействия. В 31 исследовании сообщалось о распространенности межлекарственных взаимодействий, которая варьировала от 0,8 до 90,6%. Общая распространенность межлекарственных взаимодействий составила 28,8% (95% ДИ: 19,3–40,7) со значительной гетерогенностью ($p < 0,10$; статистическая гетерогенность $I^2 = 100\%$; гетерогенность результатов исследования $\tau^2 = 2,13$), что может быть связано с различными методами идентификации межлекарственных взаимодействий. Данные 26 исследований были использованы для формального качественного синтеза данных, а результаты 7 исследований — для метаанализа.

По данным метаанализа 3 исследований ($n = 1122$) с использованием базы Micromedex® совокупная распространенность межлекарственных взаимодействий составила 57,8% (95% ДИ: 52,2–63,2; $I^2 = 69,6\%$, $p < 0,01$). В метаанализе результатов 2 исследований ($n = 809$ 113) с использованием базы Lexi-Interact® совокупная распространенность межлекарственных взаимодействий составила 30,3% (95% ДИ: 30,2–30,4; $I^2 = 6,8\%$). В метаанализе данных 2 исследований ($n = 947$) с использованием критериев Бирса совокупная распространенность межлекарственных взаимодействий составила 16,6% (95% ДИ: 5,6–40,2; $I^2 = 97,5\%$, $p < 0,01$). Одной из причин высокой распространенности потенциально клинически значимых межлекарственных взаимодействий, о которых сообщалось во многих исследованиях, включенных в данный систематический обзор, может быть недостаточная осведомленность лиц, назначающих

²⁶ IBM Micromedex®. Drug interaction checking. <https://www.micromedexsolutions.com>

Lexicomp® online. https://www.fk.mk/wp-content/uploads/2018/03/LEXI-COMP-user-guide_August-2014.pdf

British National Formulary. <http://www.medicinescomplete.com>

Preston CL. Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. London: Pharmaceutical Press; 2019.

ЛС, о возможности развития таких межлекарственных взаимодействий.

В работах российских исследователей критерии Бирса используются в основном для выявления ПНР ЛС и представлены в анализе лекарственной терапии у различных групп пациентов [29–33], а также в отделениях терапевтического [34–38], хирургического [36, 39] и психиатрического [40–43] профилей. Критерии Бирса могут быть использованы как единственный инструмент для выявления ПНР ЛС [29, 32, 34, 36, 37, 42], а также в сочетании с другими инструментами [30, 31, 33, 35, 38–41, 43]. По данным исследований [29–43] ПНР ЛС назначались 27–76% пациентов, в том числе в 13,0–41,7% случаев были использованы ПНР ЛС, применения которых следует избегать. В отделениях терапевтического профиля частота таких назначений была выше по сравнению с отделениями других профилей. ЛС, потенциально не рекомендованные при определенных заболеваниях или синдромах, применение которых может вызвать ухудшение состояния, были назначены 5,7–50,0% пациентов. Для пациентов психиатрического профиля характерно более частое использование ПНР ЛС, которые в соответствии с рекомендациями критериев Бирса следует применять с осторожностью (5,3–90,0% случаев), и ЛС, при применении которых могут возникнуть потенциально клинически значимые межлекарственные взаимодействия (1,9–18,0% случаев). Только в исследованиях с участием пациентов психиатрического профиля представлены данные по ЛС, применения которых следует избегать или снижать дозировку при нарушении функции почек (использовались у 0,8% пациентов) [43] и по ЛС с выраженным антихолинергическим действием (у 23,08–56,80% пациентов) [40–43].

Оценка назначений с использованием критериев Бирса была проведена при разборе клинического случая лекарственно-индуцированного падения [44, 45]. Показан вклад антигипертензивных ЛС – выявлено назначение ЛС, которого следует избегать или снижать дозировку при нарушенной функции почек [45], и бензодиазепиновых транквилизаторов – следует избегать применения бензодиазепинов короткого и среднего действия у пациентов пожилого возраста из-за повышенной чувствительности к ним, снижения скорости метаболизма, возрастания риска когнитивных нарушений, бреда, падений, переломов [44].

Критерии Бирса используют также для исследования возможности рационального при-

менения конкретных ЛС у пожилых пациентов, например антигистаминных препаратов [46].

Таким образом, критерии Бирса активно используются в практическом здравоохранении как в российской практике, так и за рубежом для оптимизации выбора ЛС и схемы лекарственной терапии с целью снижения негативного воздействия ПНР ЛС на состояние пожилых пациентов, а также для обучения врачей и пациентов принципам рациональной фармакотерапии, для снижения стоимости фармакотерапии и оценки качества оказания медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста имеет ряд особенностей, отличающих ее от лекарственной терапии лиц среднего и молодого возраста. Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, полиморбидность и полипрагмазия повышают риск развития НР и лекарственно-индуцированных заболеваний. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности использования критериев Бирса, содержащих четкие, доказательно обоснованные и регулярно обновляемые рекомендации для оптимизации фармакотерапии у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Используя приведенную в рекомендациях информацию о ЛС, потенциальные риски применения которых превышают потенциальную пользу для пациента, в том числе в связи с риском возникновения клинически значимых межлекарственных взаимодействий, практикующие врачи могут оценить рациональность уже назначенной лекарственной терапии и подобрать наиболее подходящий вариант новой. Оптимизация назначений фармакотерапии с использованием критериев Бирса будет способствовать снижению количества случаев развития НР, частоты госпитализаций и смертности у лиц пожилого и старческого возраста.

Представляется интересным проанализировать результаты исследований, проведенных в Российской Федерации, в которых была применена оценка назначений ЛС на основе критериев Бирса. Это позволило бы выявить специфику применения ПНР ЛС, находящихся в обращении на российском фармацевтическом рынке.

Удобным инструментом для врача-гериатра могла бы стать электронная система поддержки принятия врачебных решений с интегрированными критериями Бирса,

адаптированная для работы в Российской Федерации. Однако следует подчеркнуть, что критерии Бирса являются лишь одним

из средств, используемых клиницистами, и не могут полностью заменить профессиональное клиническое мышление.

Литература / References

- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom Winih P, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1142–8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.153>
- Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, Wright J, Onder G, Petrovic M, et al. Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) model. *PLoS One*. 2014;9(10):e111254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111254>
- Rumore MM, Vaidean G. Development of a risk assessment tool for falls prevention in hospital inpatients based on the medication appropriateness index (MAI) and modified Beer's criteria. *Innov Pharm*. 2012;3(1):73. <https://doi.org/10.24926/iip.v3i1.256>
- Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. PMID: 31689026
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkiner M, Beuscart JB, Onder J, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625–32. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
- Pazan F, Weiss C, Wehling M, FORTA Expert Panel Members. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) list version 2: consensus validation of a clinical tool for improved pharmacotherapy in older adults. *Drugs Aging*. 2023;40(5):417–26. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01024-6>
- 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.183724>
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825–32. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090107019>
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440350031003>
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a U.S. consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2716–24. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716>
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616–31. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>
- American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
- Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P, Clinical guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):194–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00010>
- Tian F, Chen Z, Zeng Y, Feng Q, Chen X. Prevalence of use of potentially inappropriate medications among older adults worldwide: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2326910. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.26910>
- Ma W, Wang H, Wen Z, Liu L, Zhang X. Potentially inappropriate medication and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;114:105087. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105087>
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57–65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
- Zhou S, Li R, Zhang X, Zong Y, Lei L, Tao Z, et al. The effects of pharmaceutical interventions on potentially inappropriate medications in older patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1154048. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1154048>
- Ho JM, To E, Sammy R, Stoian M, Tung JM, Bodkin RJ, et al. Outcomes of a medication optimization virtual interdisciplinary geriatric specialist (MOVING) program: a feasibility study. *Drugs Real World Outcomes*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00403-0>
- Borrie M, Cooper T, Basu M, Kay K, Prorok J, Seitz D. Ontario geriatric specialist physician resources 2018. *Can Geriatr J*. 2020;23(3):245–53. <https://doi.org/10.5770/cgj.23.448>
- Tung J, Cox L, Benjamin S, An H, Ho JM-W. GeriMedRisk: preliminary data from a new technology-based geriatric clinical pharmacology consult service. *Can Geriatrics J*. 2018;21(1):1–46.
- Hyttinen V, Jyrkka J, Valtonen H. A systematic review of the impact of potentially inappropriate medication on health care utilization and costs among older adults. *Med Care*. 2016;54(10):950–64. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000587>
- Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, et al. Associations between potentially inappropriate medications and adverse health outcomes in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2019;53(10):1005–19. <https://doi.org/10.1177/1060028019853069>
- Malakouti SK, Javan-Noughabi J, Yousefzadeh N, Rezapour A, Mortazavi SS, Jahangiri R, Moghri J. A systematic review of potentially inappropriate medications use and related costs among the elderly. *Value Heal Reg Issues*. 2021;25:172–9. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.05.003>
- Schiavo G, Forgerini M, Luchetta RC, Silva GO, Mastroianni PDC. Cost of adverse drug events related to potentially inappropriate medication use: a systematic review. *J Am Pharm Assoc*. 2022;62(5):1463–76. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.04.008>
- Aucella F, Corsonello A, Soraci L, Fabbietti P, Prencipe MA, Gatta G, et al. A focus on CKD reporting and inappropriate prescribing among older patients discharged from geriatric

- and nephrology units throughout Italy: a nationwide multi-center retrospective cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2022;13:996042. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996042>
28. Hughes JE, Waldron C, Bennett KE, Cahir C. Prevalence of drug-drug interactions in older community-dwelling individuals: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging.* 2023;40(2):117–34. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-01001-5>
29. Зурдинова АА, Шараева АТ, Сатыбалдиева АТ. Фармакоэпидемиологический анализ применения лекарственных средств при лечении пациентов пожилого возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2018;18(6):133–6. Zurdinova AA, Sharaeva AT, Satybaldieva AT. Pharmacoepidemiological analysis of the use of drugs in the treatment of elderly patients. *Vestnik KRSU.* 2018;18(6):133–6 (In Russ.). EDN: [UYTZQK](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-2-16-22)
30. Панова ЕА, Серов ВА, Шутов АМ, Бакумцева НН, Кузовенкова МЮ. Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019;(2):16–22. Panova EA, Serov VA, Shutov AM, Bakumtseva NN, Kuzovenkova MU. Polypharmacy in elderly outpatients. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2019;(2):16–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-2-16-22>
31. Батищева ГА, Черенкова ОВ, Елизарова ИО, Некрасова НВ. Аудит лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет в многопрофильном стационаре. *Актуальные научные исследования в современном мире.* 2021;(11-2):73–81. Batishcheva GA, Cherenkova OV, Elizarova IO, Nekrasova NV. Audit of pharmaceutical appointments in patients over 65 years in a multidisciplinary stationary. *Current Scientific Research in the Modern World.* 2021;(11-2):73–81 (In Russ.). EDN: [KFAXZT](https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.2.012)
32. Мусапирова АБ, Тулеутеева РЕ, Махатова АР, Смаилова ЖК, Укенов АЖ, Укенова ДБ. Оценка риска нежелательных лекарственных реакций у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Наука и здравоохранение.* 2021;23(2):118–26. Musapirova AB, Tuleutaeva RE, Makhatova AR, Smailova ZK, Ukenov AZ, Ukenova DB. Assessment of the risk of adverse drug reactions in elderly patients with cardiovascular disease. *Science and Healthcare.* 2021;23(2):118–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.2.012>
33. Изможерова НВ, Попов АА, Курындина АА, Гаврилова ЕИ, Шамбатов МА, Бахтин ВМ. Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(1):20–6. Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA, Gavrilova EI, Shambatov MA, Bakhtin VM. Polymorbidity and polypragmasia in high and very high cardiovascular risk patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(1):20–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-09>
34. Сычев ДА, Данилина КС, Головина ОВ. Частота назначения потенциально не рекомендованных препаратов (по критериям Бирса) пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях многопрофильного стационара. *Терапевтический архив.* 2015;87(1):27–30. Sychev DA, Danilina KS, Golovina OV. The frequency of potentially inappropriate medication use according to the Beers' criteria in elderly people at the therapy departments of a multidisciplinary hospital. *Therapeutic Archive.* 2015;87(1):27–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201587127-30>
35. Малыхин ФТ, Батурин ВА. Оценка назначения потенциально не рекомендуемых лекарственных препаратов пульмонологическим пациентам пожилого и старческого возраста. *Медицина.* 2017;5(1):19–24. Malykhin FT, Baturin VA. Assignment of potentially inappropriate medications in elderly and senile pulmonary patients—an assessment. *Medicine.* 2017;5(1):19–24 (In Russ.). EDN: [YISDUV](https://doi.org/10.17513/spno.30449)
36. Мусина АЗ, Жамалиева ЛМ, Смагулова ГА, Достанова ЖА, Танмаганбетова АЮ, Николаенко НВ. Применение потенциально не рекомендованных препаратов в пожилом возрасте в стационарах западного Казахстана: поперечное исследование. *Западно-Казахстанский медицинский журнал.* 2020;(1):41–50. Musina AZ, Zhamalieva LM, Smagulova GA, Dostanova Zha, Tanmaganbetova AY, Nikolaenko NV. Use of potentially inappropriate medication among elderly patients in the hospitals of Western Kazakhstan: a cross-sectional study. *West Kazakhstan Medical Journal.* 2020;(1):41–50 (In Russ.). EDN: [DQJYDE](https://doi.org/10.33619/2414-2948/55/15)
37. Сатыбалдиева АТ, Шараева АТ. Фармакоэпидемиологический анализ применения лекарственных препаратов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью на стационарном уровне. *Бюллетень науки и практики.* 2020;6(6):108–14. Satybaldieva AT, Sharaeva AT. Pharmacoepidemiological analysis of the use of drugs in elderly patients with hypertension at a stationary level. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;6(6):108–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/55/15>
38. Изможерова НВ, Попов АА, Курындина АА, Гаврилова ЕИ, Шамбатов МА, Бахтин ВМ. Анализ фармакотерапии пожилых пациентов с артериальной гипертензией. *Лекарственный вестник.* 2022;23(4):24–34. Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA, Gavrilova EI, Shambatov MA, Bakhtin VM. Analysis of pharmacotherapy in elderly patients with arterial hypertension. *Medicinal Bulletin.* 2022;23(4):24–34 (In Russ.). EDN: [DCNBXX](https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-11-1042-1049)
39. Краснова НМ, Сычев ДА, Венгеровский АИ, Александрова ТН. Современные методы оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара. *Клиническая медицина.* 2017;95(11):1042–9. Krasnova NM, Sychev DA, Vengerovsky AI, Alexandrova TN. Current methods of optimization of pharmacotherapy in elderly patients in multidisciplinary hospital. *Clinical Medicine.* 2017;95(11):1042–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-11-1042-1049>
40. Кирилочев ОО, Умерова АР. Контроль рациональности фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара с синдромом старческой астении. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(6):184. Kirilochev OO, Umerova AR. Control of justification for pharmacotherapy in psychiatric hospital patients with frailty syndrome. *Modern Problems of Science and Education.* 2020;(6):184 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30449>
41. Кирилочев ОО, Умерова АР. Анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(5):122. Kirilochev OO, Umerova AR. An analysis of the anticholinergic burden in elderly patients with psychiatric disorders. *Modern Problems of Science and Education.* 2020;(5):122 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.30192>
42. Кирилочев ОО. Оценка фармакотерапии у пожилых пациентов психиатрического профиля с учетом критериев Бирса. *Успехи геронтологии.* 2020;33(2):325–30. Kirilochev OO. Assessment of drug therapy in psychiatric elderly patients based on the Beers criteria. *Advances in Gerontology.* 2020;33(2):325–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.2.015>
43. Кирилочев ОО, Тарханов ВС. Потенциально не рекомендованные лекарственные назначения и межлекарственные взаимодействия у пожилых пациентов с психическими заболеваниями. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;(6):126. Kirilochev OO, Tarkhanov VS. Potentially inappropriate medications and drug-drug interactions in elderly patients with mental illness. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;(6):126 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31224>
44. Ильина ЕС, Сычев ДА, Богова ОТ. Падение пациента старческого возраста, связанное с применением бензодиазепиновых транквилизаторов: клиническое наблюдение. *Меди-*

- ко-социальная экспертиза и реабилитация. 2017;20(2):104–6.
 Ilina ES, Sychev DA, Bogova OT. Fall in elderly patients associated with the use of medicines: clinical observation. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2017;20(2):104–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-2-104-106>
- 45 Шалыгин ВА, Ильина ЕС, Синицина ИИ, Савельева МИ, Сычев ДА. Лекарственно-обусловленное падение у пожилых: вклад антигипертензивных препаратов. *Врач*. 2019;30(1):72–6.
 Shalygin VA, Ilyina ES, Sinitsina II, Savelyeva MI, Sychev DA. Drug-related falls in the elderly: the contribution of antihypertensive drugs. *Vrach*. 2019;30(1):72–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-15>
- 46 Лесонен АС, Виноградова ИА, Лоскутова ЕЕ. Исследование возможности рационального применения антигистаминных лекарственных препаратов у пожилых людей с позиции безопасности и экономической доступности. *Успехи геронтологии*. 2020;33(6):1181–5.
 Lesonen AS, Vinogradova IA, Loskutova EE. Research in possibility of rational use of antihistamines in elderly people from the perspective of safety and economic accessibility. *Advances in Gerontology*. 2020;33(6):1181–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.6.022>

Дополнительная информация. Таблицы 1–7 с информацией о лекарственных средствах, потенциально не рекомендованных для применения у пациентов пожилого возраста, размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl1>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl2>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl3>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl4>

Additional information. Tables 1–7 with information about potentially inappropriate medication use in older adults are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl5>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl6>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420-tabl7>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.А. Сычев — концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов, критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; М.С. Черняева — концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; М.А. Рожкова и А.Е. Воробьева — сбор и анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Dmitry A. Sychev conceptualised the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication. Marina S. Cherniaeva conceptualised the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Maria A. Rozhkova and Anastasia E. Vorobyova collected and analysed literature data, and interpreted the study results.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

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

Черняева Марина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Рожкова Мария Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9329-7477>

Воробьева Анастасия Евгеньевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1183-4716>

Dmitry A. Sychev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

Marina S. Cherniaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Maria A. Rozhkova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9329-7477>

Anastasia E. Vorobyova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1183-4716>

Поступила 18.01.2024

После доработки 03.02.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Online first 30.05.2024

Received 18 January 2024

Revised 3 February 2024

Accepted 6 March 2024

Online first 30 May 2024

УДК 615.28:615.065
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-396>

Оригинальная статья | Original article



Анализ потребления препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени при COVID-19

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова✉, Н.С. Токарева

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

✉ Рязанова Анастасия Юрьевна nastasyakus@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Тяжесть течения COVID-19 коррелирует с риском развития поражения печени, однако в настоящее время результаты исследований указывают на связь нарушения функции печени с использованием различных лекарственных средств в комплексной терапии этого заболевания.

ЦЕЛЬ. Изучить годовой объем потребления препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени (ВР ЛПП), применяющихся в комплексной терапии при COVID-19, и провести выборочный анализ листов назначений для разработки мероприятий по профилактике развития лекарственных поражений печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен АТС/DDD-анализ за 2020, 2021 и 2022 гг. и выборочный анализ 1250 медицинских карт стационарного больного и листов назначений пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в стационаре Волгоградской области, перепрофилированном для лечения COVID-19. Для генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и циклофосфамида в связи с невозможностью определения количества установленных суточных доз (DDD) при расчетах объема потребления были использованы средние курсовые дозы (СД). Выделены препараты с ВР ЛПП, которые могут вызывать клинически выраженное поражение печени (по данным базы LiverTox и информации российских клинических рекомендаций) и/или повышение активности печеночных ферментов у $\geq 1\%$ пациентов (по данным отчетов о безопасности лекарственных средств).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что 28% лекарственных препаратов, применявшихся в стационаре в комплексной терапии у пациентов с COVID-19, относятся к препаратам с ВР ЛПП. Суммарный объем потребления препаратов ВР ЛПП составил в 2020, 2021 и 2022 годах 342,3, 425,3 и 402,3 DDD/100 койко-дней соответственно. Для ГИБП, вводимых однократно, и циклофосфамида суммарный объем потребления составил в 2020, 2021 и 2022 годах 3,5, 16,9 и 29,7 СД/100 пролеченных пациентов соответственно. По результатам выборочного анализа 1250 медицинских карт выявлено, что 19,8% (247/1250) пациентов получали одновременно 5 и более препаратов ВР ЛПП, и это повысило риск неблагоприятных межлекарственных взаимодействий с развитием ЛПП. Среди препаратов ВР ЛПП в 2022 г. наиболее часто пациентам назначали омепразол (188,7 DDD/100 койко-дней), нестероидные противовоспалительные средства и парацетамол (54,4 DDD/100 койко-дней), аторвастатин (46,2 DDD/100 койко-дней), левофлоксацин (26,4 DDD/100 койко-дней), цефтриаксон (20,5 DDD/100 койко-дней), фавипиравир (17,3 DDD/100 койко-дней), генно-инженерные биологические препараты (24,0 СД/100 пациентов).

ВЫВОДЫ. Для снижения риска развития ЛПП, в том числе вследствие межлекарственного взаимодействия, у госпитализированных в инфекционные отделения с COVID-19 пациентов требуется ограничить применение гепатотоксичных антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы и нестероидных противовоспалительных средств или рассмотреть возможность назначения препаратов с меньшим риском гепатотоксичности.

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева, 2024

Ключевые слова: фармакоэпидемиологическое исследование; лекарственные поражения печени; COVID-19; аланиновая трансаминаза; гепатотоксичность; нежелательные реакции; антибактериальные препараты; нестероидные противовоспалительные средства; омепразол; фавипиравир; ремдесивир; АТС/DDD-анализ

Для цитирования: Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С. Анализ потребления препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени при COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):268–284. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-396>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the Consumption of Medicinal Products Associated with a High Risk of Drug-Induced Liver Injury in Patients with COVID-19

Vladimir I. Petrov, Anastasia Yu. Ryazanova✉, Natalia S. Tokareva

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

✉ Anastasia Yu. Ryazanova nastasyakus@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The risk of liver damage correlates with the severity of COVID-19. However, a growing number of studies have shown an association between liver function impairment and combinations of medicinal products used to treat COVID-19.

AIM. The study aimed to analyse the annual consumption of medicinal products associated with a high risk of drug-induced liver injury (DILI) used as part of combination therapy in COVID-19 patients and to review a number of medication administration records in order to develop measures to prevent DILI.

MATERIALS AND METHODS. The study used the ATC/DDD methodology to study consumption data for 2020, 2021, and 2022 and analysed a sample of 1250 inpatient medical records and medication administration records of COVID-19 patients treated in a Volgograd Region hospital converted into a COVID-19 care centre. For genetically engineered biologicals and cyclophosphamide, which were lacking DDDs, the authors calculated the volume of consumption using the average dose per treatment course. The authors identified medicines capable of causing clinically apparent liver damage (according to the LiverTox database and Russian clinical practice guidelines) and/or elevated liver enzymes in ≥1% of patients (according to safety reports).

RESULTS. The study found that 28% of the medicinal products used in combination for inpatient treatment of COVID-19 were associated with a high risk of DILI. In 2020, 2021, and 2022, the total consumption of medicinal products associated with a high risk of DILI was 342.3, 425.3, and 402.3 DDDs per 100 bed days, and the total consumption of genetically engineered biologicals (administered as a single dose) and cyclophosphamide was 3.5, 16.9, and 29.7 average course doses per 100 patients, respectively. According to the selective analysis of medical records, 19.8% (247/1250) reported concomitant use of 5 or more medicinal products associated with a high risk of DILI, which increased the risk of adverse drug interactions leading to DILI. In 2022, the most prescribed medicinal products with a high risk of DILI were omeprazole (188.7 DDDs per 100 bed days), non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol (54.4 DDDs per 100 bed days), atorvastatin (46.2 DDDs per 100 bed days), levofloxacin (26.4 DDDs per 100 bed days), ceftriaxone (20.5 DDDs per 100 bed days), favipiravir (17.3 DDDs per 100 bed days), and genetically engineered biologicals (24.0 DDDs per 100 bed days).

CONCLUSIONS. To reduce the risk of DILI in COVID-19 patients admitted to infectious disease units, including the risk of DILI due to drug interactions, it is necessary to limit the use of hepatotoxic antibacterial agents, proton-pump inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs, or consider alternative medicinal products with a lower risk of hepatotoxicity.

Keywords: pharmacoepidemiological study; drug-induced liver injury; COVID-19; alanine transaminase; hepatotoxicity; adverse drug reactions; antimicrobials; NSAIDs; omeprazole; favipiravir; remdesivir; ATC/DDD analysis

For citation: Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S. Analysis of the consumption of medicinal products associated with a high risk of drug-induced liver injury in patients with COVID-19. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):268–284. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-396>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение активности трансаминаз и других ферментов печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 наблюдается в 32,6–76,3% случаев и может являться следствием репликации вируса SARS-CoV-2 в печени, гипоксемии, полиорганной недостаточности и цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19, а также токсического действия лекарственных препаратов (ЛП) [1–4]. Степень тяжести течения COVID-19 коррелирует с риском развития поражения печени, наблюдаемого у большинства больных, госпитализированных в отделения/палаты реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и у 1/3 пациентов вне ОРИТ. При патологоанатомическом исследовании печени у пациентов с COVID-19 выявляют дегенерацию гепатоцитов, очаговый некроз с нейтрофильной инфильтрацией и тромбоз мелких сосудов [1]. По данным A. Olgy и соавт. [5], все большее число исследований указывает на то, что повышение активности печеночных ферментов может быть связано с использованием ЛП. F. Sodeifan и соавт. [6] провели систематический обзор информации о ЛП, применение которых при COVID-19 сопровождалось развитием лекарственного поражения печени (ЛПП): ремдесивир, фавипиравир, тоцилизумаб, гидроксихлорохин и лопинавир+ритонавир. Результаты некоторых включенных в этот обзор исследований подтвердили прямую роль ЛП (ремдесивир, лопинавир+ритонавир и тоцилизумаб) в нарушении функции печени у пациентов, в то время как данные других исследований не позволили установить, чем вызвано повреждение печени – SARS-CoV-2 или приемом препарата [6].

В настоящее время в развитии ЛПП подтверждена роль более чем 1000 препаратов, пищевых добавок и растительных продуктов, и этот перечень ежегодно продолжает увеличиваться [7]. Известной гепатотоксичностью обладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антибактериальные

препараты, которые широко применяются в инфекционных отделениях для лечения COVID-19, а одновременный прием нескольких гепатотоксичных ЛП может приводить к увеличению частоты повреждения печени вследствие межлекарственного взаимодействия [7]. Фармакоэпидемиологическое исследование потребления ЛП, вызывающих ЛПП у больных COVID-19, позволит оценить риск межлекарственного взаимодействия и разработать мероприятия по рациональному применению таких препаратов и профилактике развития нежелательных реакций (НР).

Цель работы – изучить годовой объем потребления препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени, применяющихся в комплексной терапии при COVID-19, и провести выборочный анализ листов назначений для разработки мероприятий по профилактике развития лекарственных поражений печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка объема и структуры потребления ЛП за 2020, 2021 и 2022 гг. в инфекционном стационаре Волгоградской области, перепрофилированном для лечения пациентов с COVID-19. Всего в 2020 г. в инфекционном стационаре Волгоградской области было пролечено 3750 пациентов (45315 койко-дней), в 2021 г. – 5130 (58439 койко-дней), в 2022 г. – 1016 (9614 койко-дней). Проведен анализ 1250/9896 (12,6%) медицинских карт стационарного больного (далее – медицинских карт) и листов назначений пациентов с COVID-19, в исследование были включены медицинские документы всех пациентов, завершивших стационарное лечение в инфекционных отделениях стационара в сентябре–ноябре 2021 г., феврале, марте, сентябре и октябре 2022 г. Анализировали все назначения, результаты лабораторных анализов и инструментальных методов обследования, диагноз, анамнез, наличие осложнений фармакотерапии.

Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике ВолгГМУ (протокол от 24.12.2021 № 2021/085).

Для всех ЛП, применявшихся в стационаре как в комплексной терапии COVID-19, так и для лечения осложнений этого заболевания и сопутствующих заболеваний у пациентов, проводили поиск информации о возможности развития ЛПП при их применении. Поиск проводили в инструкциях по медицинскому применению ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации¹, в базе данных LiverTox, разработанной Национальным институтом диабета, болезней органов пищеварения и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK)², в базах данных о нежелательных реакциях: VigiBase³ ВОЗ и EudraVigilance⁴ Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). К ЛП с высоким риском развития ЛПП (ВР ЛПП) относили препараты, вызывающие клинически

выраженное поражение печени по данным базы LiverTox и согласно российским клиническим рекомендациям⁵ и/или повышение активности печеночных ферментов у ≥1% пациентов по данным отчетов о безопасности лекарственных средств и инструкций по медицинскому применению ЛП.

Из 139 международных непатентованных наименований (МНН) ЛП, применявшихся в стационаре в 2020–2022 гг. у пациентов с COVID-19 (2020 г. – 117 МНН, 2021 г. – 129 МНН, 2022 г. – 97 МНН), к ВР ЛПП были отнесены 38 (27,3%) МНН, включая комбинированные препараты (амоксиклав+клавулановая кислота, лопинавир+ритонавир, цефоперазон+сульбактам и ко-тримоксазол или сульфаметоксазол+триметоприм): 15 антибактериальных, 4 противовирусных, 4 НПВП, 6 иммуносупрессоров, 7 сердечно-сосудистых ЛП, 1 противогрибковый (флуконазол), 1 ингибитор протонного насоса (омепразол) (табл. 1).

Таблица 1. Лекарственные препараты с высоким риском развития лекарственного поражения печени, назначавшиеся в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2020–2022 гг.

Table 1. Medicinal products associated with a high risk of DILI prescribed in an infectious disease hospital in the Volgograd Region in 2020–2022

Категория (по классификации LiverTox ⁶) <i>Category (according to the LiverTox Database⁶)</i>	Описание категории <i>Category description</i>	Наименование препарата <i>Medicinal product</i>
A	Точно установленная причина клинически выраженного поражения печени <i>Well-established cause of clinically apparent liver injury</i>	ацетилсалициловая кислота* (высокие дозы) / <i>acetylsalicylic acid* (high doses)</i> азитромицин / <i>azithromycin</i> амиодарон* / <i>amiodarone*</i> амоксиклав+клавулановая кислота* / <i>amoxicillin/clavulanate*</i> аторвастатин* / <i>atorvastatin*</i> интерферон бета* / <i>interferon beta*</i> левофлоксацин / <i>levofloxacin</i> линезолид / <i>linezolid</i> парацетамол (ацетаминофен)* / <i>paracetamol (acetaminophen)*</i> сульфаметоксазол* (в комб.) / <i>sulfamethoxazole* (in comb.)</i>
B	Весьма вероятная причина клинически выраженного поражения печени <i>Likely cause of clinically apparent liver injury</i>	лизиноприл / <i>lisinopril</i> нифедипин / <i>nifedipine</i> омепразол* / <i>omeprazole*</i> флуконазол* / <i>fluconazole*</i> цефтриаксон / <i>ceftriaxone</i> циклофосфамид / <i>cyclophosphamide</i> ципрофлоксацин / <i>ciprofloxacin</i> эналаприл* / <i>enalapril*</i>

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

² LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

³ <https://www.vigiaccess.org/>

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

⁵ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых 2022–2023–2024. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

⁶ https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Категория (по классификации LiverTox®) <i>Category (according to the LiverTox Database®)</i>	Описание категории <i>Category description</i>	Наименование препарата <i>Medicinal product</i>
C	Вероятная причина клинически выраженного повреждения печени <i>Probable cause of clinically apparent liver injury</i>	кетопрофен* / <i>ketoprofen*</i> метронидазол* / <i>metronidazole*</i> ритонавир (в комб.) / <i>ritonavir (in comb.)</i> тоцилизумаб / <i>tocilizumab</i> триметоприм* (в комб.) / <i>trimethoprim* (in comb.)</i>
D	Возможная причина клинически выраженного поражения печени <i>Possible cause of clinically apparent liver injury</i>	лопинавир (в комб.) / <i>lopinavir (in comb.)</i> меропенем / <i>meropenem</i> метопролол* / <i>metoprolol*</i> ремдесивир / <i>remdesivir</i> цефоперазон (в комб.) / <i>cefoperazone (in comb.)</i> цефотаксим / <i>cefotaxime</i> цефтазидим / <i>ceftazidime</i>
E	Недоказанная, но предполагаемая причина клинически выраженного повреждения печени <i>Unproven but suspected cause of clinically apparent liver injury</i>	барицитиниб / <i>baricitinib</i> гентамицин / <i>gentamicin</i> кеторолак* / <i>ketorolac*</i> периндоприл / <i>perindopril</i> сарилумаб / <i>sarilumab</i> сульбактам (в комб.) / <i>sulbactam (in comb.)</i> тигекцилин* / <i>tigecycline*</i> эртапенем / <i>ertapenem</i>
Отсутствует <i>Not included</i>	Лекарственные препараты, отсутствующие в базе данных LiverTox, однако их гепатотоксичность описана в других источниках ⁷ <i>Medicinal products not included in the LiverTox database but described elsewhere as associated with hepatotoxicity⁷</i>	левилимаб / <i>levilimab</i> олокизумаб / <i>olokizumab</i> фавипиравир / <i>favipiravir</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

* Препарат входит в перечень лекарственных препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени⁸.* The current Russian clinical practice guidelines⁸ list this medicinal product as associated with a high risk of DILI.

Оценка объема потребления ЛП проведена с помощью АТС/DDD-анализа, предложенного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве международного стандарта⁹. В основе данной методологии — анатомо-терапевтическо-химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC), единицей измерения является установленная суточная доза ЛП (defined daily dose, DDD). Рассчитаны показатели DDD на 100 койко-дней (DDD/100 койко-дней). Суммарное количество потребленных DDD рассчитывали как отношение количества

ЛП к значению DDD, указанному на сайте сотрудничающего центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ¹⁰. Показатель DDD/100 койко-дней определяли как отношение потребляемых DDD за год, умноженное на 100, к суммарному койко-дню за год¹¹.

Для 5 препаратов ВР ЛПП расчет показателя DDD/100 койко-дней был невозможен: 1) информация об отечественных препаратах олокизумаб и левилимаб отсутствовала на сайте сотрудничающего центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ; 2) DDD для тоцилизумаба и сарилумаба рассчитаны для пациентов

⁷ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых 2022–2023–2024. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов левилимаб, олокизумаб, фавипиравир. <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

⁸ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых 2022–2023–2024. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

⁹ The ATC/DDD Methodology. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>

¹⁰ ATC/DDD Index 2023. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

¹¹ Там же.

с ревматоидным артритом; 3) DDD для циклофосфамида невозможно определить из-за особенностей дозирования этого препарата¹². Противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) вводились пациентам не ежедневно, а однократно с возможным повторным введением при неэффективности. В связи с этим при расчетах объема потребления ГИБП, а также циклофосфамида были использованы средние курсовые дозы (далее – стандартная доза, СД). Объем потребления этих препаратов рассчитывали по данным амбулаторных карт как отношение количества назначенных СД в течение года к количеству пролеченных пациентов, умноженному на 100.

Среди 329 (26,3%) назначений ГИБП в 1250 проанализированных медицинских картах в 313 случаях (95,1%) их назначали однократно в дозах, рекомендованных при легком (левилимаб, олокизумаб) и среднетяжелом (тоцилизумаб для пациентов весом от 80 кг, сарилумаб) течении COVID-19¹³. Циклофосфамид не входил во временные методические рекомендации Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19¹⁴, но применялся в реальной клинической практике. Указания по его назначению были в 9 (0,7%) из 1250 проанализированных медицинских карт в средней курсовой дозе (медиана) 1 г (200 мг в первые сутки, затем по 100 мг в течение 8 суток). В связи с тем что циклофосфамид применялся в качестве альтернативы ГИБП [8], для сравнения его потребления с ГИБП рассчитывали отношение количества назначенных СД в течение года к количеству пролеченных пациентов, умноженному на 100.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics и Microsoft Excel. Активность аланиновой трансаминазы (АЛТ) представлена в формате $M \pm m$ (среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2020 г. общий объем потребления препаратов ВР ЛПП составил 342,2 DDD/100

койко-дней, для ГИБП и циклофосфамида – 3,5 СД/100 пациентов, в 2021 г. – 425,3 DDD/100 койко-дней и 16,9 СД/100 пациентов, в 2022 г. – 402,3 DDD/100 койко-дней и 29,7 СД/100 пациентов (рис. 1, 2). Показатели потребления ЛП, превышающие 100 DDD/100 койко-дней, позволяють предположить высокую частоту одновременного приема нескольких препаратов ВР ЛПП и/или применение их в дозах, превышающих DDD, что подтвердилось при последующем анализе медицинских карт. Анализ листов назначений 1250 пациентов показал, что количество одновременно назначенных препаратов ВР ЛПП одному пациенту в среднем составило $3,2 \pm 1,3$ (максимальное количество ЛП – 9), 19,8% пациентов (247/1250) получали одновременно 5 и более препаратов ВР ЛПП. По данным медицинских карт этих пациентов максимальные значения активности АЛТ в период госпитализации, как правило, были выше у пациентов, которые получали большее количество препаратов с ВР ЛПП (табл. 2). Однако анализ был проведен нами без учета степени тяжести COVID-19, влияющего на количество назначенных ЛП, возраста, сопутствующей патологии, длительности госпитализации и кратности измерения активности АЛТ.

Среди всех препаратов ВР ЛПП, назначавшихся пациентам с COVID-19, в том числе для терапии сопутствующих заболеваний, наиболее часто используемым ЛП был омепразол, его потребление в 2022 г. в 1,9 раза превысило 100 DDD/100 койко-дней. Рекомендуемая стандартная доза омепразола в инструкции по медицинскому применению препарата¹⁵ для большинства показаний и DDD, указанная на сайте ВОЗ¹⁶, составляет 20 мг/сут. Омепразол получали 1112 (89%) пациентов, большинство из них (864 человека) – в дозе 20 мг 2 раза/сут (перорально 862, парентерально 2), 52 (4,7%) пациента – в дозе 40 мг 2 раза/сут (парентерально) и только 196 (17,6%) в дозе 20 мг/сут (перорально).

Применение омепразола (категория В по классификации LiverTox) вызывает повышение активности печеночных ферментов в плазме крови у 0,1–1% пациентов, лекарственный

¹² Там же.

¹³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 17 (14.12.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

¹⁴ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 5–17. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата омепразол. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1f929759-b209-4086-8223-ead3658b4df5

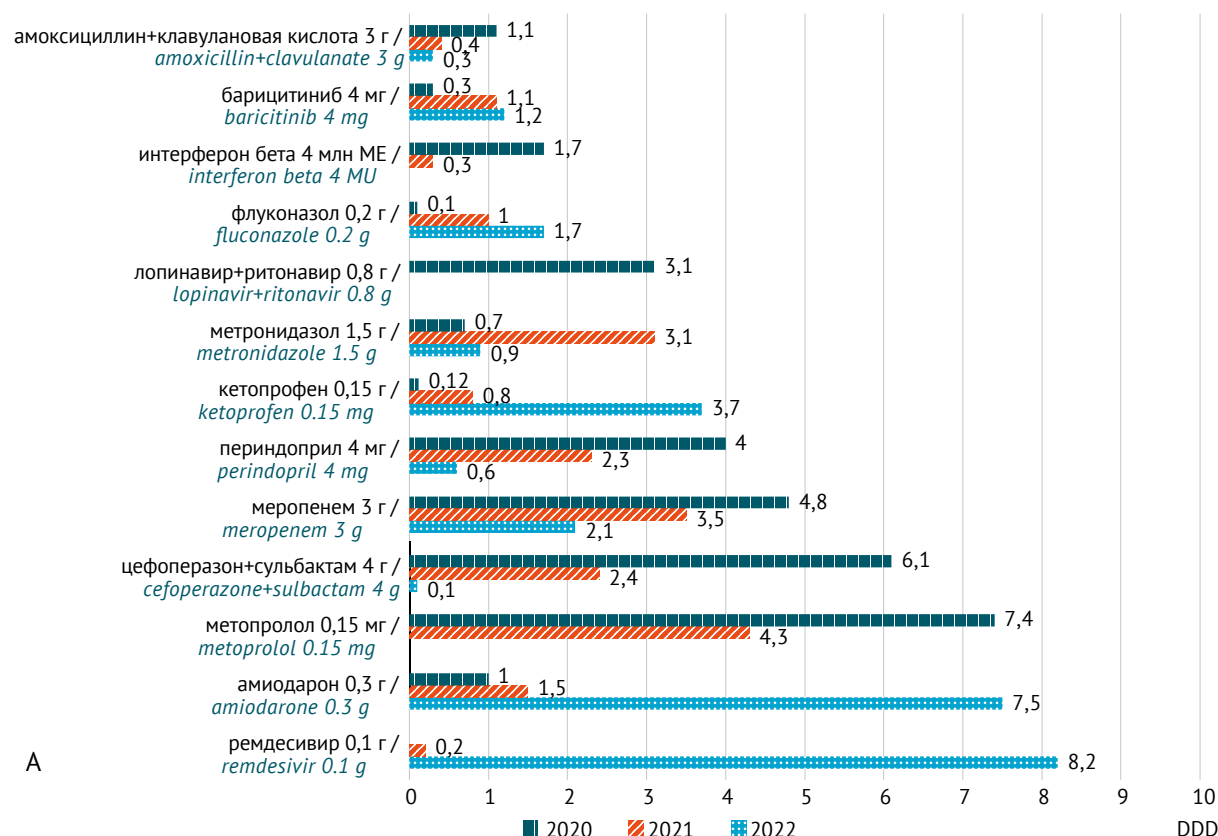
¹⁶ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A02BC01

гепатит (0,01–0,1%) и печеночную недостаточность (<0,1%)¹⁷. Для поражения печени, вызванного омепразолом, характерно быстрое начало, склонность к рецидивированию и морфологические изменения в виде очагов острого некроза печени иммуноаллергического генеза. Омепразол интенсивно метаболизируется ферментами цитохрома Р450 и оказывает воздействие на различные звенья метаболизма ЛП, включая дозозависимое ингибирование изофермента CYP2C19 и индукцию изофермента CYP1A2, что может вызывать значимые межлекарственные взаимодействия¹⁸. Для снижения риска развития ЛПП и риска взаимодействий при применении омепразола в комплексной фармакотерапии пациентов с COVID-19 целесообразно ограничить профилактическое применение омепразола либо использовать его в дозе 20 мг/сут.

Антибактериальные препараты были назначены 526 (42,1%) пациентам с COVID-19, при этом в большинстве случаев применялась комбинированная антибиотикотерапия и/или проводилась

смена антибиотикотерапии. По данным литературы, применение антибактериальных препаратов является одной из самых распространенных причин ЛПП в мире [9, 10]. Среди антибиотиков самым часто назначаемым препаратом являлся цефтриаксон (категория В по классификации LiverTox), его получали 417 (33%) пациентов. По данным листов назначений, цефтриаксон применялся в дозе 2 г/сут, что соответствовало DDD¹⁹. В 2020 г. для цефтриаксона показатели DDD/100 койко-дней составили 49,7, в 2021 г. – 36,2, в 2022 г. – 20,5, что свидетельствует о сокращении потребления цефтриаксона у данной категории пациентов. Цефтриаксон может вызвать развитие билиарного сладжа и псевдолитиаза у 3–46% пациентов за счет кристаллизации его солей в желчи, а также, как и другие препараты группы цефалоспоринов, стать причиной иммуноаллергического холестатического гепатита²⁰.

Вторым по частоте применения среди антибактериальных препаратов был левофлоксацин



¹⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата омепразол. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1f929759-b209-4086-8223-ead3658b4df5

¹⁸ LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

¹⁹ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DD04

²⁰ Там же.

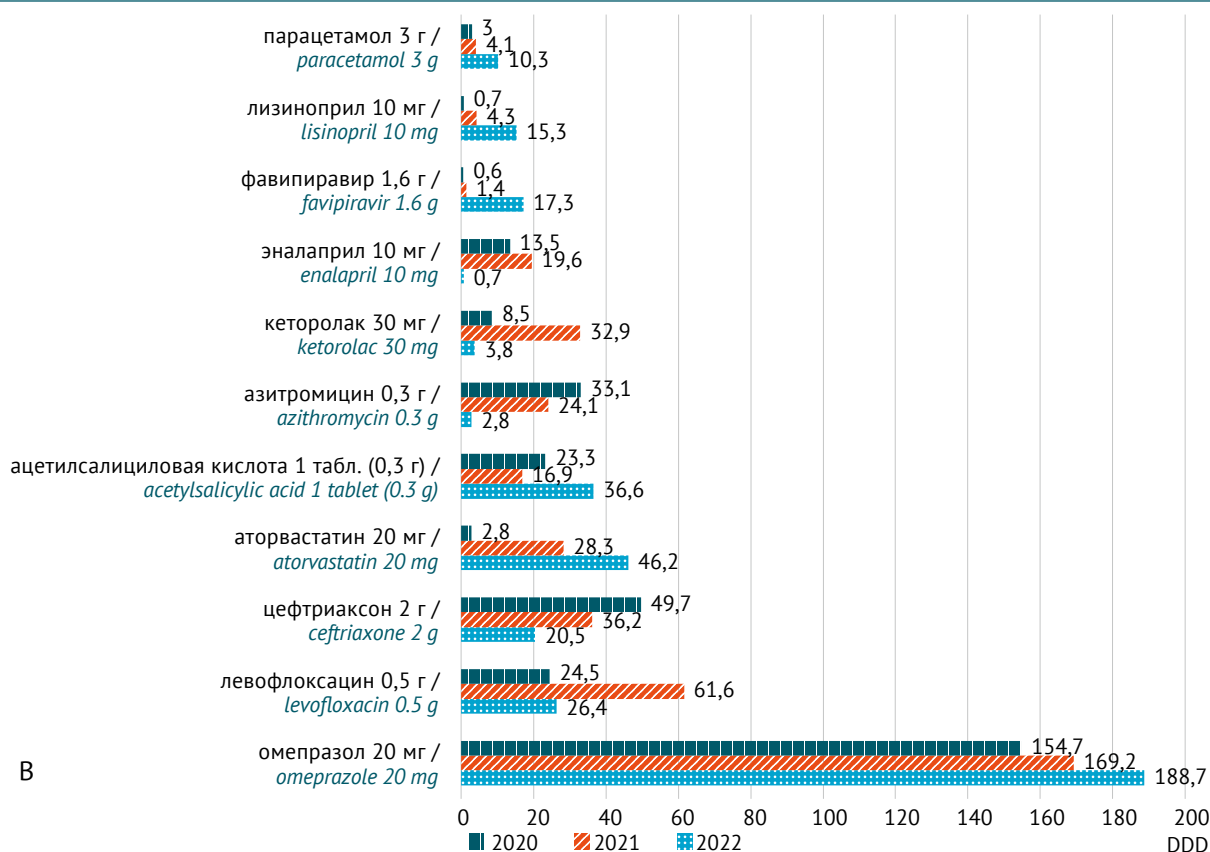


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Объем потребления (количество установленных суточных доз (DDD) на 100 койко-дней) наиболее часто используемых при COVID-19 лекарственных препаратов (А: 1–10 DDD/100 койко-дней; В: >10 DDD/100 койко-дней) с высоким риском развития лекарственного поражения печени, в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2020–2022 гг. Лекарственные препараты, объем потребления которых составил <1 DDD/100 койко-дней (цефотаксим, цефепим, цефтазидим, эртапенем, тигециклин, ципрофлоксацин, гентамицин, ко-тримоксазол, нифедипин), не представлены на графике

Fig. 1. Consumption volume (number of DDDs per 100 bed days) of the most commonly used medicinal products (A: 1–10 DDD/100 bed days; B: >10 DDD/100 bed days) associated with a high risk of DILI in COVID-19 patients admitted to an infectious disease hospital in the Volgograd Region in 2020–2022. The chart does not include medicinal products with the consumption volume of <1 DDD per 100 bed days (cefotaxime, cefepime, ceftazidime, ertapenem, tigecycline, ciprofloxacin, gentamicin, co-trimoxazole, and nifedipine)

(категория А по классификации LiverTox), он был назначен в 204 (16%) случаях в дозе 500 мг 2 раза/сут (DDD 500 мг/сут²¹). В связи с тем что назначенная доза левофлоксацина в 2 раза превышала DDD, мы получили высокие показатели DDD/100 койко-дней, максимум был отмечен в 2021 г. — 61,6 DDD/100 койко-дней. При применении левофлоксацина возможно как гепатоцеллюлярное, так и холестатическое поражение печени, в том числе иммуноаллергического генеза, что приводит к повышению

активности печеночных ферментов у 1–10% пациентов и уровня билирубина у 0,1–1,0% пациентов. Описаны также случаи развития острой печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом²².

Потребление азитромицина (категория А по классификации базы данных LiverTox) в 2022 г. составило 2,8 DDD/100 койко-дней и снизилось более чем в 10 раз по сравнению с 2020 г. — 33,1 DDD/100 койко-дней. Во всех случаях азитромицин назначался в дозе

²¹ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01MA12

²² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата левофлоксацин. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32bb468a-b628-493f-ba07-fd3e4820e682

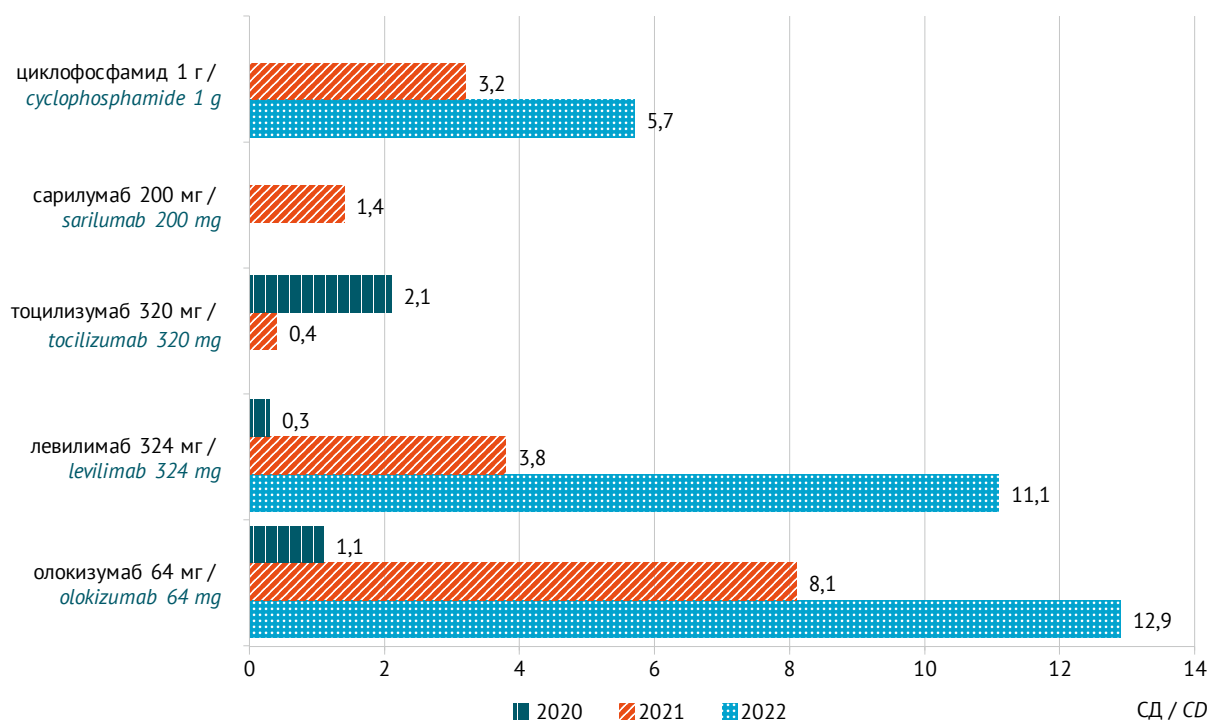


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Объем потребления (количество средних курсовых доз (СД) на 100 пролеченных пациентов) генно-инженерных биологических препаратов и циклофосфамида при COVID-19 в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2020–2022 гг.

Fig. 2. Consumption volume (number of average doses delivered over a treatment course (CD) per 100 treated patients) of genetically engineered biologicals and cyclophosphamide in an infectious disease hospital in the Volgograd Region in 2020–2022

0,5 г/сут при DDD для перорального применения 0,3 г/сут²³. Как и другие макролиды, азитромицин может вызывать холестаза с умеренным воспалением паренхимы печени, некрозом, его применение является известной причиной синдрома исчезновения желчных протоков. Менее распространено гепатоцеллюлярное поражение печени, вызванное азитромицином²⁴, повышение активности печеночных ферментов наблюдается у 0,1–1% пациентов, принимающих азитромицин.

В 2022 г. снизилось по сравнению с 2020 г. потребление таких антибактериальных ЛП, как амоксициллин+клавулановая кислота, цефоперазон+сульбактам, меропенем. В большинстве случаев назначения дозы этих ЛП (их применяли только парентерально) соответствовали DDD²⁵. Препарат амоксициллин+клавулановая

кислота (категория А по классификации LiverTox) является лидером среди антибактериальных ЛП в мире по частоте не только назначений, но и сообщений о развитии ЛПП [9], но его потребление у пациентов с COVID-19 было низким и только в 2020 г. превысило 1 DDD/100 койко-дней — препарат получали 0,9% (11/1250) пациентов. Применение препарата амоксициллин+клавулановая кислота ассоциировано с развитием поражения печени по гепатоцеллюлярному, холестатическому или смешанному типу преимущественно за счет действия клавулановой кислоты, в качестве ключевого патогенетического механизма гепатотоксичности рассматривается иммуноаллергический [11, 12].

Другой антибиотик группы цефалоспоринов цефоперазон+сульбактам (цефоперазон

²³ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01FA10

²⁴ LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

²⁵ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DD12
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01CA04
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548517/>

Таблица 2. Зависимость активности аланиновой трансаминазы от количества назначенных препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени у пациентов с COVID-19 (по данным анализа медицинских карт пациентов инфекционного стационара Волгоградской области за период 2020–2022 гг.)

Table 2. Alanine transaminase levels depending on the number of medicinal products with a high risk of drug-induced liver injury prescribed to patients with COVID-19 (according to the analysis of medical records of patients admitted to an infectious disease hospital in the Volgograd Region in 2020–2022)

Количество назначенных препаратов ВР ЛПП <i>Number of prescribed medicinal products with a high risk of DILI</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>	Максимальная активность АЛТ в период госпитализации, Ед/л* <i>Maximum ALT levels during hospital stay, U/L*</i>	Количество пациентов с высокой активностью АЛТ, чел. (%) <i>Number of patients with elevated ALT levels, pers. (%)</i>		Максимальное значение АЛТ, Ед/л <i>Maximum ALT value, U/L</i>
			>2 верхних границ нормы <i>>2 upper limits of normal</i>	>5 верхних границ нормы <i>>5 upper limits of normal</i>	
0	13 (1,0)	45,0±10,6	3 (23,1)	0	115
1	115 (9,2)	59,6±6,6	30 (26,1)	11 (9,6)	439
2	318 (25,4)	77,8±5,7	107 (33,6)	36 (11,3)	1118
3	335 (26,8)	67,9±3,9	113 (33,7)	24 (7,2)	664
4	222 (17,8)	97,1±8,4	99 (44,6)	33 (14,9)	1178
5	141 (11,3)	85,4±10,5	56 (39,7)	13 (9,2)	1247
6	62 (5,0)	68,4±7,0	22 (35,5)	5 (8,1)	251
7	28 (2,2)	167,9±47,2	15 (53,6)	7 (25,0)	1076
8	10 (0,8)	87,1±13,9	8 (80,0)	0	144
9	6 (0,5)	80,2±21,9	3 (50,0)	0	150
Всего <i>Total</i>	1250 (100,0)	79,0±2,9	456 (36,5)	129 (10,3)	1247

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. ВР ЛПП – высокий риск развития лекарственного поражения печени; АЛТ – аланиновая трансаминаза.

* Данные представлены в формате среднее арифметическое ± ошибка среднего арифметического ($M \pm m$).

Note. DILI, drug-induced liver injury; ALT, alanine transaminase.

* Data are presented as the arithmetic mean ± error of the arithmetic mean ($M \pm m$).

отнесен к категории D, сульбактам – к категории E по классификации LiverTox) применялся в 7% случаев (87/1250). Частота повышения активности трансаминаз в сыворотке крови при приеме этого препарата составляет 1–10%²⁶.

Меропенем получали 2,6% (33/1250 пациентов), в 2020, 2021 и 2022 гг. – 4,8, 2,5 и 2,1 DDD/100 койко-дней соответственно. Транзиторное повышение активности трансаминаз на фоне применения меропенема (категория D по классификации LiverTox) наблюдается у 1–6% пациентов, однако сообщений о развитии острой печеночной недостаточности вследствие его применения в литературе не обнаружено.

Метронидазол (отнесен к категории C по классификации LiverTox) был назначен в 1,1% случаев (14/1250), его наибольшее потребление

зарегистрировано в 2021 г. (3,1 DDD/100 койко-дней). Несмотря на широкое применение метронидазола в мире, сообщения о повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, носившем обратимый характер и проявлявшемся незначительными клиническими симптомами, редки. Однако у пациентов, получавших лечение метронидазолом в комбинации с другими антибактериальными препаратами, наблюдались случаи развития печеночной недостаточности, потребовавшей проведения трансплантации печени²⁷.

Антибактериальная терапия не является основой лечения COVID-19, заболевания вирусной этиологии, и должна проводиться только при наличии бактериальной суперинфекции. Сокращение потребления антибактериальных ЛП, которое мы наблюдаем в 2022 г.

²⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата цефоперазон+сульбактам. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9ca9b3c7-68da-4fcc-9318-6f1f5b482098

²⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата метронидазол. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a7a880cc-f3b5-414e-af26-58dcd4f2b44d

по сравнению с 2020 г., может выступать в роли одного из факторов снижения риска развития ЛПП и антибиотикорезистентности.

Несмотря на отмеченное сокращение назначения антибактериальных ЛП в стационаре, потребление противогрибкового препарата флуконазол выросло к 2022 г.: препарат получали 4,2% пациентов (52/1250, 0,1, 1,0, и 1,7 DDD/100 койко-дней в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно), что может быть связано с развитием грибковой суперинфекции на фоне потребления иммуносупрессоров. ЛПП, обусловленные флуконазолом (категория В по классификации LiverTox), встречаются редко, но хорошо описаны в литературе. Поражение печени по гепатоцеллюлярному типу возникает, как правило, в течение нескольких первых недель терапии и может сопровождаться признаками гиперчувствительности, такими как лихорадка, сыпь и эозинофилия. Сообщалось о фатальных случаях поражения печени, вызванных флуконазолом, но большинство случаев ЛПП обратимо²⁸. Флуконазол также является умеренным ингибитором некоторых изоферментов цитохрома Р-450 и может вызывать значимые межлекарственные взаимодействия²⁹.

Противовирусные препараты составляют этиотропную терапию COVID-19. Перечень рекомендуемых препаратов этиотропной терапии менялся по мере накопления данных об эффективности существующих и разработке новых препаратов. Среди противовирусных ЛП с ВР ЛПП в 2020 г. для лечения COVID-19 применялся антиретровирусный препарат лопинавир+ритонавир³⁰ (лопинавир — категория D, ритонавир — категория С по классификации LiverTox). Лопинавир+ритонавир вызывает развитие гепатита у 1–10% пациентов³¹. Применение данной комбинации при COVID-19 не показало ожидаемой эффективности, и препарат был исключен из отечественных и зарубежных рекомендаций [13].

Интерферон бета-1b в составе комбинированной противовирусной терапии входил в ранние версии клинических рекомендаций³² и применялся только в начале пандемии COVID-19. Сообщалось о случаях серьезного поражения печени вследствие развития аутоиммунного гепатита и молниеносной печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени, у пациентов с рассеянным склерозом, получающих терапию интерфероном бета [14]. По информации в инструкции по медицинскому применению препарата³³ повышение уровня билирубина в сыворотке крови наблюдается у 1–10% пациентов, лекарственный гепатит и повышение активности печеночных ферментов — у 0,1–1%, печеночная недостаточность — у 0,01–1%.

Среди препаратов этиотропной терапии, рекомендованных в настоящее время для применения в Российской Федерации³⁴, в стационаре по данным листов назначений применялось два — фавипиравир и ремдесивир. Фавипиравир впервые стали применять при лечении COVID-19 в конце 2020 г. (0,6 DDD/100 койко-дней), и к 2022 г. его потребление выросло до 17,3 DDD/100 койко-дней (всего препарат получали 23% (287/1250) пациентов). DDD фавипиравира составляет 1,6 г³⁵, что соответствует поддерживающей дозе при COVID-19 у пациента с массой тела 75 кг и более. Потребление ремдесивира также значительно выросло в 2022 г. по сравнению с 2021 г. — 8,2 и 0,2 DDD/100 койко-дней соответственно (его получали 17,7% (221/1250) пациентов). Ремдесивир назначался всем пациентам в дозе 200 мг в первые сутки, затем по 100 мг/сут до 10 сут (DDD ремдесивира 0,1 г³⁶).

В связи с тем что до пандемии COVID-19 фавипиравир не использовался в клинической практике и применение его в других странах в настоящее время ограничено, в том числе из-за риска тератогенного эффекта³⁷, в базе данных

²⁸ LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

²⁹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата флуконазол. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a0717ea4-5054-4872-a443-fe4fcf273197

³⁰ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 5–7. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

³¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата лопинавир+ритонавир. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bacd66ac-4527-41a4-814b-2fd451615da1

³² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 5–7. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

³³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата интерферон бета-1b. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3c066a97-582e-42aa-81e1-974e737aa445

³⁴ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 17 (14.12.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

³⁵ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX27

³⁶ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AB16

³⁷ <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

LiverTox отсутствуют сведения об этом препарате. По данным крупного японского наблюдательного исследования значимые изменения биохимических показателей функции печени на фоне терапии фавипиравиром наблюдались у 7,2% пациентов с COVID-19 (182/2532) [15], эта НР по частоте наблюдений оказалась на втором месте после повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В отечественном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности фавипиравира при COVID-19 повышение активности АЛТ наблюдалось у 31,5% пациентов (38/108) [16]. В проведенном нами исследовании максимальная за период госпитализации активность АЛТ у пациентов, получавших фавипиравир, составила $74,7 \pm 7,2$ ЕД/л; у 28,6% (82/287) пациентов, получавших фавипиравир, активность АЛТ была выше 2 верхних границ нормы (ВГН), а у 8,4% (24/287) – выше 5 ВГН при максимальной 1247 ЕД/л.

Наиболее частой НР при применении ремдесивира (категория D по классификации LiverTox) по информации базы данных по безопасности ЛП ВОЗ – VigiBase (21,2% всех отчетов)³⁸ является повышение активности АЛТ. У здоровых добровольцев, принимавших ремдесивир, повышение активности трансаминаз было выявлено в 14% случаев³⁹. Повышение активности трансаминаз при парентеральном введении ремдесивира, вероятно, вызвано ингибированием митохондриальной РНК-полимеразы и прямым гепатотоксическим действием [17]. Первые случаи использования ремдесивира для лечения COVID-19 были сопряжены с опасениями развития серьезных НР, однако при более широком применении сообщалось лишь о редких случаях выраженного повышения активности АЛТ в сочетании с желтухой – преимущественно у пациентов, которые либо находились в критическом состоянии с полиорганной недостаточностью, сепсисом, либо получали другие потенциально гепатотоксичные препараты, такие как, например, амиодарон. В настоящее время считается, что повышение активности трансаминаз на фоне терапии ремдесивиром носит обратимый характер и редко приводит к тяжелому поражению печени⁴⁰ [18]. Применение

ремдесивира следует прекратить при активности АЛТ ≥ 5 ВГН⁴¹.

В конце 2020 г., первого года пандемии COVID-19, моноклональные антитела к интерлейкинам – ГИБП – стали играть роль доступного инновационного фармакологического средства для борьбы с цитокиновым штормом при прогрессировании системного воспаления и нарастании степени тяжести дыхательной недостаточности⁴². Потребление ГИБП в стационаре в 2022 г., по данным листов назначений, выросло почти в 7 раз по сравнению с 2020 г. (24,02 и 3,53 СД/100 пациентов соответственно). Большинство ГИБП вводят однократно, при необходимости возможно повторное применение. ГИБП были назначены в 26,3% (329/1250) случаев, из них 14 пациентов получали по 2 ГИБП. Максимальная активность АЛТ за период госпитализации у пациентов, получающих ГИБП, по данным нашего исследования, составила $106,9 \pm 5,5$ ЕД/л. У 59,3% (195/329) пациентов, получавших ГИБП, активность АЛТ была выше 2 ВГН и у 16,7% (55/329) – выше 5 ВГН (максимальная – 887 ЕД/л). Такие высокие показатели активности АЛТ у пациентов, получающих ГИБП, могут быть связаны с более тяжелым течением COVID-19.

Тоцилизумаб применялся в 2020 и 2021 гг. (2,1 и 4,0 СД/100 пациентов соответственно), а сарилумаб – только в 2021 г. (1,4 СД/100 пациентов). В предрегистрационных исследованиях повышение активности трансаминаз наблюдалось у 10–50% пациентов с ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб⁴³. Активность АЛТ, как правило, превышала 1–3 ВГН через 2 нед. после каждого введения препаратов тоцилизумаб и сарилумаб и снижалась до исходного уровня через 4 нед., ко времени следующего введения. В некоторых случаях (~1–2%) активность АЛТ превышала 5 ВГН, что требовало отмены этих препаратов, однако это не сопровождалось желтухой и печеночной недостаточностью [19]. После регистрации и выхода тоцилизумаба на фармацевтический рынок стали появляться единичные сообщения о клинически выраженном поражении печени с желтухой, в том числе с летальным исходом по крайней

³⁸ <https://www.vigiaccess.org/>

³⁹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ремдесивир. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529

⁴⁰ LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

⁴¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ремдесивир. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529

⁴² <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

⁴³ LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

мере в одном случае⁴⁴ (препарат отнесен к категории С по классификации LiverTox). У пациентов с COVID-19 также сообщалось о повышении активности трансаминаз на фоне терапии тоцилизумабом, не сопровождавшемся развитием желтухи и тяжелой печеночной недостаточности [20, 21].

В предрегистрационных клинических исследованиях препарата сарилумаб (категория Е по классификации LiverTox) повышение активности АЛТ >3 ВГН наблюдалось у 4–5% пациентов основной группы по сравнению с 1% пациентов, получавших плацебо. Несмотря на высокую частоту повышения активности печеночных ферментов на фоне терапии сарилумабом, не было выявлено случаев клинически выраженного поражения печени, а большинство случаев повышения активности трансаминаз были обратимы и бессимптомны⁴⁵.

Отечественные ГИБП олокизумаб и левилимаб были зарегистрированы в Российской Федерации в начале пандемии COVID-19 — в мае и июне 2020 г.⁴⁶ По данным листов назначений их потребление выросло с 1,1 и 0,3 СД/100 пациентов в 2020 г. до 12,9 и 11,1 СД/100 пациентов в 2022 г. соответственно. Повышение активности АЛТ на фоне терапии олокизумабом и левилимабом возможно у ≥10% пациентов, повышение активности аспарагиновой трансаминазы (АСТ), уровня билирубина — у 1–10%, холелитиаз (олокизумаб) и токсический гепатит (левилимаб) наблюдаются у 0,1–1,0% пациентов⁴⁷.

Согласно инструкции по медицинскому применению прием олокизумаба следует прекратить при следующих условиях: повышении активности АСТ или АЛТ >8 ВГН вне зависимости от срока, прошедшего после инъекции препарата, уровня общего билирубина и сопутствующей симптоматики; повышении активности АСТ или АЛТ >5 ВГН в течение ≥2 нед. после инъекции независимо от уровня общего билирубина и сопутствующей симптоматики; повышении активности АСТ или АЛТ >3 ВГН и уровня общего билирубина >2 ВГН; повышении уровня АСТ или АЛТ >3 ВГН, сопровождающемся симптомами поражения печени (усталость, тошнота, рво-

та, болезненность в верхнем правом квадранте живота, лихорадка или сыпь). Прием левилимаба следует прекратить при повышении активности АСТ или АЛТ >5 ВГН, а при активности АЛТ в пределах 3–5 ВГН временно отменить до достижения показателей <3 ВГН. Также при необходимости следует провести коррекцию дозы одновременно принимаемых препаратов, обладающих гепатотоксичным эффектом.

При отсутствии эффекта от введения ГИБП или при недоступности ГИБП в качестве альтернативной терапии системного воспаления или «цитокинового шторма» по жизненным показаниям решением врачебной комиссии пациентам назначали цитостатик циклофосфамид [8]. В качестве стандартной дозы циклофосфамида использовали рассчитанную по данным листов назначений среднюю курсовую дозу (СД) — 1 г. В проведенном нами исследовании потребление циклофосфамида в 2021 г. составило 3,2 СД/100 пациентов, в 2022 г. — 5,7 СД/100 пациентов (0,7% (9/1250) медицинских карт). У 78% пациентов (7/9) активность АЛТ была на уровне 149,0±38,9 ЕД/л, то есть >2 ВГН; у 56% (5/9) пациентов >5 ВГН (максимально 419 ЕД/л). Циклофосфамид оказывает прямое токсическое действие на синусоидальные клетки печени, вызывая их некроз, обструкцию и облитерацию печеночных вен. Повреждающее действие носит дозозависимый эффект, чаще развивается при внутривенном введении и может приводить к развитию острой печеночной недостаточности с летальным исходом⁴⁸.

Барicitиниб, ингибитор янус-киназ, еще один препарат, снижающий воспалительный ответ у пациентов с COVID-19, назначался небольшому количеству пациентов (1,4% (18/1250) медицинских карт) в дозах, соответствующих DDD⁴⁹ (0,3, 1,1 и 1,2 DDD/100 койко-дней в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно). В предрегистрационных исследованиях повышение активности трансаминаз наблюдалось у 17% пациентов с ревматоидным артритом, получавших барицитиниб, и у 11%, получавших плацебо. Транзиторное повышение активности трансаминаз редко превышало 3 ВГН и, как правило,

⁴⁴ Там же.

⁴⁵ Там же.

⁴⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁴⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата олокизумаб. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ba173fe9-fa80-4763-9cab-7c7538ab71df

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата левилимаб. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=956e39c1-27da-4a27-bc96-bde212beabad

⁴⁸ LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

⁴⁹ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA37

не требовало отмены препарата⁵⁰. Исследования эффективности и безопасности барицитиниба у пациентов с COVID-19 показали, что высокие уровни активности трансаминаз были в большей степени ассоциированы с тяжелым течением заболевания и одновременным приемом других гепатотоксичных препаратов [22].

НПВП известны не только развитием при их применении НР со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Препараты этой группы могут вызывать поражения печени, варьирующие от бессимптомного повышения активности трансаминаз и гепатита с желтухой до молниеносной печеночной недостаточности и летального исхода [23]. Суммарное потребление НПВП (ацетилсалициловая кислота, кеторолак, кетопрофен) и антипиретика/анальгетика парацетамола в 2020, 2021 и 2022 гг. составило 34,9, 54,7 и 54,4 DDD/100 койко-дней соответственно.

Отметим, что ацетилсалициловая кислота по данным листов назначений пациентов с COVID-19 назначалась в низких дозах, рекомендованных при ее применении в качестве антиагреганта. У пациентов, получающих длительную терапию ацетилсалициловой кислотой (категория А по классификации LiverTox для высоких доз препарата) в умеренных или высоких дозах, часто наблюдается повышение активности АЛТ в сыворотке крови, которое может сопровождаться умеренным повышением щелочной фосфатазы и билирубина. Тяжелые случаи ЛПП наблюдаются при применении в дозах от 1800 до 3200 мг/сут (>100 мг/кг) и при уровнях салицилатов в плазме крови более 25 мг/дл. Повышение активности печеночных ферментов на фоне применения ацетилсалициловой кислоты, как правило, протекает бессимптомно, но при приеме в высоких дозах могут возникать тошнота, анорексия, боль в животе и даже признаки энцефалопатии и печеночной дисфункции (гипераммониемия и коагулопатия). В случае приема высоких доз ацетилсалициловой кислоты на фоне системного вирусного заболевания возможно развитие синдрома Рея, связанного с митохондриальной дисфункцией [24].

Частота применения ацетилсалициловой кислоты в проведенном исследовании была довольно низкой (3,9% (49/1250) проанализированных медицинских карт),

что не соответствовало высокому уровню потребления препарата по данным выдачи в отделения: 23,3, 16,9 и 36,6 DDD/100 койко-мест в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно при том, что DDD для ацетилсалициловой кислоты как антиагреганта — 1 таблетка независимо от дозы⁵¹. Отмеченный уровень потребления препарата предположительно мог быть связан с его ситуационным применением в качестве жаропонижающего средства, не фиксировавшимся в листах назначений.

Кетопрофен (категория С по классификации LiverTox) и кеторолак (категория Е по классификации LiverTox) назначались в качестве жаропонижающих средств и анальгетиков в 3,4% (42/1250) и 3,0% (38/1250) случаях соответственно, но их объем потребления по данным АТС/DDD анализа был выше (0,12, 0,8 и 3,7 DDD/100 койко-дней для кетопрофена, 3,8, 32,9 и 8,5 DDD/100 койко-дней для кеторолака в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно). Данные проспективных исследований показывают, что у 1–2% пациентов, принимавших кетопрофен, и до 1% пациентов, принимавших кеторолак, наблюдалось транзитное повышение активности трансаминаз, причем эти показатели могут снизиться до нормы даже при продолжении приема препарата. Выраженное повышение активности трансаминаз наблюдается менее чем у 1% пациентов, клинически выраженное повреждение печени с желтухой при приеме кетопрофена встречается очень редко, были опубликованы только сообщения об отдельных случаях⁵². Механизм повреждения печени на фоне приема этих препаратов неизвестен.

Антипиретик и анальгетик парацетамол (ацетаминофен) назначался в дозе 500 мг или 1000 мг 3 раза/сут (с пометкой в листе назначения «при повышении температуры») в 36,4% (455/1250) случаев в дозах, соответствующих DDD — 3 г⁵³. Потребление препарата составило 3,0, 4,1 и 10,3 DDD/100 койко-дней в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно. Гепатотоксичность парацетамола хорошо изучена, разовая токсическая доза при нормальной функции печени для взрослых составляет 10 г, однако описаны случаи тяжелого поражения печени и при более низких дозах [24–26].

В процессе метаболизма в организме парацетамол преимущественно образует в печени

⁵⁰ LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

⁵¹ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AC06

⁵² LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548678/>

⁵³ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02BE01

нетоксичные глюкуронатные или сульфатные конъюгаты и выделяется с мочой. Незначительное количество парацетамола метаболизируется через систему цитохрома P450 с образованием промежуточных продуктов, которые могут быть токсичными, в частности N-ацетил-л-бензохинонимина. Обычно этот промежуточный продукт быстро конъюгируется с восстановленным глутатионом и выводится из организма, однако если уровень глутатиона низкий или этот путь перегружен высокими дозами парацетамола, токсические метаболиты накапливаются и могут повреждать клетки печени. Антидотом при отравлении парацетамолом является ацетилцистеин, предшественник глутатиона [24]. Ацетилцистеин широко применялся у пациентов с COVID-19 в качестве отхаркивающего муколитического средства (46,1% (576/1250) случаев), в том числе внутривенно (58,0% (334/576) случаев), что могло снизить риск развития ЛПП у пациентов, принимающих высокие дозы парацетамола.

Среди сердечно-сосудистых средств, применявшихся у пациентов с COVID-19, препаратами с наиболее изученной гепатотоксичностью являются амиодарон и аторвастатин (отнесены к категории А по классификации LiverTox). По данным проведенного исследования потребление этих препаратов существенно выросло в 2022 г. (амиодарон 7,5 и аторвастатин 46,2 DDD/100 койко-дней в 2022 г., 1,5 и 28,3 DDD/100 койко-дней в 2021 г. и 1,0 и 2,8 DDD/100 койко-дней в 2020 г. соответственно).

Амиодарон, как и ацетилсалициловая кислота, может вызывать синдром Рея у пациентов с вирусной инфекцией. При приеме амиодарона внутрь в низких дозах повышение активности трансаминаз отмечается редко, в основном при длительной терапии, и носит обратимый характер. Внутривенное введение амиодарона (именно этот путь введения использовался наиболее часто у пациентов с COVID-19) способно вызвать более серьезное поражение печени. Важно отметить, что механизм повреждения при внутривенном введении, вероятно, отличается от механизма при приеме внутрь, пациенты с острым повреждением печени после внутривенного применения амиодарона обычно могут переносить пероральную терапию без осложнений [27, 28]. Однако повторное введение амиодарона внутривенно обычно сопровождается повторными проявлениями ЛПП⁵⁴.

⁵⁴ Там же.

⁵⁵ Там же.

Аторвастатин метаболизируется в печени с помощью цитохрома CYP3A4 и выводится с желчью. Умеренное транзиторное повышение активности АЛТ, которое наблюдается у 1–3% пациентов⁵⁵, связано, вероятно, с ингибированием ферментов печени и накоплением токсических продуктов метаболизма других лекарственных средств. Редкие случаи лекарственного гепатита и печеночной недостаточности при применении этого препарата предположительно имеют аутоиммунный характер [29].

Среди других сердечно-сосудистых средств, применявшихся у пациентов с COVID-19, потенциальной гепатотоксичностью могут обладать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, метопролол и нифедипин [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выявил высокую частоту назначений препаратов с ВР ЛПП при COVID-19 — объем потребления таких ЛП превышал 300 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 400 DDD/100 койко-дней в 2021 и 2022 гг. В 19,8% проанализированных медицинских карт обнаружена информация об одновременном назначении 5 и более препаратов ВР ЛПП. Часть этих препаратов включена в разделы по этиотропной и патогенетической терапии в российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, применение других ЛП было направлено на лечение осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19. Выявлены случаи применения препаратов ВР ЛПП в дозах, превышающих DDD, указанных на сайте центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ. Наиболее часто это было отмечено для омепразола (82,4% назначений) и левофлоксацина (100% назначений).

При применении ЛП с известной гепатотоксичностью, рекомендованных как для лечения COVID-19, так и для терапии сопутствующих заболеваний, в том числе вследствие межлекарственного взаимодействия, необходимо проводить анализ обоснованности назначений. Это позволит ограничить нерациональное и избыточное применение препаратов ВР ЛПП, в первую очередь антибиотиков, НПВП, ингибиторов протоновой помпы, и тем самым снизить риск развития ЛПП. При назначении таких препаратов этиотропной и патогенетической терапии с установленной гепатотоксичностью, как фавипиравир, ремдесивир, олокизумаб, левилимаб,

барicitиниб, требуется тщательный контроль печеночных проб, депрескрийбинг других гепатотоксичных препаратов в случае полипрагматии и изучение целесообразности применения

гепатопротекторов. Пациентам, получавшим препараты ВР ЛПП в стационаре, после выписки следует рекомендовать мониторинг печеночных проб на амбулаторном этапе.

Литература / References

- Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int.* 2020;40(6):1321–6. <https://doi.org/10.1111/liv.14449>
- Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
- Yadav DK, Singh A, Zhang Q, Bai X, Zhang W, Yadav RK, et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(4):807–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>
- Pazgan-Simon M, Serafińska S, Kukla M, Kucharska M, Zuzawa-Jagiełło J, Buczyńska I, et al. Liver injury in patients with COVID-19 without underlying liver disease. *J Clin Med.* 2022;11(2):308. <https://doi.org/10.3390/jcm11020308>
- Olry A, Meunier L, Délice B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louët H. Drug-induced liver injury and COVID-19 infection: the rules remain the same. *Drug Saf.* 2020;43(7):161–17. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00954-z>
- Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, Eftekhari M, Najari S, Mirsaeidi M, et al. Drug-induced liver injury in COVID-19 patients: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:731436. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731436>
- Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):101–31. Ivashkin VT, Baranovsky AY, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):101–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
- Цветов ВМ, Бурашникова ИС, Сычев ДА, Поддубная ИВ. Возможность и перспективы применения препаратов из группы цитостатиков у пациентов с COVID-19 на примере циклофосфамида. *Фарматека.* 2021;28(1):10–3. Tsvetov VM, Burashnikova IS, Sychev DA, Poddubnaya IV. The possibility and prospects of using cytostatics in patients with COVID-19 on the example of cyclophosphamide. *Farmateka.* 2021;28(1):10–3 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.1.10-13>
- Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015;89(3):327–34. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1456-2>
- Буеверов АО, Богомолов ПО, Буеворова ЕЛ. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015;17(3):207–16. Bueverov AO, Bogomolov PO, Bueverova EL. Hepatotoxicity of antibacterial agents in clinical practice. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;17(3):207–16 (In Russ.). EDN: UHPUXJ
- deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, et al. Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2406–16. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4121-6>
- Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond).* 2016;16(Suppl. 6):s104–s109. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Fontana RJ, Hayashi P, Bonkovsky HL, Kleiner DE, Kochhar S, Gu J, Ghabril M. Presentation and outcomes with clinically apparent interferon beta hepatotoxicity. *Dig Dis Sci.* 2013;58(6):1766–75. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2553-1>
- Tsuzuki S, Hayakawa K, Doi Y, Shinozaki T, Uemura Y, Matsunaga N, et al. Effectiveness of favipiravir on nonsevere, early-stage COVID-19 in Japan: a large observational study using the COVID-19 Registry Japan. *Infect Dis Ther.* 2022;11(3):1075–87. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00617-9>
- Руженцова ТА, Чухляев ПВ, Хавкина ДА, Гарбузов АА, Плоскирева АА, Осешнюк РА и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(4):26–38. Ruzhentsova TA, Chuhlyayev PV, Havkina DA, Garbuzov AA, Ploskireva AA, Oseshnyuk RA, et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(4):26–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>
- Bjork JA, Wallace KB. Remdesivir; molecular and functional measures of mitochondrial safety. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021;433:115783. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115783>
- Петров ВИ, Рязанова АЮ, Привальцева НС, Некрасов ДА. Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(4):365–80. Petrov VI, Ryazanova AY, Privaltseva NS, Nekrasov DA. Experience of using remdesivir in patients with novel coronavirus infection. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(4):365–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380>
- Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5):849–58. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key361>
- Serviddio G, Villani R, Stallone G, Scioscia G, Foschino-Barbaro MP, Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183. <https://doi.org/10.1177/1756284820959183>
- Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, Schwambach KH, Tovo CV, Blatt CR. Drug-induced liver injury and COVID-19: a review for clinical practice. *World J Hepatol.* 2021;13(9):1143–53. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i9.1143>
- Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: a review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020;40(8):843–56. <https://doi.org/10.1002/phar.2438>

23. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Hepatol*. 2018;2018:5253623. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>
24. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):195–204. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709030-00008>
25. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(1):1–18. <https://doi.org/10.1080/15563650500394571>
26. Park BK, Dear JW, Antoine DJ. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:2101. PMID: 26479248
27. Tsuda T, Tada H, Tanaka Y, Nishida N, Yoshida T, Sawada T, et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1629-8>
28. Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6(3):228–36. <https://doi.org/10.2174/157016108784912019>
29. Pelli N, Setti M, Ceppa P, Toncini C, Indiveri F. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):921–4. <https://doi.org/10.1097/00042737-200308000-00014>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.И. Петров — дизайн исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.Ю. Рязанова и Н.С. Токарева — сбор и обработка данных медицинских карт, написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике ВолгГМУ (протокол № 2021/085 от 24.12.2021).

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vladimir I. Petrov* designed the study, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Anastasia Yu. Ryazanova* and *Natalia S. Tokareva* collected and processed data from medical records, drafted the manuscript, and approved the final version for publication.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee at the Volgograd State Medical University (Approval No. 2021/085 of 24 December 2021).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Рязанова Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

Токарева Наталья Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

Vladimir I. Petrov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

Natalia S. Tokareva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

Поступила 01.09.2023

После доработки 15.01.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Online first 28.04.2024

Received 1 September 2023

Revised 15 January 2024

Accepted 6 March 2024

Online first 28 April 2024

УДК 615.015.2:615.03:615.065:616.72-002.77

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>

Обзор | Review



Повышение эффективности и безопасности использования метотрексата: фокус на лекарственные взаимодействия (обзор)

С.А. Докторова^{1,✉}, Ю.Ю. Грабовецкая^{1,2}, М. Стефанов¹, В.В. Рафальский¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,

ул. Александра Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностическая поликлиника

Областной клинической больницы Калининградской области»,

ул. Клиническая, д. 74, г. Калининград, 236016, Российская Федерация

✉ Докторова Светлана Алексеевна svdoktorova96@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Метотрексат (МТ) — базисный противовоспалительный препарат (БПВП) в лечении ревматоидного артрита, является эталоном для оценки эффективности и безопасности биологических, а также таргетных синтетических препаратов. Однако узкий терапевтический диапазон МТ, вариабельность фармакокинетических и фармакодинамических показателей у пациентов, а также потенциальные клинически значимые лекарственные взаимодействия могут явиться причинами неэффективности лечения и повышения риска развития нежелательных реакций (НР).

ЦЕЛЬ. Описать ключевые клинически значимые лекарственные взаимодействия метотрексата при терапии ревматологических заболеваний и определить возможные подходы к решению данной проблемы на основании анализа данных литературы.

ОБСУЖДЕНИЕ. МТ характеризуется фармакокинетическими лекарственными взаимодействиями, происходящими на этапах всасывания, проникновения в клетку и выведения препарата. Показано, что на элиминацию МТ и его терапевтические эффекты могут оказывать влияние некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, теофиллин, сульфасалазин, антибактериальные средства и ингибиторы протонной помпы. Основными НР, связанными с приемом МТ, являются гематотоксичность, гепатотоксичность, повреждение легочной ткани (интерстициальный пневмонит, фиброз легких) и нарушение функции почек. Тяжесть НР зависит от дозы МТ, сопутствующих заболеваний и приема других препаратов. Токсичность МТ может усиливаться при одновременном приеме лекарственных препаратов, которым свойственны гематотоксичность и негативное влияние на функцию почек (нарушение путей элиминации лекарственных средств). При совместном назначении МТ и лекарственных препаратов, имеющих описанные в литературе клинически значимые лекарственные взаимодействия, также необходимо учитывать факторы риска конкретного пациента. Среди наиболее значимых факторов риска: среднетяжелые и тяжелые нарушения функции почек и печени, пожилой возраст, полипрагмазия и гипоальбуминемия.

ВЫВОДЫ. Описаны потенциальные клинически значимые лекарственные взаимодействия между МТ и некоторыми нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальными препаратами, ингибиторами протонной помпы, которые могут привести к повышению токсичности МТ, снижению его эффективности и зависят от индивидуальных особенностей пациентов. Депрескрайбинг, кратковременная отмена и оптимизация дозирования МТ могут рассматриваться как подходы к снижению рисков лекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: метотрексат; лекарственные взаимодействия; нежелательные реакции; фармакокинетика; фармакодинамика; безопасность лекарственных средств; ревматоидный артрит;

© С.А. Докторова, Ю.Ю. Грабовецкая, М. Стефанов, В.В. Рафальский, 2024

базисные противовоспалительные препараты; биологические препараты; ингибиторы протонной помпы; нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Докторова С.А., Грабовецкая Ю.Ю., Стефанов М., Рафальский В.В. Повышение эффективности и безопасности использования метотрексата: фокус на лекарственные взаимодействия (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):285–298. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>

Финансирование. Работа была поддержана из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта, научный проект № 123102600004-1.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Enhancing the Efficacy and Safety of Methotrexate Treatment: A Focus on Drug Interactions (Review)

Svetlana A. Doktorova^{1,✉}, Yuliya Yu. Grabovetskaya^{1,2}, Michail Stefanov¹, Vladimir V. Rafalskiy¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Alexander Nevsky St., Kaliningrad 236041, Russian Federation

² Clinical and Diagnostic Outpatient Clinic of the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region,
74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russian Federation

✉ Svetlana A. Doktorova svdoktorova96@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Methotrexate (MTX) is the main disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) and the gold standard for the safety and efficacy evaluation of biologicals and targeted small molecules. However, its narrow therapeutic range, interpatient variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics, and potential clinically relevant drug–drug interactions (DDIs) may lead to treatment failure and increase the risk of adverse drug reactions (ADRs).

AIM. The study aimed to describe the main clinically significant DDIs associated with MTX used in rheumatic disease therapy and determine possible approaches to addressing this issue based on a literature review.

DISCUSSION. MTX is characterised by pharmacokinetic DDIs during absorption, cell penetration, and elimination. Some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), theophylline, sulfasalazine, antibacterial agents, and proton pump inhibitors (PPIs) affect MTX elimination and therapeutic effects. The main ADRs associated with MTX include haematotoxicity, hepatotoxicity, lung tissue damage (interstitial pneumonitis and pulmonary fibrosis), and renal dysfunction. The severity of these ADRs depends on the dose, comorbidities, and concomitant therapy. The toxicity of MTX may be increased by the concomitant administration of medicinal products that exhibit haematotoxicity and affect renal function (impair the elimination of medicines). When co-administering MTX and medicines having clinically significant DDIs described in the literature, healthcare providers should consider the risk factors for each individual patient. The most significant risk factors include moderate to severe renal and hepatic impairment, older age, polypharmacy, and hypoalbuminemia.

CONCLUSIONS. This article describes potential clinically significant interactions between MTX and certain NSAIDs, antibacterial agents, and PPIs that depend on individual patient characteristics and may increase the toxicity or decrease the effectiveness of MTX. MTX deprescribing, short-term withdrawal, and dosing optimisation may be considered as approaches to DDI risk mitigation.

Keywords: methotrexate; drug interactions; adverse drug reactions; pharmacokinetics; pharmacodynamics; safety; rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biologicals; proton pump inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Doktorova S.A., Grabovetskaya Yu.Yu., Stefanov M., Rafalskiy V.V. Enhancing the efficacy and safety of methotrexate treatment: a focus on drug interactions (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):285–298. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>

Funding. This research was supported by funds provided to the Immanuel Kant Baltic Federal University through the Russian Federal Academic Leadership Programme "Priority 2030" (project No. 123102600004-1).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прорыв в фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний и появление новых таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБВП), на сегодняшний день метотрексат (МТ) занимает одно из ведущих мест в терапии и является основным лекарственным средством (ЛС) в назначениях пациентам¹ [1, 2]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой частоте назначений МТ: согласно мировой статистике, 500 тыс. пациентов с ревматоидным артритом (РА) ежегодно получают лечение данным препаратом [3]. Так, в Румынии в 2014 г. МТ занимал 24,8% [4], в России в 2013–2014 гг. – 52,7%, а в 2017 г. – 58,9% в структуре назначений среди всех ЛС [5]. Общероссийский регистр больных артритом (ОРЕЛ) к 2015 г. включал 58,6% пациентов, которые в качестве базисной терапии получали МТ в парентеральной или таблетированной форме [2]. Более того, согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России [2, 6], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [7], Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR) [8], Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [9] и национальных ассоциаций ревматологов МТ активно рассматривается в качестве препарата первой линии для терапии пациентов как с ранними проявлениями РА, так и с развернутой стадией заболевания [10, 11]. Комбинации МТ с другими БВП, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), тсБВП, а также с глюкокортикостероидами рекомендованы пациентам с высокой активностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [7, 12].

Известно, что МТ демонстрирует достаточно высокую эффективность в терапии аутоиммунных заболеваний. Однако вследствие узкого терапевтического диапазона препарата, вариабельности фармакокинетических и фармакодинамических показателей у различных пациентов, а также потенциальных клинически значимых лекарственных взаимодействий (ЛВ) лечение может быть неэффективным, риски развития нежелательных реакций (НР) повышаются [13].

Важно отметить, что у ревматологических пациентов высока распространенность сопутствующих заболеваний, таких как дислипидемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение и остеопороз, лечение которых сопровождается назначением дополнительных ЛС [14–16]. Кроме того, пациенты часто используют ЛС для симптоматического лечения и имеют высокий риск полипрагмазии, что может значительно увеличить количество потенциальных ЛВ и привести к повышению токсичности терапии, несмотря на применение низких доз препарата, и снижению комплаентности [17, 18]. В исследовании F. Begatini и соавт. [14] у 103 пациентов, принимающих МТ в комбинации с другими ЛС, были зарегистрированы порядка 19 ЛВ, 15 из которых отнесены к тяжелым, 4 – к умеренным; в среднем на 1 пациента приходилось 3,0±1,2 потенциальных ЛВ. Согласно данным, полученным S.N. Ma и соавт. [15], ЛВ явились одной из основных проблем (33,6% случаев), связанных с приемом БВП у пациентов с РА ($n=200$).

С точки зрения клинической значимости целесообразно рассмотреть потенциальные ЛВ МТ, происходящие на фармакокинетическом и фармакодинамическом уровнях, которые могут оказывать влияние на почечные пути элиминации ЛС и терапевтические эффекты.

Цель работы – описать ключевые клинически значимые лекарственные взаимодействия метотрексата при терапии ревматологических заболеваний и определить возможные подходы к решению данной проблемы на основании анализа данных литературы.

Поиск информации проводили в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, ScienceDirect, на платформе ResearchGate по ключевым словам на русском и английском языках: «метотрексат», «лекарственные взаимодействия», «базисные противовоспалительные препараты», «ревматоидный артрит», «потребление метотрексата», «безопасность» и «нежелательные реакции». Были проанализированы обзорные статьи, мета-анализы, оригинальные статьи и описания серии случаев, опубликованные в период с 2013 по 2023 гг. В обзор были включены также более ранние публикации, если в них были описаны клинко-фармакологические параметры,

¹ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия МТ. Дополнительно была использована информация базы данных DrugBank², официальные инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, размещенные на сайтах Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации³, Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)⁴, Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁵.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Лекарственные взаимодействия

Согласно данным литературы, совместный прием МТ с рядом ЛС приводит к клинически значимым ЛВ [19]. Главным образом, это фармакокинетические взаимодействия, происходящие на уровне проникновения МТ в клетку и выведения через почки [20, 21]. ЛВ могут возникать с препаратами, которые увеличивают/подавляют экспрессию или активность транспортеров ЛС, то есть изменяют функционирование печеночных и почечных путей элиминации МТ [22, 23].

Важно отметить, что существует некоторая разница между ЛВ при применении МТ в низких дозах в ревматологической практике и в высоких дозах при онкологических заболеваниях. Длительное применение низких доз МТ приводит к необходимости расширения назначений: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для лечения обострений заболевания и хронических болей, ингибиторы протонной помпы (ИПП) с целью гастропротекции и антибактериальные средства для лечения инфекционных заболеваний [20].

Фармакокинетические взаимодействия метотрексата

После перорального приема МТ всасывается в проксимальной части тощей кишки посредством работы протонно-связанного

транспортера фолатов (PCFT/SLC46A1) [24], который переносит восстановленные фолаты и МТ [25]. Биодоступность МТ в среднем равна 60% и может варьировать в зависимости от дозы, пути введения и индивидуальных особенностей пациентов⁶ [26–29]. Данные литературы подтверждают, что совместное применение с ИПП может увеличивать пероральную абсорбцию МТ при конкурентном связывании с белками множественной лекарственной резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), расположенными в слизистой оболочке тонкой кишки [20, 30].

Примерно 46–50% МТ связывается с белками плазмы, преимущественно с альбуминами⁷ [26, 29, 31]. Считается, что ЛВ, обусловленные конкуренцией за связь с белками плазмы, не являются клинически значимыми, поскольку МТ не имеет высокой степени связывания с альбумином и имеет низкий коэффициент печеночной экстракции [22]. Однако, согласно официальной инструкции по применению⁸, необходимо проводить тщательное наблюдение пациентов, которым назначается одновременный прием МТ с барбитуратами, салицилатами, доксорубицином, фенитоином и другими препаратами, обладающими высокой степенью связывания с белками плазмы.

Согласно данным литературы, около 10% МТ подвергается пресистемному метаболизму в печени с помощью альдегидоксидазы с образованием активного метаболита — 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ), циркулирующего в крови [29, 32]. Таким образом, печеночный метаболизм МТ не имеет клинического значения в формировании ЛВ препарата. Примерно 5% МТ метаболизируется кишечной микрофлорой, превращаясь в формы 2,4-диамино-N-метилптероинового (DAMPA) и глютаминовой кислот [25, 29].

Внутриклеточный метаболизм препарата происходит преимущественно в эритроцитах, лейкоцитах, гепатоцитах и синовиоцитах; связан с активностью ферментов фолиполиглутамат синтетазы (FPGS) и γ-глутамилгидролазы (GGH) [31]. Активный транспорт МТ через клеточную

² <https://drugbank.com>

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁴ <https://fda.gov>

⁵ <https://ema.europa.eu>

⁶ Methotrexate. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>

Метотрексат. Инструкция по медицинскому применению. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-8f676a10a600

⁷ Jylamvo 2 mg/ml oral solution. Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_en.pdf

⁸ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-8f676a10a600

мембрану осуществляется с использованием трансмембранной транспортной системы, опосредованной белками-переносчиками [34]. FPGS внутриклеточно опосредует последовательное добавление остатков глутаминовой кислоты к МТ и его превращение в МТ-полиглутамат (МТПГ) [34]. В то же время посредством работы фермента GGH происходит отщепление остатков глутаминовой кислоты от МТПГ, который трансформируется в МТ-глутамат 1 — метаболит, способный покидать клетки с помощью АТФ-транспортеров [29, 35]. Данный механизм позволяет поддерживать равновесную концентрацию (steady-state concentration, CSS) МТ внутри клеток [36].

Внутриклеточное накопление МТПГ способствует продолжительному противовоспалительному действию препарата и позволяет принимать МТ один раз в неделю, несмотря на относительно короткий период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы [37]. В исследовании *in vitro* на культуре гепатоцитов человека было обнаружено, что индукторы цитохрома Р450 типа 2Е1 (этанол, парацетамол) способствуют увеличению окислительного стресса в клетках, содержащих МТПГ, что выражается в увеличении продукции провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α)) и истощении цитозольного и митохондриального глутатиона — важного биологически активного антиоксиданта [38]. Согласно предположениям авторов, описанный механизм усиливает цитотоксичность МТ и может способствовать апоптозу клеток [38]. В литературе описаны различные временные диапазоны $T_{1/2}$ МТ, в среднем данный показатель находится в пределах 4,5–10,0 ч для малых доз [25]. В начальной фазе $T_{1/2}$ составляет от 2 до 4 ч, в конечной фазе — 3–10 ч (малые дозы) и 8–15 ч (высокие дозы)⁹ [26].

В настоящее время известно, что на выведение МТ и его терапевтические эффекты влияют некоторые НПВП [39–41], теофиллин [42], сульфасалазин [43], антибактериальные средства (ко-тримоксазол, ванкомицин, пенициллины) [20, 44–47] и ИПП [19, 48, 49]. Согласно исследованиям популяционной фармакокинетики, около 80% МТ в неизменном виде выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [25, 29, 35, 50, 51]. В этом процессе принимает участие ряд белков-переносчиков, имеющих сродство к МТ (SLC22A6,

SLC22A8, SLC19A1, ABCG2, ABCC2, ABCC4) [29, 33, 34]. Путем канальцевой секреции транспортеры органических анионов (organic anion transporter, OAT) OAT1, OAT3 и переносчик восстановленных фолатов 1 (reduced folate carrier-1, RFC1) переносят МТ из крови через базолатеральную мембрану. Предполагается, что некоторые НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин) повышают концентрацию МТ за счет снижения его канальцевой секреции через почечные OAT1, OAT3, вероятно, в результате конкуренции, а также за счет уменьшения синтеза простагландинов (уменьшение гломерулярного кровотока и, как следствие, снижение клиренса) [20, 52, 53].

Белки, связанные с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug resistance protein) 2, 4 и BCRP, переносят МТ через апикальную мембрану в мочу, где он выводится из организма [35]. На данном уровне были описаны некоторые ЛВ с ИПП (в частности, омепразол), которые ингибируют АТФ-зависимое выведение МТ через BCRP в проксимальных канальцах почек [20, 30].

Вторым по значимости путем экскреции МТ является выведение неизменного препарата и его метаболита 7-ОН-МТ с желчью, на который приходится по некоторым данным до 30% всей дозы препарата: 5–20% — МТ, 1–5% — 7-ОН-МТ¹⁰ [29]. И лишь небольшая часть подвергается энтерогепатической рециркуляции (L-форма МТ) [25, 54].

Информация о фармакокинетических параметрах метотрексата обобщена в *таблице 1*.

Фармакодинамические взаимодействия метотрексата

Эффективность терапии МТ обусловлена его плеiotропным действием (влиянием на несколько мишеней), включающим ингибирование дигидрофолатредуктазы, уменьшение запасов внутриклеточных фолатов, а также снижение синтеза ДНК [56]. Перечисленные эффекты приводят к развитию антипролиферативного эффекта препарата, который наблюдается при назначении высоких доз МТ [56, 57]. Считается, что противовоспалительный эффект при назначении низких доз опосредуется активностью 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотида (AICAR), который превращается в аденозин — мощный эндогенный противовоспалительный медиатор, при этом

⁹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-afff-8f676a10a600

¹⁰ Jylamvo 2 mg/ml oral solution. Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_en.pdf

Таблица 1. Фармакокинетические параметры метотрексата**Table 1.** Pharmacokinetic parameters of methotrexate

Фармакокинетический параметр <i>Pharmacokinetic parameter</i>	Показатель <i>Parameter value</i>	Источник <i>Source</i>
Биодоступность (F) <i>Bioavailability (F)</i>	64–90%	[26–29], ¹¹
Период полувыведения ($T_{1/2}$) <i>Half-life period ($T_{1/2}$)</i>	Начальная фаза: 2–4 ч Конечная фаза: • малые дозы — 3–10 ч; • большие дозы — 8–15 ч <i>Initial phase: 2–4 h</i> <i>Terminal phase:</i> • <i>low doses: 3–10 h;</i> • <i>high doses: 8–15 h</i>	[25, 26]
Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) <i>Time to peak concentration (T_{max})</i>	0,75–6 ч <i>0.75–6 h</i>	[29], ¹²
Максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) <i>Maximum serum concentration (C_{max})</i>	0,3–1,6 мкмоль/л <i>0.3–1.6 μmol/L</i>	[55]
Метаболиты <i>Metabolites</i>	7-ОН-MT, DAMPA. Внутриклеточные: MT-глутамат, МТПГ 2–5 <i>7-OH-MTX, DAMPA.</i> <i>Intracellular: MTX-glutamate, MTXPG 2–5</i>	[25, 29, 32, 34]
Связывание с белками плазмы <i>Plasma protein binding</i>	46–50%	[26, 29, 31], ¹³
Выведение <i>Elimination</i>	80% — почками (клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и реабсорбция); ~20% — с желчью <i>80% renal excretion (glomerular filtration, tubule secretion and reabsorption);</i> <i>~20% biliary excretion</i>	[25, 29, 35, 50, 51, 54], ¹⁴

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. DAMPA — 2,4-диамино-N-метилптерроиновая кислота, 7-ОН-MT — 7-гидроксиметотрексат, MT-глутамат — метотрексат-глутамат, МТПГ 2–5 — метотрексат-полиглутамат с 2–5 остатками глутаминовой кислоты.

Note. DAMPA, 2, 4-diamino-N-methylpteroic acid; 7-OH-MTX, 7-hydroxy-methotrexate; MTX-glutamate, methotrexate glutamate; MTXPG 2–5, methotrexate polyglutamate (2–5 glutamic acid residues).

происходит усиленное высвобождение адениновых нуклеотидов во внеклеточное пространство [58, 59]. Еще один комплексный механизм действия MT был изучен на модели *Drosophila melanogaster*, он связан с подавлением активности внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT [60]. Авторы отмечают, что ингибирование фосфорилирования STAT1 и STAT5 является дозозависимым эффектом и наиболее выражено при концентрации MT ≥ 1 мкМ [60], что примерно соответствует уровню максимальной сывороточной концентрации C_{max} после перорального приема низких доз MT при РА. В других исследованиях при тестировании на клетках человека (HDLM2 — лимфома Ходжкина, HEL — острый миелоидный лейкоз, экспрессирующий вариант JAK2 V617F) MT значительно снижал

фосфорилирование JAK1, STAT1 и STAT5 [61]. Учитывая тот факт, что внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT играет важную роль в воспалительных процессах, можно предположить, что ингибирование данного пути может быть эффективным при терапии РА низкими дозами MT [57, 62].

Фармакодинамические межлекарственные взаимодействия MT характеризуются изменением эффектов препарата: развитием и/или усилением НР, изменением эффективности терапии, что опосредовано механизмами действия других ЛС при определенных нозологиях [23]. В частности, показано, что одновременный прием MT с витаминными препаратами, содержащими фолиевую кислоту, фолиновую кислоту (лейковорин) или их производные, может снижать

¹¹ Methotrexate. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>¹² Methotrexate tablets, for oral use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/040054s015,s016,s017.pdf¹³ Jylamvo 2 mg/ml oral solution. Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_en.pdf¹⁴ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-f676a10a600

терапевтический эффект МТ в связи с фармакодинамическим антагонизмом или конкурентным ингибированием рецепторов [63]. Примером фармакодинамического синергизма может являться комбинированная терапия МТ и тсБПВП: клинически значимые взаимодействия характеризуются увеличением эффективности лечения РА, что приводит к благоприятному течению заболевания, достижению ремиссии в более короткий срок [64–66]. Совместный прием бБПВП с МТ рассматривается в качестве рациональной терапии при высоком риске иммуногенности и тяжелом течении РА [67]. В отличие от МТ, другие тсБПВП не оказывают протективного эффекта на иммуногенность биологических препаратов [21, 68, 69].

Взаимодействие метотрексата с некоторыми группами лекарственных средств

Согласно результатам проведенных исследований такие НПВП, как индометацин, диклофенак, напроксен и кетопрофен, могут снижать клиренс МТ, что приводит к увеличению концентрации МТ в сыворотке крови [70]. В работе T.S. Trasy и соавт. [71] было показано, что холин-магний трисалицилат и ибупрофен значительно снижали почечный клиренс МТ (84 мл/мин для холин-магний трисалицилата, 70 мл/мин для ибупрофена и 117 мл/мин в контрольной группе), и все три препарата (холин-магний трисалицилат, ибупрофен, напроксен) влияли на его системный клиренс (128, 101, 131 мл/мин соответственно по сравнению с контрольной группой 168 мл/мин). Авторы отметили, что достаточно сложно прогнозировать возможные изменения фармакокинетических параметров МТ в связи с высокой межличностной вариабельностью показателей. Ретроспективное исследование ЛВ высоких доз МТ в популяции пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций показало, что тяжелые токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, кровяной и мочевыделительной систем наблюдались у 9 из 36 пациентов, из них в качестве сопутствующей терапии 4 получали кетопрофен и один — диклофенак [39].

Следовательно, сопутствующая терапия НПВП при применении МТ потенциально может привести к увеличению интенсивности и частоты возникновения признаков гемато- и гепатотоксичности, желудочно-кишечных симптомов, снижению функции почек [70, 71]. В то же время по данным других авторов подтверждения

клинически значимых ЛВ МТ и НПВП отсутствуют [72–75]. В частности, в сравнительном исследовании C.F. Stewart и соавт. [72] у пациентов, принимавших в качестве сопутствующей терапии напроксен, не было зарегистрировано значимого изменения системного и почечного клиренса МТ, а также изменения показателя связывания с белками плазмы по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими монотерапию низкими дозами МТ. Авторы отмечают, что дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение долгосрочной комбинированной терапии МТ + напроксен и включать пациентов с различной степенью нарушения функции почек [72]. В исследовании M.P. Iqbal и соавт. [76] была проведена оценка концентраций МТ в сыворотке крови и фармакокинетических показателей (площадь под фармакокинетической кривой (AUC), C_{max} , $T_{1/2}$, общий клиренс и объем распределения (V_d)) у 37 пациентов, принимавших низкие дозы МТ (7,5–10 мг/нед. перорально) и НПВП. Полученные результаты показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетических параметров МТ. Что касается исследований ЛВ МТ и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), у пациентов с РА было продемонстрировано также отсутствие статистически значимого изменения фармакокинетики и появлений НР [77–79].

Результаты исследований показывают клинически значимое повышение плазменных концентраций МТ при совместном приеме высоких доз МТ и ИПП [22, 80]. Доказано, что совместный прием омепразола или лансопризола приводит к снижению клиренса МТ на 27% и 7-ОН-МТ на 39% у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций [81]. В настоящее время в литературе описаны два основных механизма влияния ИПП на выведение МТ. Первый механизм связан с ингибированием ИПП почечной H^+/K^+ -АТФазы, которая поддерживает активную канальцевую секрецию МТ и приводит к увеличению $T_{1/2}$ МТ [48]. Вторым механизмом обусловлен ингибированием ИПП АТФ-зависимого выведения МТ через белки множественной лекарственной резистентности (в частности, BCRP) в проксимальных канальцах почек и желудочно-кишечном тракте [20, 30]. Особый интерес вызывает изучение взаимодействий ИПП, НПВП и низких доз МТ как одной из частых комбинаций в клинической практике. В частности, в исследовании M. Vakily и соавт. [82] была проведена

оценка фармакокинетических параметров МТ и 7-ОН-МТ у 28 пациентов с РА, принимающих лансопризол и напроксен. Результаты исследования продемонстрировали, что совместное назначение низких доз МТ в сочетании с лансопризолом и напроксеном не изменяет фармакокинетику МТ и его метаболита 7-ОН-МТ. Не обнаружено достоверных отличий T_{max} : пиковые концентрации МТ достигались приблизительно через 1,3 ч после перорального приема и в среднем через 7 ч для метаболита 7-ОН-МТ в обеих группах терапии [82]. Авторы отмечают, что совместный прием напроксена и лансопризола с МТ также не влиял на почечный клиренс и уровни C_{max} МТ и 7-ОН-МТ.

Таким образом, исследования ЛВ высоких доз МТ и ИПП демонстрируют клинически значимое снижение клиренса МТ и метаболита 7-ОН-МТ, тогда как ЛВ низких доз МТ не вызывают значимых изменений фармакокинетических параметров. Учитывая потенциальные ЛВ, необходимо проводить мониторинг НР у пациентов, получающих МТ в режиме высоких доз с одновременным приемом других ЛС.

В настоящее время накоплены ограниченные данные о возможном развитии НР при одновременном применении МТ с некоторыми антимикробными препаратами, такими как ко-тримоксазол, ванкомицин и пенициллины [20, 44–47]. Было показано, что при совместном приеме МТ и ко-тримоксазола повышается риск развития НР (в частности, панцитопении) [83]. Этот эффект может быть связан с синергичным антифолатным действием препаратов, однако точный механизм взаимодействия неизвестен [45]. Важно отметить, что более выраженная степень тяжести НР ассоциирована с одновременным приемом высоких доз как МТ, так и ко-тримоксазола, в особенности у пожилых пациентов и пациентов со сниженной функцией почек [45]. В одном из клинических случаев описано ЛВ высоких доз МТ (10 циклов) и амоксициллина в дозе 1 г каждые 6 ч перорально [44]. У 16-летнего пациента с высокодифференцированной остеогенной саркомой комбинация ЛС вызвала увеличение сывороточной концентрации МТ: 53,5, 17,8, 3,9 мкмоль/л через 24, 48 и 72 ч соответственно; НР в виде нарушения функции почек (креатинин сыворотки 2,2 мг/л, азот мочевины 24,3 ммоль/л), лейкопении (2100 кл/мм^3), тромбоцитопении (69000 кл/мм^3), мукозита, язвенного стоматита, тошноты и рвоты, повышения температуры тела до 39°C , очаговой алопеции и эритематозной кожной сыпи [44].

В литературе описано несколько случаев повышения риска развития НР при совместном применении МТ и ванкомицина [47, 84]. Угнетение почечной элиминации МТ приводит к усилению его токсичности в виде повышения активности печеночных трансаминаз, кровотечения и панцитопении на фоне острого повреждения почек вследствие нефротоксичности ванкомицина [47].

При совместном приеме МТ и ингибиторов ФНО- α возможно взаимодействие на фармакодинамическом и фармакокинетическом уровнях [21]. Повышение активности печеночных ферментов является частым НР при применении МТ, однако может возникать во время терапии ингибиторами ФНО- α . Согласно данным сообщений авторам не удалось подтвердить, приводит ли комбинация МТ и ББПВП к повышенному риску гепатотоксичности [85]. Изучено влияние МТ на выработку блокирующих антител к ББПВП: проведенный метаанализ [86] показал, что доля пациентов с выявляемыми антителами уменьшилась на 41% при совместном применении МТ + инфликсимаб и МТ + адалимумаб (отношение рисков (ОР) 0,59, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,50–0,70).

В настоящее время опубликованы результаты небольшого количества исследований, описывающих ЛВ между тсБПВП (ингибиторами янус-киназ (JAK), ингибиторами фосфодиэстеразы 4) и МТ [64–66, 87]. Большинство из них посвящено изучению взаимодействий МТ и тофацитиниба. Тофацитиниб – ингибитор JAK, часто используемый в комбинации с МТ у пациентов с РА. По данным [86] не обнаружено изменений фармакокинетических параметров МТ и тофацитиниба при их совместном применении. В других исследованиях частота НР была сходной как при монотерапии МТ, так и при комбинированной терапии [21, 65]. Согласно результатам исследования, посвященного изучению ЛВ пемфидитиниба и МТ у пациентов с РА, не наблюдалось изменения фармакокинетических параметров при совместном приеме данных ЛС [88].

Рекомендации по снижению рисков лекарственных взаимодействий при применении метотрексата

Одним из важных вопросов является поиск подходов к уменьшению риска развития НР и мониторингу ЛВ при применении МТ. В настоящее время активно изучаются два подхода для контроля потенциальных ЛВ: депрескрайбинг [89] и кратковременная отмена МТ [90, 91].

Под термином «депрескрайбинг» понимают прекращение приема или снижение дозы сопутствующих ЛС с целью улучшения терапевтического эффекта и уменьшения рисков развития НР, ЛВ и отмены нецелесообразных назначений (особенно у пожилых пациентов) [92, 93]. В исследовании D. Garfinkel и соавт. [94] были включены 70 пациентов (возраст $82,8 \pm 6,8$ г.), в среднем каждый пациент получал одновременно $7,7 \pm 3,7$ препаратов. В 91,4% случаев было рекомендовано прекращение приема препаратов (в среднем на $4,4 \pm 2,5$ на одного пациента), из них в 81% случаев достигнуто успешное прекращение лечения, не было отмечено клинически значимых НР, и 88% пациентов отметили улучшение общего состояния [94].

Другой подход в профилактике ЛВ и НР — кратковременное прекращение приема МТ — может быть использован в особых случаях, таких как угрожающие жизни инфекции, вакцинация или оперативное вмешательство, с целью минимизации иммуносупрессивного действия [90, 91]. Например, в двух рандомизированных клинических исследованиях был изучен эффект временного прекращения приема МТ в период 2 и 4 нед. на время сезонной вакцинации от гриппа с последующей оценкой активности РА и частоты обострений по сравнению с исходным уровнем [95]. Частота обострений оказалась значительно выше в группе пациентов с 4-недельным перерывом в лечении: частота обострений по шкале активности болезни DAS-28 (Disease Activity Score-28) достигла 20,5%, тогда как в группе с 2-недельным перерывом она составила 10,8%, в группе контроля (пациенты, продолжающие прием МТ) — 5,8% [95]. Важно отметить, что в обеих группах после возобновления лечения активность заболевания и частота обострений вернулись к исходному уровню. Следовательно, прекращение приема МТ в период не более чем на 2 нед. является обоснованным и может применяться в клинической практике при возникновении особых случаев у пациента. В рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) с целью оптимизации терапии РА и профилактики НР изучен подход персонального дозирования МТ с перерасчетом дозы на площадь

поверхности тела для подкожного применения (нижняя граница расчетной дозы $12,5 \text{ мг/м}^2$) [96]. После 6 мес. лечения значительно снизилась активность заболевания (по DAS-28-СРБ) и количество НР в группе пациентов с РА, получающих монотерапию МТ в дозе $\geq 12 \text{ мг/м}^2$ [96]. Авторы указали, что данный подход может использоваться для достижения целей терапевтического эффекта и безопасности лечения.

Новыми подходами к мониторингу НР в настоящее время являются машинное обучение [97] и метод глобальных триггеров (Global Trigger Tools, GTT) [98]. Согласно данным литературы метод GTT позволяет отслеживать так называемые «триггеры» в медицинской документации, которые косвенно свидетельствуют о развившихся НР, и проводить их дальнейший целенаправленный анализ [98]. С помощью машинного обучения в одном из исследований [97] разработана модель для прогнозирования гепатотоксичности применения низких доз МТ с учетом факторов риска пациентов. Благодаря такому подходу выявлена гепатотоксичность в 35,68% случаев (279 из 782 пациентов) [97]. Разработка подходов, основанных на автоматизированном поиске и репортировании НР, может способствовать повышению безопасности применения МТ в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенных исследований позволяет заключить, что существует ограниченное количество клинически значимых ЛВ с развитием НР, характерных для метотрексата. Наиболее важными в клинической практике являются ЛВ метотрексата с ИПП и некоторыми НПВП, при которых нарушаются механизмы выведения метотрексата и возрастает частота развития токсических реакций. Комбинации метотрексата и бБПВП, тсБПВП в настоящее время считаются терапевтически целесообразными в связи с их фармакодинамическими эффектами и синергизмом действия.

Таким образом, понимание механизмов ЛВ метотрексата и тщательный динамический мониторинг НР могут повысить эффективность и безопасность применения метотрексата, приверженность к лечению, учитывая индивидуальные факторы риска у конкретных пациентов.

Литература / References

- Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:16–25. PMID: 23874006
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ, Лучихина ЕЛ, Лукина ГВ, Николенко МВ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54:50–62. Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, Luchikhina EL, Lukina GV, Nikolenko MV, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (communication I). *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54:50–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-50-62>
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. <https://doi.org/10.1002/art.23144>
- Anghel L-A. Utilization patterns of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Farmacia.* 2019;67(1):184–92. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.1.25>
- Левитан АИ, Решетко ОВ. Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(1):44–9. Levitan AI, Reshetko OV. Treatment of rheumatoid arthritis in the real-life practice. *Clin Pharmacol Therapy* 2019;28(1):44–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.31756/0869-5490-2019-1-44-49>
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ, Жилыев ЕВ, Амирджанова ВН и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):477–94. Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, Lukina GV, Zhilyaev EV, Amirdzhanova VN, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia” – 2014 (part 1). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108–23. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):357–75. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13513>
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Олюнин ЮА, Муравьев ЮВ, Баранов АА, Зоннова ЕВ и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):435–49. Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YuA, Muravyev YuV, Baranov AA, Zonova EV, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the all-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):435–49. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-435-449>
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5s):32–50. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5s):32–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-32-50>
- Tarp S, Jorgensen TS, Furst DE, Dossing A, Taylor PC, Choy EH, et al. Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):958–66. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.002>
- Silva MF, Ribeiro C, Goncalves VMF, Tiritan ME, Lima A. Liquid chromatographic methods for the therapeutic drug monitoring of methotrexate as clinical decision support for personalized medicine: a brief review. *Biomol Chromatogr.* 2018;32(5):e4159. <https://doi.org/10.1002/bmc.4159>
- Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespass GV, Pereira IA, Zimmermann AF, et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(1):20–39. English, Portuguese. PMID: 21412604
- Ma SN, Zaman Huri H, Yahya F. Drug-related problems in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:505–24. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S194921>
- Jeong H, Baek SY, Kim SW, Eun YH, Kim IY, Kim H, et al. Comorbidities of rheumatoid arthritis: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176260>
- Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology.* 2019;58(10):1767–76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez037>
- Ye L, Yang-Huang J, Franse CB, Rukavina T, Vasiljev V, Mattace-Raso F, et al. Factors associated with polypharmacy and the high risk of medication-related problems among older community-dwelling adults in European countries: a longitudinal study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):841. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03536-z>

19. Bourré-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1416–21. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090153>
20. Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2016;51(2):163–78. <https://doi.org/10.1177/1060028016672035>
21. Pflugbeil S, Böckl K, Pongratz R, Leitner M, Graninger W, Ortner A. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):511–21. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04526-3>
22. Leveque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(6):743–50. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.57>
23. Patane M, Ciriaco M, Chimirri S, Ursini F, Naty S, Gremiale RD, et al. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Pharmacol Sci*. 2013;2013:313858. <https://doi.org/10.1155/2013/313858>
24. Desmoulin SK, Hou Z, Gangjee A, Matherly LH. The human proton-coupled folate transporter: biology and therapeutic applications to cancer. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(14):1355–73. <https://doi.org/10.4161/cbt.22020>
25. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, Guiraud P, Giry C, Jafar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
26. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(3):194–210. <https://doi.org/10.2165/00003088-199630030-00002>
27. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645–8. PMID: 15088287
28. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016;33(3):369–78. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0295-8>
29. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4699–708. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05481-9>
30. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappara D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug–drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist*. 2012;17(4):550–4. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0431>
31. Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(1):12–9. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119>
32. Seideman P, Beck O, Eksborg S, Wennberg M. The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35(4):409–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb04158.x>
33. Lima A, Sousa H, Monteiro J, Azevedo R, Medeiros R, Seabra V. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers. *Pharmacogenomics*. 2014;15(12):1611–35. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.116>
34. Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, Ulrich CM, French D, Zaza G, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(10):679–86. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328343dd93>
35. Валиев ТТ, Семенова ВВ, Иконникова АЮ, Петрова АА, Бельшева ТС, Наседкина ТВ. Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей. *Современная онкология*. 2021;23(4):622–7. Valiev TT, Semenova VV, Ikonnikova AY, Petrova AA, Belysheva TS, Nasedkina TV. Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: a review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):622–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201127>
36. Murakami T, Mori N. Involvement of multiple transporters-mediated transports in mizoribine and methotrexate pharmacokinetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5(8):802–36. <https://doi.org/10.3390/ph5080802>
37. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Clendeninn NJ, Baram J, Koizumi S, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985;76(3):907–12. <https://doi.org/10.1172/JCI112088>
38. Neuman MG, Cameron RG, Haber JA, Katz GG, Malkiewicz IM, Shear NH. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytotoxicity. *Clin Biochem*. 1999;32(7):519–36. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(99\)00052-1](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(99)00052-1)
39. Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet*. 1986;1(8475):256–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90786-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90786-5)
40. Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Бутранова ОИ, Самсонова КИ. Метамизол натрия: регуляторный статус в разных странах мира, проблемы безопасности и ошибки применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):396–410. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Butranova OI, Samsonova KI. Sodium metamizole: regulatory status around the world, safety problems and medication errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):396–410 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>
41. Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, Iwaki M, Shiroyanagi Y, Nakayama H, et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(3):1162–70. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.121491>
42. Glynn-Barnhart AM, Erzurum SC, Leff JA, Martin RJ, Cochran JE, Cott GR, Szefer SJ. Effect of low-dose methotrexate on the disposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(2):180–6. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(91\)90326-j](https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90326-j)

43. Okada M, Fujii H, Suga Y, Morito S, Okada M, Nishigami J, et al. Drug interaction between methotrexate and salazosulfapyridine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Pharm Health Care Sci.* 2017;3:7. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0073-z>
44. Ronchera CL, Hernández T, Peris JE, Torres F, Grane-ro L, Jiménez NV, Plá JM. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxycillin. *Ther Drug Monit.* 1993;15(5):375–9. <https://doi.org/10.1097/00007691-199310000-00004>
45. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(3):203–5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12060>
46. Hamid M, Lashari B, Ahsan I, Micaily I, Sarwar U, Crocetti J. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(3):149–51. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1466598>
47. Haider L, Sharif S, Hasan A, McFarlane IM. Low-dose methotrexate toxicity in the setting of vancomycin-induced acute kidney injury. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(7):206–9. PMID: 32775622
48. Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;33(1):82–4. <https://doi.org/10.1007/BF00686028>
49. Tröger U, Stötzel B, Martens-Lobenhoffer J, Gollnick H, Meyer FP. Drug points: severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ.* 2002;324(7352):1497. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1497>
50. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaefferbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs.* 1994;47(1):25–50. <https://doi.org/10.2165/00003495-199447010-00003>
51. Miller DR, Letendre PW, DeJong DJ, Fiechtner JJ. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update. *Pharmacotherapy.* 1986;6(4):170–8. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1986.tb03472.x>
52. Kawase A, Yamamoto T, Egashira S, Iwaki M. Stereoselective inhibition of methotrexate excretion by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs via multidrug resistance proteins 2 and 4. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(2):366–74. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.229104>
53. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother.* 1992;26(2):234–7. <https://doi.org/10.1177/106002809202600219>
54. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S27–32. PMID: 21044430
55. Grim J, Chládek J, Martinková J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):139–51. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342020-00003>
56. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018;158:502–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>
57. Gremese E, Alivernini S, Tolusso B, Zeidler MP, Ferracoli G. JAK inhibition by methotrexate (and csDMARDs) may explain clinical efficacy as monotherapy and combination therapy. *J Leukoc Biol.* 2019;106(5):1063–8. <https://doi.org/10.1002/JLB.5RU0519-145R>
58. Hasko G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013;4:85. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00085>
59. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):301–7. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
60. Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, Danson SJ, Brown S, Zeidler MP. Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130078>
61. Chinnaiya K, Lawson MA, Thomas S, Haider MT, Down J, Chantry AD, et al. Low-dose methotrexate in myeloproliferative neoplasm models. *Haematologica.* 2017;102(9):e336–e9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.165738>
62. Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of Janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Auto Immun Highlights.* 2021;12(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13317-021-00153-5>
63. Panja S, Khatua DK, Halder M. Simultaneous binding of folic acid and methotrexate to human serum albumin: insights into the structural changes of protein and the location and competitive displacement of drugs. *ACS Omega.* 2018;3(1):246–53. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01437>
64. Liu Y, Zhou S, Nissel J, Wu A, Lau H, Palmisano M. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(6):456–65. <https://doi.org/10.1002/cpdd.109>
65. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH, Tofacitinib Study I. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1150–8. <https://doi.org/10.1002/acr.20494>
66. Payne C, Zhang X, Shahri N, Williams W, Cannady E. AB0492 Evaluation of potential drug–drug interactions with baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(Suppl 2):1063. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1627>
67. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD010227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>
68. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol.* 2015;55 Suppl 3:S60–74. <https://doi.org/10.1002/jcph.380>
69. Schaefferbeke T, Truchetet ME, Kostine M, Barnette T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clin-

- ical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):210–20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev277>
70. Iwaki M, Shimada H, Irino Y, Take M, Egashira S. Inhibition of methotrexate uptake via organic anion transporters OAT1 and OAT3 by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(6):926–31. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00970>
 71. Tracy TS, Krohn K, Jones DR, Bradley JD, Hall SD, Brater DC. The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(2):121–5. <https://doi.org/10.1007/BF00278469>
 72. Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(4):540–6. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.69>
 73. Skeith KJ, Russell AS, Jamali F, Coates J, Friedman H. Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17(8):1008–10. PMID: 2213774
 74. Combe B, Edno L, Lafforgue P, Bologna C, Bernard JC, Acquaviva P, et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics, with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol*. 1995;34(5):421–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.5.421>
 75. Hubner G, Sander O, Degner FL, Turck D, Rau R. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(5):845–51. PMID: 9150070
 76. Iqbal MP, Baig JA, Ali AA, Niazi SK, Mehboobali N, Husain MA. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Biopharm Drug Dispos*. 1998;19(3):163–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-081x\(199804\)19:3<163::aid-bdd82>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-081x(199804)19:3<163::aid-bdd82>3.0.co;2-l)
 77. Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, Hubbard RC, Harper KM, Geis GS. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2539–43. PMID: 10606360
 78. Hartmann SN, Rordorf CM, Milosavljev S, Branson JM, Chales GH, Juvin RR, et al. Lumiracoxib does not affect methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Ann Pharmacother*. 2004;38(10):1582–7. <https://doi.org/10.1345/aph.1E044>
 79. Schwartz JI, Agrawal NG, Wong PH, Miller J, Bachmann K, Marbury T, et al. Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(10):1202–9. <https://doi.org/10.1177/0091270009338939>
 80. Каратеев АЕ, Ермакова ЮА, Березюк АН, Соловьева ЕС. Метотрексат и ингибиторы протонной помпы – имеется ли негативное фармакологическое взаимодействие? *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):662–5. Karateev AE, Ermakova YuA, Berezyuk AN, Solov'eva ES. Methotrexate and proton pump inhibitors: are there any negative pharmacological effects? *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):662–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-662-5>
 81. Joerger M, Huitema AD, van den Bongard HJ, Baas P, Schornagel JH, Schellens JH, Beijnen JH. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02513.x>
 82. Vakily M, Amer F, Kukulka MJ, Andhivarothai N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(10):1179–86. <https://doi.org/10.1177/0091270005280100>
 83. Shimada T, Nishimura Y, Funada Y, Takenaka K, Kobayashi K, Urata Y, et al. [A case of *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis and trimethoprim-sulphamethoxazole induced pancytopenia]. *Alerugi*. 2004;53(6):575–81 (In Japanese). PMID: 15247519
 84. Blum R, Seymour JF, Toner G. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. *Ann Oncol*. 2002;13(2):327–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf021>
 85. Tobon GJ, Canas C, Jaller JJ, Restrepo JC, Anaya JM. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):578–81. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0169-y>
 86. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202220>
 87. Cohen S, Zwilllich SH, Chow V, Labadie RR, Wilkinson B. Co-administration of the JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(2):143–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x>
 88. Zhu T, Moy S, Valluri U, Cao Y, Zhang W, Sawamoto T, et al. Investigation of potential drug–drug interactions between peficitinib (ASP015K) and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Drug Investig*. 2020;40(9):827–38. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00937-z>
 89. Gnjidic D, Le Couteur DG, Hilmer SN. Discontinuing drug treatments. *BMJ*. 2014;349:g7013. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7013>
 90. Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):32–41. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.171>
 91. Park JK, Kim MJ, Choi Y, Winthrop K, Song YW, Lee EB. Effect of short-term methotrexate discontinuation on rheumatoid arthritis disease activity: *post-hoc* analysis of two randomized trials. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):375–9. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04857-y>
 92. Lee J, Singh N, Gray SL, Makris UE. Optimizing medication use in older adults with rheumatic musculoskeletal diseases: deprescribing as an approach when less may be more. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(12):1031–41. <https://doi.org/10.1002/acr2.11503>
 93. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ.

- Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24.
- Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
94. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Inter Med*. 2010;170(18): 1648–54. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.355>
95. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, Lee EB. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1559–65. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211128>
96. Грднева ГИ, Муравьев ЮВ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):41–7. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-41-47>
97. Gridneva GI, Muravyev YuV, Luchikhina EL, Demidova NV, Karateev DE. Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):41–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.3390/jcm12041599>
98. Samal L, Khasnabish S, Foskett C, Zigmont K, Faxvaag A, Chang F, et al. Comparison of a voluntary safety reporting system to a global trigger tool for identifying adverse events in an oncology population. *J Patient Saf*. 2022;18(6):611–6. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000001050>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.А. Докторова — написание основной части рукописи, разделов «Фармакокинетические взаимодействия метотрексата», «Заключение»; Ю.Ю. Грабовецкая — написание разделов «Введение», «Взаимодействия метотрексата с некоторыми группами лекарственных средств»; М. Стефанов — написание раздела «Фармакодинамические взаимодействия метотрексата»; В.В. Рафальский — концепция работы, написание основных разделов и раздела «Заключение», просмотр содержания рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Svetlana A. Doktorova drafted the main part of the manuscript, the section on pharmacokinetic interactions of methotrexate, and the conclusions. Yuliya Yu. Grabovetskaya drafted the introduction and the section on methotrexate interactions with medicinal products of certain groups. Michail Stefanov drafted the section on pharmacodynamic interactions of methotrexate. Vladimir V. Rafalskiy conceptualised the study, drafted the main part of the manuscript and the conclusions, and revised the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Докторова Светлана Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>

Грабовецкая Юлия Юрьевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Стефанов Михаил

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9941-4478>

Рафальский Владимир Витальевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

Svetlana A. Doktorova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>

Yuliya Yu. Grabovetskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Michail Stefanov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9941-4478>

Vladimir V. Rafalskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

Поступила 25.12.2023

После доработки 01.02.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Online first 28.04.2024

Received 25 December 2023

Revised 1 February 2024

Accepted 6 March 2024

Online first 28 April 2024

УДК 615.03:616.98:579.852.13

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-299-308>

Обзор | Review



Нейротропное действие ботулинического токсина и возможности фармакотерапии ботулизма специфической сывороткой (обзор)

Е.М. Елисеева✉, И.А. Мазеркина, А.А. Чистохина

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

✉ Елисеева Екатерина Максимовна eliseevaem@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Произошедшая в России в июне 2024 года вспышка пищевого ботулизма в очередной раз продемонстрировала опасность этого довольно редкого, но тяжелого инфекционного заболевания, вызываемого попаданием в организм ботулинического нейротоксина. Единственной этиотропной терапией ботулизма в настоящее время является введение антитоксинов к различным серотипам ботулотоксина. Однако при применении антитоксина не наблюдается быстрый регресс неврологической симптоматики, что может вызвать сомнения в эффективности проводимого лечения. Оценить возможности специфической терапии невозможно без понимания механизмов действия ботулотоксина и антитоксина.

ЦЕЛЬ. Систематизация информации о механизме повреждающего действия ботулинического нейротоксина, этиотропном лечении антитоксином и процессе восстановления пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Показано, что механизм повреждающего действия ботулинического нейротоксина заключается в разрушении белков SNARE в пресинаптических окончаниях холинергических нервов, что приводит к нарушению выделения ацетилхолина в синаптическую щель и прекращению передачи возбуждения между нейронами. Отсутствие ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе приводит к характерному стойкому вялому мышечному параличу. Специфический механизм действия ботулотоксина определяет тактику лечения, включающую в себя комплекс мероприятий для поддержания жизнеспособности организма и максимально скорое введение противоботулинической сыворотки. Ботулинический антитоксин при применении в течение 48 ч после появления симптомов связывает свободно циркулирующий в крови ботулотоксин, что останавливает прогрессирование паралича и предотвращает развитие дальнейших нарушений у пациентов. Однако антитоксические антитела не могут нейтрализовать действие уже адсорбированного нейротоксина, в связи с чем в течение 12 ч после введения сыворотки клиническая симптоматика может ухудшаться. Восстановление нормальной нейрональной передачи происходит за счет образования новых аксональных окончаний и может занимать длительное время.

ВЫВОДЫ. Введение антитоксина незаменимо в этиотропной терапии ботулизма и является эффективным, однако продолжительность восстановительного периода зависит от скорости процесса реиннервации нервно-мышечной передачи.

Ключевые слова: ботулизм; *Clostridium botulinum*; ботулинический нейротоксин; патогенез ботулизма; нарушение нервно-мышечной передачи; противоботулиническая сыворотка; антитоксин ботулинический; реиннервация; спраутинг; описательный обзор

Для цитирования: Елисеева Е.М., Мазеркина И.А., Чистохина А.А. Нейротропное действие ботулинического токсина и возможности фармакотерапии ботулизма специфической сывороткой (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):299–308. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-299-308>

© Е.М. Елисеева, И.А. Мазеркина, А.А. Чистохина, 2024

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neurotropic Effect of Botulinum Toxin and the Potential of Specific Serum Therapy in Botulism (Review)

Ekaterina M. Eliseeva✉, Irina A. Mazerkina, Anna A. Chistokhina

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

✉ Ekaterina M. Eliseeva eliseevaem@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The outbreak of foodborne botulism that occurred in Russia in June 2024 once again demonstrated the danger of this rather rare but severe infectious disease caused by ingesting botulinum neurotoxin. The only aetiological treatment for botulism is currently the administration of antitoxins against various serotypes of botulinum toxin. However, antitoxins do not provide rapid regression of neurological symptoms, which may raise doubts about the effectiveness of the selected treatment option. It is impossible to assess the potential of specific treatment without understanding the mechanisms of action of botulinum toxin and antitoxin.

AIM. This study aimed to systemise information on the mechanism underlying the damaging effect of botulinum neurotoxin, aetiological antitoxin treatment, and the patient recovery process.

DISCUSSION. The mechanism underlying the damaging effect of botulinum neurotoxin consists in the destruction of SNARE proteins in presynaptic cholinergic nerve terminals, which disrupts the release of acetylcholine into the synaptic cleft and the transmission of excitation between neurons. The lack of acetylcholine at the neuromuscular junction results in a distinctive form of persistent flaccid paralysis. The specific mechanism of action of botulinum toxin determines the treatment strategy, which includes a set of life-sustaining measures and the earliest possible antiserum administration. If used within 48 hours from the onset of symptoms, botulinum antitoxin binds botulinum toxin circulating in the blood, which stops the progression of paralysis and prevents further disorders in patients. However, botulinum antitoxin cannot neutralise the effect of the toxin that has already bound to nerve receptors, so clinical symptoms may worsen within 12 hours after antiserum administration. Restoration of normal neuronal transmission occurs through the formation of new axonal sprouts and can take a long time.

CONCLUSIONS. Antitoxin administration is effective and irreplaceable in the aetiological treatment of botulism. Nevertheless, the duration of recovery depends on the speed of reinnervation and restoration of transmission at the neuromuscular junction.

Keywords: botulism; *Clostridium botulinum*; botulinum neurotoxin; pathogenesis of botulism; impaired neuromuscular transmission; antibotulinum serum; botulinum antitoxin; reinnervation; sprouting; descriptive review

For citation: Eliseeva E.M., Mazerkina I.A., Chistokhina A.A. Neurotropic effect of botulinum toxin and the potential of specific serum therapy in botulism (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):299–308. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-299-308>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ботулизм относится к острым заболеваниям инфекционно-токсического генеза, обуслов-

ленным действием нейротоксина, который вырабатывают вегетативные формы возбудителя *Clostridium botulinum* в анаэробных условиях.

Нейротоксин вызывает нарушения нервно-мышечной передачи и, как следствие, парезы и параличи поперечнополосатых и гладких мышц. В случае развития паралича межреберных мышц и диафрагмы возникает острая дыхательная недостаточность, которая в отсутствие доступности реанимационного оборудования может привести к летальному исходу¹. Смертность от ботулизма по данным Всемирной организации здравоохранения составляет 5–10%².

Специфическим лечением при ботулизме является внутривенное введение гетерологичной (лошадиной) противоботулинической сыворотки типов А, В, Е³ в максимально короткие сроки после появления симптомов [1]. Антитоксин входит в стандарт лечения при ботулинической инфекции⁴ и имеет доказанную эффективность. Однако произошедшая в России в июне 2024 г. крупная вспышка ботулизма (более 400 заболевших)⁵ показала, что не только у пациентов, но даже у медицинских работников ожидания от специфической фармакотерапии противоботулиническим антитоксином завышенные. В реальности восстановление нарушенных в результате отравления нейротоксином функций занимает длительное время, что подтвердилось свидетельствами заболевших⁶.

Обобщение сведений о механизмах развития повреждающего действия ботулинического токсина и специфического эффекта противоботулинической сыворотки позволит объективно оценить возможности этиотропного лечения ботулизма.

Цель работы — систематизация информации о механизме повреждающего действия ботулинического нейротоксина, этиотропном лечении антитоксином и процессе восстановления пациентов.

Поиск информации проводили в базах данных eLIBRARY.RU, Киберленинка, PubMed по ключевым словам «ботулотоксин», «пищевой ботулизм», «антитоксин противоботулинический». В обзор были включены материалы, опубликованные в период с 2017 по 2024 г. Приоритет отдавали

полнотекстовым статьям с подробными описаниями механизмов действия ботулотоксина и антитоксина, а также клинического опыта применения антитоксина при локальных вспышках ботулизма в Российской Федерации, Соединенных Штатах Америки, Испании, Болгарии, Румынии. В обзор были также включены более ранние публикации, посвященные изучению механизмов действия ботулотоксина. Из обзора исключали статьи, описывающие случаи непищевого ботулизма, а также применение ботулотоксина в косметологии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Этиология

Возбудитель ботулизма *C. botulinum* — анаэробная грамположительная палочка, широко распространена в природе и образует устойчивые к физическим факторам споры. В благоприятных условиях (питательная среда, ограничение кислорода и др.) споры прорастают и начинают вырабатывать ботулотоксин. Ботулизм человека в большинстве случаев является результатом попадания готового ботулотоксина с пищей⁷ [1]. Кроме пищевого выделяют несколько других форм ботулизма в зависимости от путей попадания токсина в кровоток: раневой, детского возраста (при заглатывании спор и развитии бактерий в кишечнике у детей в возрасте до 1 года), ингаляционный (при случайных или преднамеренных событиях, например биотерроризм, сопровождающихся выделением аэрозоля ботулотоксина)⁸. Также сообщалось о случаях развития нежелательных явлений, связанных с применением ботокса в косметических или лечебных целях [2]. В настоящее время выделены 7 патогенных типов ботулотоксина, для человека особенно актуальны А, В и Е (редко — F) [3]. Большинство клинических случаев ботулизма относятся к пищевому ботулизму⁹ [4].

Патогенез

Особенности структуры нейротоксина. Ботулинический нейротоксин (botulinum neurotoxin,

¹ Ботулизм у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

² Ботулизм. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/botulism>

³ Никифоров ВВ, Чуланов ВП, Кожевникова АВ, Тюрин ИН, Антипая НА, Сохликов АА и др. Методические рекомендации. Краткая версия. Диагностика и лечение ботулизма. 2024.

⁴ Ботулизм у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

⁵ https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=27998&spphrase_id=5354806

⁶ <https://msk1.ru/text/health/2024/06/25/73746452/?ysclid=m0dy9picuw272196771>

⁷ Никифоров ВВ. Ботулизм. В кн.: Юшук НД, Венгеров ЮЯ, ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 558–68.

⁸ Ботулизм. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>

⁹ Санин БИ. Ботулизм. В кн.: Лучшев ВИ, Жаров СН, ред. Избранные лекции по инфекционным болезням и эпидемиологии. Учебно-методическое пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ, МИМСП; 2004. С. 219–39.

BoNT) синтезируется в виде комплексов нейротоксина с нековалентно связанными с ним гемагглютинаинами, обеспечивающими проникновение токсина из кишечника в кровь, и с очень сходным по строению нетоксичным негемагглютининовым белком, выполняющим роль «перчатки», которая защищает нейротоксин (рис. 1¹⁰) [5]. BoNT — двухцепочечные молекулы, включающие тяжелую и легкую цепи, соединенные дисульфидной связью [6, 7]. Тяжелая цепь является вектором и транспортером легкой цепи в нейроны. Легкая цепь BoNT — цинковая металлопротеаза, расщепляющая белки, которые обеспечивают выделение медиатора ацетилхолина в холинергических синапсах соматической и вегетативной нервной системы [8].

Особенности транспорта. Всасывание веществ из кишечника ограничено их строением, размерами и липофильностью. Особенностью строения кишечного эпителия является наличие плотных контактов между энтероцитами, ограничивающими парацеллюлярный транспорт крупных молекул и гидрофильных веществ из просвета кишечника (рис. 2¹¹) [9]. Гемагглютинин, входящий в состав комплекса токсина предшественника BoNT (КТП), способствует проникновению токсина через эпителий кишечника с помощью двух механизмов, обеспечивающих системную высокую токсичность BoNT. Одним из механизмов является связывание ботулинического гемагглютинина с гликопротеином 2 (ГП2) на поверхности М-клеток кишечного эпителия с последующим образованием эндосомы, которая транспортирует

комплекс через клетку в кровь [10, 11]. Другим путем проникновения КТП является парацеллюлярный транспорт между энтероцитами за счет разрушения барьера, включающего мембранный белок Е-кадгерин. Гемагглютинин при связывании с Е-кадгерином разрывает его, тем самым нарушая межклеточный барьер и облегчая парацеллюлярное всасывание BoNT [12]. После кишечной абсорбции BoNT быстро попадает в кровь [13]. В слабощелочной среде крови белки, сопровождающие BoNT, отсоединяются, и в дальнейшем с мишенями токсина взаимодействуют только две цепи BoNT [10]. Таким образом, кровь является главным депо BoNT, откуда он поступает в клетки нервной системы.

Механизм повреждающего действия.

Основными мишенями BoNT являются холинергические пресинаптические окончания, к структурам которых токсин имеет высокое сродство [14]. В норме в пресинаптическом окончании синаптические везикулы, содержащие ацетилхолин, расположены вблизи от клеточной мембраны за счет нескольких белок-белковых взаимодействий (рис. 3¹²) [13]. Наиболее важными из этих структур являются белки SNARE (растворимые рецепторы белка прикрепления, чувствительные к N-этилмалеимиду) и SM (подобные Sec1/Munc18), расположенные как в мембране везикул, так и в пресинаптической мембране. Комплекс SNARE включает синаптобревин, синтаксин и SNAP-25 [15, 16]. Расположенные в непосредственной близости от этих комплексов потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы открываются в ответ на потенциал действия, позволяя Ca^{2+}

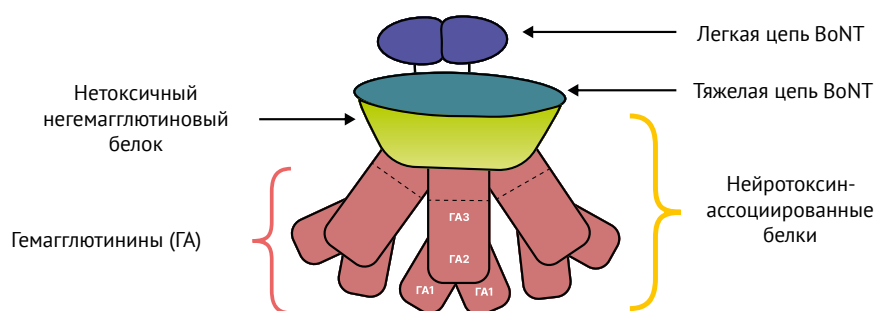


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Структура комплекса предшественника ботулинического нейротоксина (BoNT)

Fig. 1. Botulinum neurotoxin (BoNT) progenitor complex structure

¹⁰ Англоязычная версия рисунка 1 размещена на сайте журнала. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f1>

¹¹ Англоязычная версия рисунка 2 размещена на сайте журнала. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f2>

¹² Англоязычная версия рисунка 3 размещена на сайте журнала. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f3>

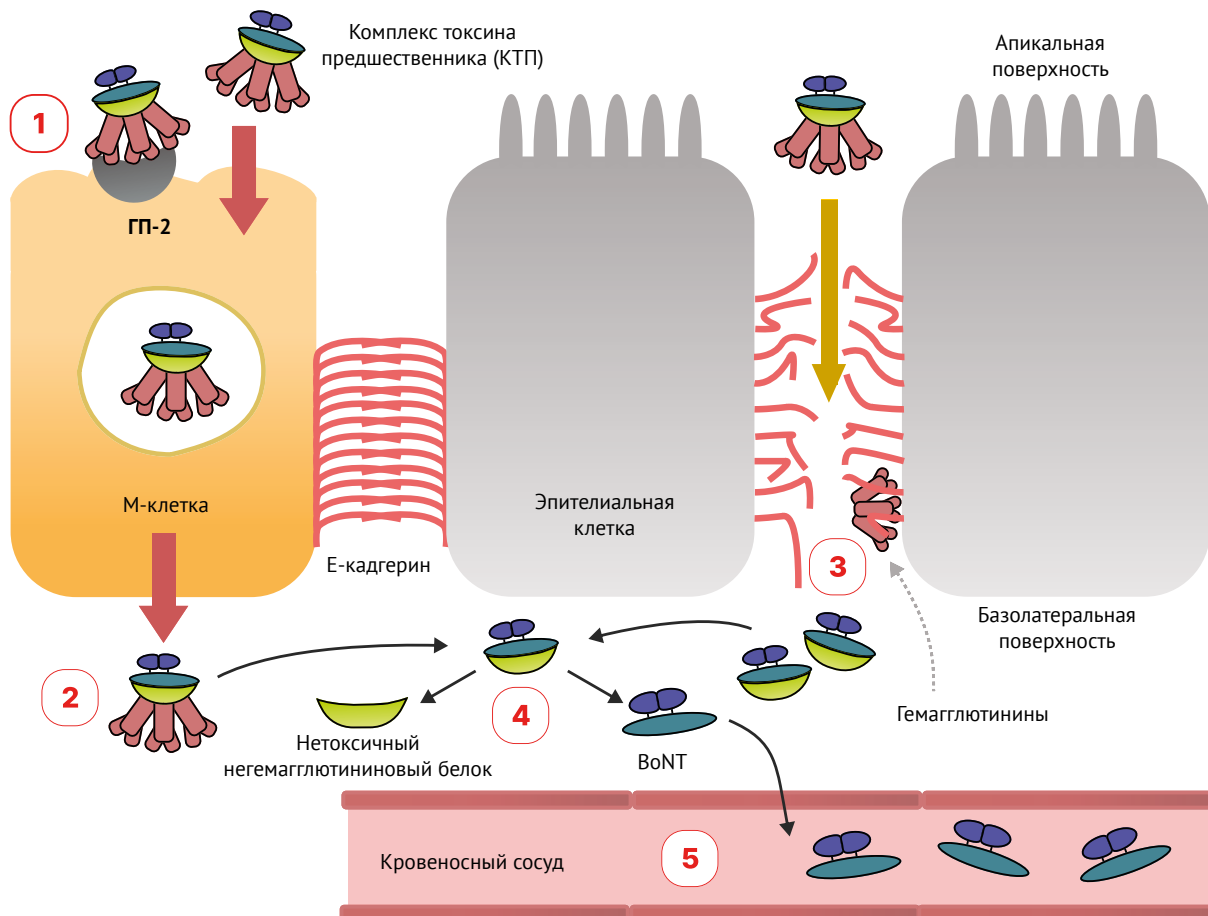


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Механизм кишечной абсорбции комплекса ботулинического нейротоксина (BoNT) типа А: (1) Комплекс токсина предшественника (КТП) связывается с гликопротеином 2 (ГП2) на М-клетках. (2) Путем трансцитоза КТП преодолевает эпителиальные барьеры М-клеток кишечника. (3) Гемагглютиныны связываются с Е-кадгерин и разрывают адгезионные соединения между энтероцитами. (4) Диссоциация КТП с высвобождением BoNT во внеклеточной области. (5) Переход BoNT в кровь

Fig. 2. Mechanism of intestinal absorption of botulinum neurotoxin (BoNT) type A complex: (1) A progenitor toxin complex (КТП) binds to glycoprotein 2 (ГП2) expressed on M-cells. (2) The progenitor toxin complex crosses intestinal M-cell epithelial barriers by transcytosis. (3) Haemagglutinins bind to E-cadherin and disrupt adherens junctions between enterocytes. (4) The progenitor toxin complex dissociates to release BoNT in the extracellular region. (5) The released BoNT enters the blood stream

проникать в клетку. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} запускает связывание синапсина с комплексом SNARE/SM, который обеспечивает каркас для стягивания двух мембран вместе и обеспечивает слияние мембраны везикулы с пресинаптической мембраной и последующее высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель [17, 18].

Механизм поражения пресинаптических нервных окончаний ботулотоксином можно разделить на четыре основных этапа [13]:

- 1) связывание тяжелой цепи BoNT с гликопротеинами на поверхности нервных окончаний;
- 2) включение BoNT в эндосому;

- 3) высвобождение легкой цепи токсина через мембрану эндосомы в цитоплазму пресинаптического окончания;

- 4) расщепление белков VAMP (синаптобревин), SNAP-25, синтаксина, участвующих в экзоцитозе ацетилхолина из везикулы, что вызывает нарушение выделения ацетилхолина в синаптическую щель с последующим развитием вялого паралича.

Нейротоксин с помощью тяжелой цепи фиксируется вначале с полисиалоганглиозидом (ПСГ) на пресинаптической мембране окончания скелетных и вегетативных холинергических нервов [8, 14]. Затем BoNT взаимодействует

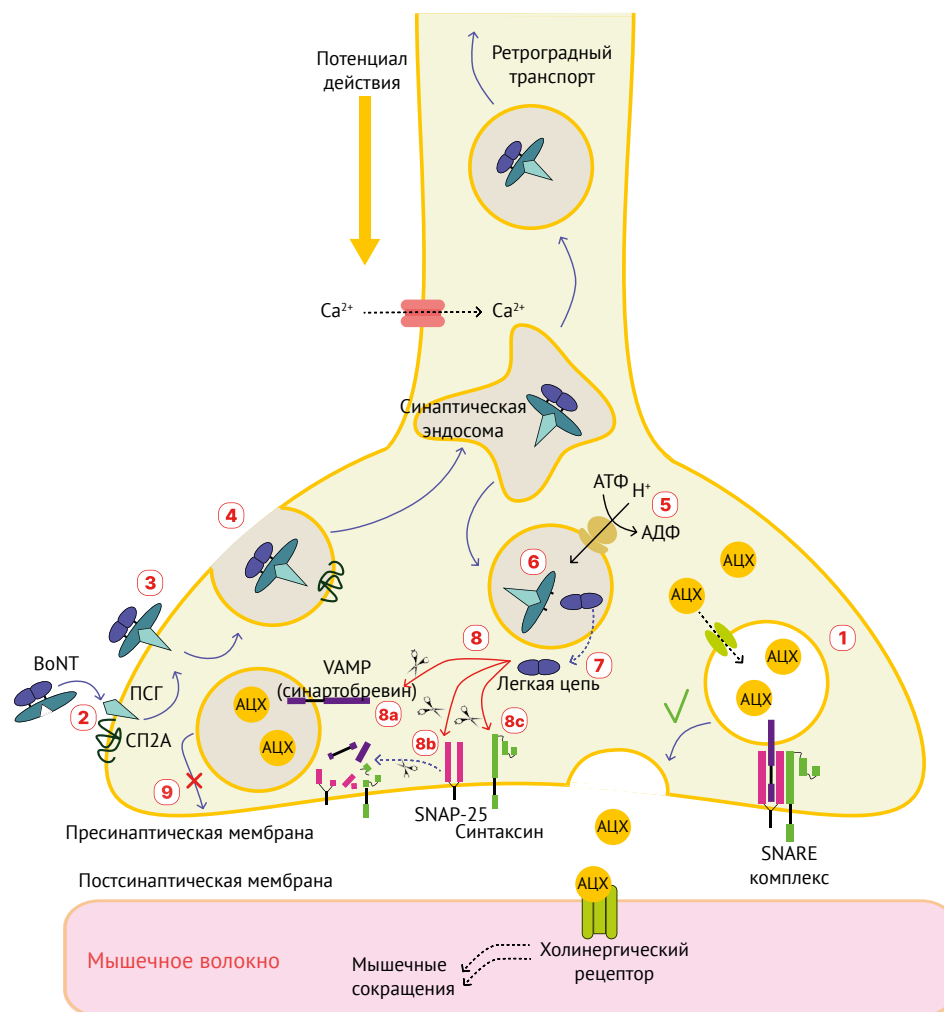


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Механизм поражения пресинаптических нервных окончаний ботулиническим нейротоксином (BoNT): (1) Выделение ацетилхолина (АЦХ) в норме. (2–3) Тяжелая цепь BoNT с высоким сродством связывается с белками пресинаптической мембраны окончаний скелетных и вегетативных холинергических нервов. Высокая избирательность связывания обусловлена способностью BoNT взаимодействовать с двумя структурами пресинаптической мембраны: полисиалоганглиозидом (ПСГ) и гликопротеином синаптических пузырьков 2А (СП2А), представляющим собой трансмембранный белок синаптических пузырьков. (4) Рецептор-опосредованный эндоцитоз комплекса PSG–BoNT. (5) Ацидификация среды синаптической эндосомы. (6) Освобождение легкой цепи BoNT от тяжелой цепи. (7) Выход легкой цепи BoNT из соматической эндосомы в цитоплазму. (8) Разрушение белков-мишеней SNAP-25, VAMP (синаптобревин), синтаксин легкой цепью BoNT. (8a) BoNT/B, BoNT/D, BoNT/F, BoNT/G расщепляют VAMP (синаптобревин). (8b) BoNT/A, BoNT/E и BoNT/C расщепляют SNAP-25. (8c) BoNT/C расщепляет синтаксин. (9) Нарушение экзоцитоза ацетилхолина

Fig. 3. Mechanism of damage to presynaptic nerve endings by botulinum neurotoxin (BoNT): (1) Normal acetylcholine (ACh) release. (2–3) High-affinity binding of the BoNT heavy chain to proteins of the presynaptic membrane of skeletal and autonomic cholinergic nerve terminals, with high binding selectivity due to the ability of BoNT to interact with two structures of the presynaptic membrane, including polysialoganglioside (PSG) and synaptic vesicle glycoprotein 2A (SP2A, a transmembrane protein of synaptic vesicles). (4) Receptor-mediated endocytosis of the polysialoganglioside–BoNT complex. (5) Acidification of the synaptic endosome environment. (6) Release of the BoNT light chain from the heavy chain. (7) Release of the BoNT light chain from the somatic endosome into the cytoplasm. (8) Destruction of target proteins—SNAP-25 (synaptosomal-associated protein), VAMP (vesicle-associated membrane protein; synaptobrevin), and syntaxin—by the light chain of BoNT. (8a) Cleavage of VAMP by BoNT/B, BoNT/D, BoNT/F, and BoNT/G. (8b) Cleavage of SNAP-25 by BoNT/A, BoNT/E, and BoNT/C. (8c) Cleavage of syntaxin by BoNT/C. (9) Disruption of acetylcholine exocytosis

с белковыми рецепторами пресинаптической мембраны гликопротеинами синаптических пузырьков 2A (СП2A) [13, 19]. Связывание токсина с этими рецепторами стимулирует рецептор-опосредованный эндоцитоз с формированием эндосомы, в которой формируется кислая среда, что приводит к разъединению легкой и тяжелой цепей токсина и последующей транслокации легкой цепи в цитозоль пресинаптического окончания [8]. В цитозоле легкая цепь токсина, обладающая каталитической активностью, активируется и расщепляет свои мишени — белки SNARE. Серотипы нейротоксина имеют различные мишени: BoNT/B и BoNT/F расщепляют VAMP; BoNT/A и BoNT/E расщепляют SNAP-25 [8, 20]. Расщепление нейротоксином белков SNARE приводит к нарушению выделения ацетилхолина в синаптическую щель и прекращению передачи возбуждения между нейронами. Отсутствие ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе приводит к стойкому вялому мышечному параличу, характерному для ботулизма [13, 21]. BoNT/A блокирует высвобождение не только ацетилхолина, но и других нейромедиаторов: адреналина, норадреналина, дофамина, глутамата, глицина, серотонина, вещества Р, однако с меньшей эффективностью [14, 22].

Исторически считалось, что BoNT действует исключительно на периферические нервные окончания, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер. В настоящее время выделяют по крайней мере три возможных механизма, с помощью которых BoNT может влиять на активность ЦНС [23]:

- 1) блокада гамма-моторных окончаний, уменьшающая афферентные импульсы нервно-мышечных веретен инъекционной мышцы;
- 2) пластические изменения после блокады нервно-мышечной передачи;
- 3) ретроградный транспорт и транзитоз, то есть высвобождение лиганда в синаптической щели с возможным поглощением нейронами второго порядка.

Подробное рассмотрение механизма повреждающего действия ботулинического токсина указывает, таким образом, на невозможность восстановления утраченных функций поврежденных синапсов. Однако в крови остается

не связанный с нервными окончаниями токсин, на который и должна быть направлена терапия для предотвращения дальнейших повреждений.

Специфическое и неспецифическое лечение

Единственный существующий специфический метод лечения ботулизма — введение гетерологичной (лошадиной) противоботулинической сыворотки типов А, В, Е¹³ [24]. В России для лечения заболевания, вызванного неизвестным типом токсина, используют смесь трех моновалентных сывороток типов А, В и Е (международное непатентованное наименование — Антитоксин ботулинический типов А, В и Е). При лабораторно установленном типе токсина используют моновалентную сыворотку соответствующего типа. Вне зависимости от степени выраженности симптомов вводят только одну лечебную дозу препарата однократно¹⁴. В США на сегодняшний день применяется семивалентный ботулинический антитоксин¹⁵ (heptavalent botulinum antitoxin, HBAT), содержащий в себе фрагменты иммуноглобулина и поликлональных антител Fab и F(ab')₂, которые активны против 7 подтипов ботулотоксина [25].

Антитоксин ботулинический содержит антитела или антигенсвязывающие фрагменты антител, которые связывают нейротоксин [25]. Действие антитоксина заключается в нейтрализации в крови ботулотоксина, который еще не связался с синаптическими рецепторами. В результате образуется комплекс антитоксин-токсин, который выводится из кровотока [26]. При введении на ранних стадиях заболевания (в течение 48 ч после появления симптомов) ботулинический антитоксин останавливает прогрессирование паралича и предотвращает дальнейшие нарушения у пациентов [27]. Однако антитоксические антитела не могут нейтрализовать действие уже адсорбированного на нервных структурах нейротоксина, поэтому в течение 12 ч после введения сыворотки клиническая симптоматика может ухудшаться¹⁶.

Помимо этиотропной терапии стандарт лечения ботулизма включает тактику неотложной помощи: прекращение поступления и дальнейшего всасывания токсина в кровь с помощью

¹³ Никифоров ВВ, Чуланов ВП, Кожевникова АВ, Тюрин ИН, Антипат НА, Сохликов АА и др. Методические рекомендации. Краткая версия. Диагностика и лечение ботулизма. 2024.

¹⁴ Ботулизм у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

¹⁵ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/bat-botulism-antitoxin-heptavalent-b-c-d-e-f-g-equine>

¹⁶ ФС.3.3.1.0042.15 Сыворотки противоботулинические типов А, В, Е лошадиные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

зондового промывания желудка и высоких очистительных клизм с целью удаления и выведения свободного нейротоксина. При декомпенсированной острой дыхательной недостаточности и нарушении глотания необходимо направление пациента в палату интенсивной терапии и реанимации, где доступны интубация и механическая вентиляция легких¹⁷ [28].

Таким образом, главная цель введения антитоксина — связать и вывести находящийся в крови ботулинический токсин для предотвращения развития тяжелых нарушений, в частности, дыхательной недостаточности, основной причины смерти на ранних стадиях ботулизма [29]. Применение ботулинического антитоксина не влияет на скорость восстановления процессов нервно-мышечной передачи, поэтому уже развившиеся неврологические нарушения не могут быть быстро купированы. Остальные меры терапии при ботулизме направлены на поддержание организма до восстановления передачи возбуждения в холинергических нейронах.

Восстановление нервно-мышечной передачи

Поврежденные ботулотоксином синаптические окончания восстановить невозможно. При нарушении функции нерва восстановление утраченных свойств осуществляется за счет сохранившихся нервных волокон, которые начинают интенсивно ветвиться в зоне терминалей. Данный процесс получил название «терминальный (регенераторный) спраутинг» (от англ. to sprout — пускать ростки, ветвиться). За счет спраутинга постепенно происходит полное замещение функций необратимо поврежденных в ходе ботулизма аксонов (рис. 4) [30].

Регенеративный спраутинг конечного участка аксона осуществляется конусами роста — специализированными структурами, которые представляют собой груше- и булавовидные расширения терминалей нервных волокон (10×5–8 мкм) [27]. Процесс реиннервации происходит в течение 3–4 месяцев. Возобновление передачи нервного импульса осуществляется по мере формирования новых нервно-мышечных контактов (моторных синаптических бляшек) [31].

Время выздоровления зависит от количества заблокированных нейромышечных синапсов и скорости регенерации нервных окончаний и пресинаптических мембран [32]. При легкой форме ботулизма выздоровление происходит

практически самостоятельно. При тяжелой форме лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии может быть длительным: описан случай пребывания пациента на искусственной вентиляции легких 127 сут [33], в отделении реанимации — до 300 сут [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ботулотоксин имеет высокое сродство к структурам холинергических пресинаптических окончаний, что делает его недоступным для обезвреживания внутри синапсов. Кровь является главным источником токсина при дальнейшем развитии заболевания, поэтому этиотропная терапия при ботулизме заключается в связывании свободно циркулирующего токсина, который еще не попал в синапс.

Единственным специфическим лечением ботулизма является введение противоботулинической сыворотки. Успешность специфического

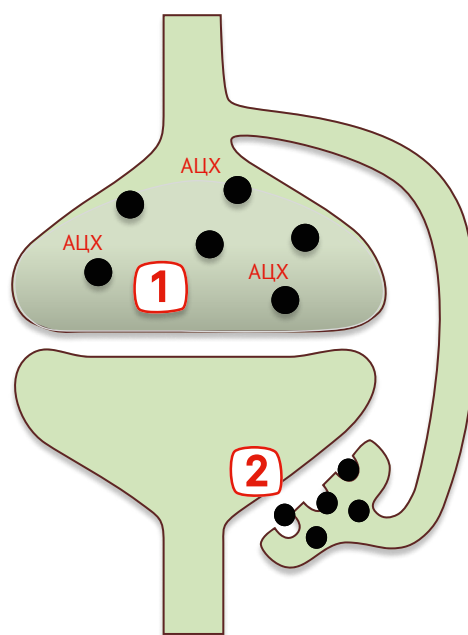


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 4. Спраутинг нервно-мышечного соединения: (1) Необратимо заблокированный нейромышечный синапс. (2) Новый отросток аксона, по которому возобновилась передача ацетилхолина (АЦХ)

Fig. 4. Neuromuscular junction sprouting: (1) Irreversibly blocked neuromuscular synapse. (2) New axonal sprout with resumed acetylcholine (ACh) transmission

¹⁷ Ботулизм у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

лечения ботулиническим антитоксином зависит от своевременного его введения, поэтому крайне важна информированность и настороженность медицинских работников в плане клинических проявлений ботулизма. При применении антитоксина следует учитывать возможное ухудшение симптоматики в течение 12 ч после введения сыворотки, обусловленное действием токсина, уже попавшего в нейроны и поэтому недоступного для нейтрализации.

Восстановление нормальной нервно-мышечной передачи происходит за счет образования новых аксональных окончаний и возможно даже при тяжелой форме ботулизма. Восстановление организма может занимать длительное время,

поэтому помимо вовремя поставленного диагноза важную роль играет доступность реанимационного ресурса для поддержания жизненных функций организма.

Является ли оправданным предположение о неэффективности применения антитоксина при ботулизме? Систематизация и анализ данных о механизме действия ботулинического токсина и специфическом методе лечения пищевого ботулизма позволяют сделать однозначный вывод: введение антитоксина незаменимо в этиотропной терапии заболевания и является эффективным, что подтверждает многолетний опыт его применения в соответствии со стандартами лечения во многих странах мира.

Литература / References

1. Никифоров ВВ. Ботулизм. СПб: Эко-Вектор; 2024. Nikiforov VV. *Botulism*. St. Petersburg: Eco-Vector; 2024 (In Russ.). EDN: [NDPUMZ](https://doi.org/10.1216/science.1253823)
2. Eser F, Hasanoğlu İ, Kayaaslan B, Kaya Kalem A, Bilen Ş, Orhan G, Güner R. Iatrogenic botulism cases after gastric and axillary application of botulinum toxin and review of literature. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(3):480–7. <https://doi.org/10.3855/jidc.18868>
3. Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Public health risk associated with botulism as foodborne zoonoses. *Toxins* (Basel). 2019;12(1):17. <https://doi.org/10.3390/toxins12010017>
4. Lonati D, Schicchi A, Crevani M, Buscaglia E, Scaravaggi G, Maida F, et al. Foodborne botulism: clinical diagnosis and medical treatment. *Toxins* (Basel). 2020;12(8):509. <https://doi.org/10.3390/toxins12080509>
5. Poulain B, Popoff MR. Why are botulinum neurotoxin-producing bacteria so diverse and botulinum neurotoxins so toxic? *Toxins* (Basel). 2019;11(1):34. <https://doi.org/10.3390/toxins11010034>
6. Eswaramoorthy S, Kumaran D, Keller J, Swaminathan S. Role of metals in the biological activity of *Clostridium botulinum* neurotoxins. *Biochemistry*. 2004;43(8):2209–16. <https://doi.org/10.1021/bi035844k>
7. Chen S, Barbieri JT. Association of botulinum neurotoxin serotype. A light chain with plasma membrane-bound SNAP-25. *J Biol Chem*. 2011;286(17):15067–72. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.224493>
8. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*. *Virulence*. 2023;14(1):2205251. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2205251>
9. Yu Z, Liu D, Wu C, Zhao W. Intestinal absorption of bioactive oligopeptides: paracellular transport and tight junction modulation. *Food Funct*. 2024;15(12):6274–88. <https://doi.org/10.1039/d4fo00529e>
10. Matsumura T. Mechanism of intestinal absorption of botulinum neurotoxin complex. *Jpn J Bacteriol*. 2019;74(3):167–75. <https://doi.org/10.3412/jsb.74.167>
11. Amatsu S, Fujinaga Y. Botulinum hemagglutinin: critical protein for adhesion and absorption of neurotoxin complex in host intestine. *Methods Mol Biol*. 2020;2132:183–90. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0430-4_19
12. Lee K, Zhong X, Gu S, Krueel AM, Dorner MB, Perry K, et al. Molecular basis for disruption of E-cadherin adhesion by botulinum neurotoxin A complex. *Science*. 2014;344(6190):1405–10. <https://doi.org/10.1126/science.1253823>
13. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):200–35. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
14. Poulain B, Lemichez E, Popoff MR. Neuronal selectivity of botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2020;178:20–32. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.02.006>
15. Yamamoto H, Ida T, Tsutsuki H, Mori M, Matsumoto T, Kohda T, et al. Specificity of botulinum protease for human VAMP family proteins. *Microbiol Immunol*. 2012;56(4):245–53. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2012.00434.x>
16. Connan C, Popoff MR. Two-component systems and toxinogenesis regulation in *Clostridium botulinum*. *Res Microbiol*. 2015;166(4):332–43. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.12.012>
17. Han J, Pluhackova K, Böckmann RA. The multifaceted role of snare proteins in membrane fusion. *Front Physiol*. 2017;8:5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00005>
18. Jahn R, Cafiso DC, Tamm LK. Mechanisms of SNARE proteins in membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(2):101–18. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00668-x>
19. Rossi R, Arjmand S, Bærentzen SL, Gjedde A, Landau AM. Synaptic vesicle glycoprotein 2A: features and functions. *Front Neurosci*. 2022;16:864514. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.864514>
20. Pirazzini M, Azarnia Tehran D, Leka O, Zanetti G, Rossetto O, Montecucco C. On the translocation of botulinum and tetanus neurotoxins across the membrane of acidic intracellular compartments. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1858(3):467–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2015.08.014>
21. Păuna AM, Crăciun MD, Sîrbu A, Popescu R, Enciu BG, Chivu CD, et al. Botulism cases in Romania—an overview of 14-year national surveillance data. *Biomedicines*. 2024;12(5):1058. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051058>
22. Reznik AV. The pharmacology of botulinum toxin type A. In: Sabuncuoğlu S, ed. *Botulinum toxin – recent topics and applications*. Intech Open; 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101315>
23. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J Physiol*. 2013;591(4):1017–29. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.239178>

24. Harvey RR, Cooper R, Bennett S, Richardson M, Duke D, Stoughton C, et al. Outbreak of foodborne botulism in an immigrant community: overcoming delayed disease recognition, ambiguous epidemiologic links, and cultural barriers to identify the cause. *Clin Infect Dis*. 2017;66(suppl_1):82–4. <https://doi.org/10.1093/cid/cix817>
25. Ni SA, Brady MF. Botulism Antitoxin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
26. Yu PA, Lin NH, Mahon BE, Sobel J, Yu Y, Mody RK, et al. Safety and improved clinical outcomes in patients treated with new equine-derived heptavalent botulinum antitoxin. *Clin Infect Dis*. 2017;66(suppl_1):57–64. <https://doi.org/10.1093/cid/cix816>
27. Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer MR. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD008123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008123.pub4>
28. Chatham-Stephens K, Fleck-Derderian S, Johnson SD, Sobel J, Rao AK, Meaney-Delman D. Clinical features of foodborne and wound botulism: a systematic review of the literature, 1932–2015. *Clin Infect Dis*. 2017;66(suppl_1):11–6. <https://doi.org/10.1093/cid/cix811>
29. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1–30. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7002a1>
30. Benedetto AV. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. *Int J Dermatol*. 1999;38:641–55. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00722.x>
31. Толмачева ВА. Постинсультная спастичность, индивидуализированный подход к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):71–6. Tolmacheva VA. Poststroke spasticity: an individualized approach to treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):71–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-71-76>
32. O'Horo JC, Harper EP, El Rafei A, Ali R, DeSimone DC, Sakusic A, et al. Efficacy of antitoxin therapy in treating patients with foodborne botulism: a systematic review and meta-analysis of cases, 1923–2016. *Clin Infect Dis*. 2017;66(suppl_1):43–56. <https://doi.org/10.1093/cid/cix815>
33. Никифоров ВВ, Томилин ЮН, Давыдов АВ, Зимин ПЕ, Алейникова ОИ. Случай тяжелого течения ботулизма: 127 дней искусственной вентиляции легких. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;18(6):49–57. Nikiforov VV, Tomilin YN, Davydov AV, Zimin PE, Aleynikova OI. The case of severe botulism: artificial ventilation of lungs for 127 days. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;18(6):49–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/EID40793>
34. Lonati D, Flore L, Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Aniballi F, et al. Clinical management of foodborne botulism poisoning in emergency setting: an Italian case series. *Clin Toxicol*. 2015;53:338.

Дополнительная информация. На сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» размещены рисунки 1–3 на английском языке.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f1>

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f2>

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f3>

Additional information. Figures 1–3 in English are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f1>

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f2>

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-f3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.М. Елисеева, А.А. Чистохина — сбор и анализ литературы, написание и редактирование текста рукописи, подготовка графических материалов; И.А. Мазеркина — сбор и анализ литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Ekaterina M. Eliseeva and Anna A. Chistokhina collected and analysed scientific literature, drafted and edited the manuscript, and prepared the graphical material. Irina A. Mazerkina collected and analysed scientific literature, drafted the manuscript, and formulated the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Елисеева Екатерина Максимовна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0566-7700>

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Чистохина Анна Андреевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8907-1873>

Поступила 19.08.2024

После доработки 03.09.2024

Принята к публикации 11.09.2024

Ekaterina M. Eliseeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0566-7700>

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Anna A. Chistokhina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8907-1873>

Received 19 August 2024

Revised 3 September 2024

Accepted 11 September 2024

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>

Обзор | Review



Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов

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

✉ Шубникова Елена Владимировна shubnikovaev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Пострегистрационный фармаконадзор — основной механизм мониторинга и оценки безопасности лекарственных препаратов в процессе широкого клинического применения, который позволяет получить актуальную информацию о нежелательных реакциях и принять необходимые меры для профилактики и минимизации рисков фармакотерапии. Держатели регистрационных удостоверений должны регулярно проводить поиск и анализ информации по безопасности лекарственных препаратов во всех доступных источниках данных. Отсутствие практических рекомендаций по выбору релевантных источников информации не позволяет разработать оптимальную стратегию сбора данных по безопасности лекарственных препаратов, необходимую для своевременного выявления изменений в профиле безопасности лекарственного препарата, влияющих на соотношение «польза–риск».

ЦЕЛЬ. Выбор оптимальных подходов к сбору информации по безопасности лекарственных препаратов из открытых источников данных, используемых при проведении мониторинга профиля безопасности и оценки соотношения «польза–риск» зарегистрированных лекарственных препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Основными источниками новых сведений по безопасности лекарственных препаратов являются: базы данных по фармаконадзору, интернет-сайты регуляторных органов, публикации в научной медицинской литературе, данные реальной клинической практики. Результаты проведенного анализа показали, что наиболее широко используются базы данных Всемирной организации здравоохранения (VigiBase), Европейского союза (EudraVigilance) и США (FAERS). В статье подробно описаны возможности приложений для работы с данными, условия доступа, представлены интерфейсы этих инструментов. Среди интернет-сайтов зарубежных регуляторных органов наиболее информативными являются сайты Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA). Представлены подробные инструкции по поиску информации по безопасности на интернет-сайтах этих организаций. Кроме того, обобщены сведения об авторитетных медицинских журналах, в которых с наибольшей вероятностью могут быть опубликованы статьи о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, и о библиографических базах данных и поисковых системах, упрощающих поиск научных публикаций. Систематический мониторинг информации в указанных источниках позволит держателям регистрационных удостоверений эффективно оценивать профиль безопасности и соотношение «польза–риск» для зарегистрированных лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ. Использование рекомендованных источников данных позволит оптимизировать процесс мониторинга сведений по безопасности лекарственных препаратов, значительно повысить уровень выявления потенциальных рисков, связанных с их применением, и своевременно разработать меры для их предупреждения. В целом это будет способствовать повышению безопасности пациента и улучшению качества оказываемой медицинской помощи.

© Е.В. Шубникова, 2024

Ключевые слова: нежелательные реакции; безопасность лекарственных препаратов; надлежащая практика фармаконадзора; пострегистрационный фармаконадзор; источники данных; спонтанные сообщения; управление сигналами; базы данных по фармаконадзору; VigiBase; EudraVigilance; FAERS

Для цитирования: Шубникова Е.В. Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):309–330. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Postmarketing Surveillance: Review of Open Sources of Drug Safety Data

Elena V. Shubnikova✉

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

✉ Elena V. Shubnikova shubnikovaev@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Postmarketing surveillance is the main mechanism to monitor and evaluate the safety of drugs approved for widespread clinical use. This mechanism provides up-to-date information on adverse drug reactions and facilitates the implementation of necessary measures to prevent or minimize the risks associated with pharmacotherapy. Marketing authorization holders should regularly conduct searches for and analyses of drug safety data from all available sources. The lack of practical recommendations for selecting relevant information sources complicates the development of an optimal strategy for collecting drug safety data necessary for timely detection of changes in the safety profile of a drug that may affect the benefit–risk ratio.

AIM. This study aimed to select the most appropriate methods for collecting drug safety information from the open sources used to monitor the safety profiles of approved drugs and assess their benefit–risk ratios.

DISCUSSION. The main sources of new information on the safety of drugs include pharmacovigilance databases, websites of regulatory authorities, publications in medical scientific journals, and real-world clinical practice. According to the analysis results, the most widely used databases are the World Health Organization (WHO) VigiBase database, the European Union (EU) EudraVigilance database, and the United States Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS). This article also discusses the capabilities and interfaces of various applications for working with safety data, as well as the conditions for accessing databases. Additionally, the article provides detailed instructions on how to search for safety information on the websites of the European Medicines Agency (EMA) and FDA, which are considered to be the most reliable sources of information. Further, the article provides an overview of reputable medical journals most likely to publish articles on adverse drug reactions. In addition, the article covers bibliographic databases and search engines, which can simplify the search for scientific publications. Systematic monitoring of these sources can help marketing authorization holders to effectively assess the safety profiles and benefit–risk ratios of approved drugs.

CONCLUSIONS. The use of recommended data sources can optimize the process of safety monitoring, significantly increase the identification rate for potential risks of pharmacotherapy, and facilitate the timely development of measures to prevent these risks. This, in turn, can contribute to improving the safety of patients and the quality of medical care.

Keywords: adverse drug reaction; drug safety; good pharmacovigilance practices; postmarketing surveillance; data sources; spontaneous reporting system; signal management; pharmacovigilance databases; VigiBase; EudraVigilance; FAERS

For citation: Shubnikova E.V. Postmarketing surveillance: review of open sources of drug safety data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):309–330. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under state assignment No. 056-00026-24-01 (R&D registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Использование в клинической практике лекарственных препаратов (ЛП) нередко приводит к развитию нежелательных реакций (НР), в том числе с летальными исходами. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), неблагоприятные события при оказании медицинской помощи, в том числе развитие НР на фоне медикаментозного лечения, входят в число десяти ведущих причин смертности и инвалидности пациентов во многих странах, а затраты на лечение их последствий зачастую превышают стоимость терапии¹. Около 60% всех НР и связанных с ними госпитализаций являются предотвратимыми² [1].

Ежегодно разрешение к медицинскому применению получают десятки новых ЛП, для которых в доклинических и клинических исследованиях подтверждены эффективность, безопасность, определен оптимальный режим дозирования. Однако ограничения длительности клинических испытаний, численности и репрезентативности различных групп участников (в исследованиях редко включают пациентов с сопутствующими патологиями, детей, беременных женщин, пожилых людей) не позволяют выявить весь спектр возможных НР и частоту их развития. Информация о редких, но тяжелых НР и хронической токсичности, которые могут изменить соотношение «польза–риск» ЛП, часто неполная или отсутствует³ [2–8].

Выявление всего спектра НР возможно только в процессе широкого клинического применения ЛП, поэтому очевидна необходимость проведения мониторинга безопасности ЛП в пострегистрационном периоде [9, 10]. При этом от момента внедрения нового ЛП в медицинскую практику до обнаружения отсроченных или редких НР при его применении может прой-

ти много времени, иногда несколько десятков лет. Например, ацетилсалициловую кислоту используют в медицинской практике с 1899 г., и только через 65 лет, в 1964 г., была установлена причинно-следственная связь между применением этого ЛП и развитием желудочно-кишечных кровотечений. Примерно же времени потребовалось для установления нефротоксичности анальгетика фенаcetина [11, 12].

Важным принципом фармаконадзора является изучение безопасности ЛП на всех этапах его жизненного цикла: от лабораторного тестирования, доклинических исследований на животных, предрегистрационных клинических исследований до широкого использования в медицинской практике⁴. Установление факта преобладания рисков использования ЛП над его пользой может привести к его отзыву с фармацевтического рынка.

Например, ЛП цизаприд – агонист серотонининовых рецепторов 5-HT₄, способствующий высвобождению ацетилхолина в кишечной нервной системе (особенно в миентеральном сплетении). Применялся с 1988 г. для лечения функциональных расстройств кишечника⁵, однако в 2000 г. был отозван с фармацевтического рынка США, Канады и Великобритании в связи с поступлением 386 сообщений о тяжелых нарушениях сердечного ритма (желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT). Только в США за весь период обращения ЛП было зарегистрировано 80 случаев аритмий с летальными исходами, всего в мире – 125 случаев [13, 14]. Факторами риска развития аритмий являлись сопутствующие заболевания и межлекарственные взаимодействия [13, 14]. Во время проведения предрегистрационных клинических исследований цизаприда было зарегистрировано 8 случаев летального исхода у детей, однако

¹ Безопасность пациентов. Глобальные действия по обеспечению безопасности пациентов. Доклад Генерального директора ВОЗ 25 марта 2019 г. WHA72/26. ВОЗ; 2019.

² Zsifkovits J, Zuba M, Geißler W, Lepuschütz L, Pertl D, Kernstock E, Ostermann H. Costs of unsafe care and costeffectiveness of patient safety programmes. Final Report. European Union; 2016. https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-02/2016_costs_psp_en_0.pdf

³ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting Adverse Drug Reactions. Definitions of Terms and Criteria for their Use. CIOMS; 1999.

⁴ Там же.

⁵ <https://go.drugbank.com/drugs/DB00604>

предостережения, касающиеся его применения в педиатрии, не были внесены в инструкцию по медицинскому применению (ИМП) этого ЛП. К моменту отзыва цизаприда в Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) поступило 24 сообщения о смертях детей в возрасте до 6 лет на фоне его применения⁶ [13, 14].

Еще одним подтверждением целесообразности проведения пострегистрационного фармаконадзора является внедрение в клиническую практику в США в августе 1998 г. вакцины RotaShield [RRV-TV] против ротавирусного гастроэнтерита. После начала вакцинации RotaShield в базе данных по мониторингу за безопасностью вакцин (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS) было зарегистрировано 16 случаев развития инвагинации кишечника у детей. Результаты пострегистрационных исследований показали, что применение вакцины вызывало инвагинацию кишечника у здоровых младенцев в возрасте до 12 мес., риск развития этого заболевания у которых обычно низкий. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний в США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) это непредвиденное нежелательное явление, обусловленное вакцинацией, наблюдалось в основном после введения первой из трех необходимых доз вакцины в большинстве случаев среди грудных детей старше 3 мес. Несмотря на сложности в определении истинной частоты этого явления, международная группа экспертов пришла к заключению, что связанный с вакцинацией риск составляет 1 случай на 10 000 привитых детей грудного возраста. Патогенетические механизмы развития инвагинации кишечника после вакцинации против ротавирусной инфекции остаются не полностью выясненными, но в октябре 1999 г. производитель добровольно отозвал вакцину RotaShield с фармацевтического рынка⁷ [15].

В соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и Евразийского

экономического союза держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) обязаны регулярно проводить мониторинг профиля безопасности ЛП на территории стран, где разрешено его обращение, и оценивать соотношение «польза–риск»⁸ [8, 16, 17].

На сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по выбору релевантных источников данных и формированию стратегии поиска актуальной информации по безопасности ЛП. Источниками новых данных о НР при применении ЛП могут быть международные и национальные базы данных по безопасности ЛП, информация, полученная от регуляторных органов по фармаконадзору, публикации в научной медицинской литературе, а также данные реальной клинической практики (real-world data, RWD)⁹ [9, 10].

Совершенствование процесса поиска актуальной информации по безопасности ЛП из различных источников данных позволит ДРУ эффективно проводить оценку профиля безопасности и соотношения «польза–риск» разрешенных к применению ЛП.

Цель работы — выбор оптимальных подходов к сбору информации по безопасности лекарственных препаратов из открытых источников данных, используемых при проведении мониторинга профиля безопасности и оценки соотношения «польза–риск» зарегистрированных лекарственных препаратов.

Поиск информации осуществляли на интернет-сайтах российских и зарубежных регуляторных органов по фармаконадзору и в открытых источниках научной медицинской литературы: индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar без ограничения по дате и типу публикации. Для поиска использовали следующие термины и их комбинации на русском и английском языках: «postmarketing surveillance», «open sources of drug safety», «drug safety information», «drug safety data sources», «vaccine safety information».

⁶ Medsafe Editorial Team. Cisapride and Arrhythmias. <https://medsafe.govt.nz/profs/puarticles/cisapride.htm>

Willman D. How a new policy led to seven deadly drugs. Los Angeles Times. Dec. 20, 2000. <https://www.latimes.com/nation/la-122001fda-story.html>

⁷ <https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm>
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5334a3.htm>

⁸ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64).

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

Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

⁹ Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: открытые источники получения данных по безопасности лекарственных средств. Доклад на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!». 16–19 мая 2023 г., Москва.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Пострегистрационный фармаконадзор в Российской Федерации

Основой рациональной фармакотерапии как составляющей доказательной медицины является эффективное и безопасное применение ЛП, обеспеченное максимально возможным преобладанием пользы над рисками, которое контролируется уполномоченными органами. Пострегистрационный фармаконадзор — это основной механизм мониторинга и оценки безопасности ЛП после их регистрации в процессе широкого клинического применения, который позволяет получить актуальную информацию о НР и принять необходимые меры для профилактики и минимизации рисков фармакотерапии. С 2010 г. все ЛП, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности (фармаконадзору) в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов¹⁰ [8, 18].

Ответственными за организацию и проведение мониторинга безопасности ЛП в Российской Федерации является Управление организации государственного контроля качества медицинской продукции (отдел организации фармаконадзора) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) и экспертная организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (центр по фармаконадзору)¹¹.

Основными задачами отдела организации фармаконадзора являются осуществление деятельности по мониторингу безопасности ЛП, информирование субъектов обращения ЛП о регуляторных решениях, касающихся безопасности применения ЛП, координация деятельности

территориальных органов Росздравнадзора, а также своевременный обмен информацией по безопасности ЛП с международными организациями, в частности с Центром сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных препаратов в Уппсале, Швеция (Uppsala Monitoring Centre, UMC). Субъекты обращения ЛП обязаны сообщать в Росздравнадзор в установленном уполномоченным органом порядке о НР, нежелательных явлениях, непредвиденных НР, серьезных НР, в том числе не указанных в ИМП, об индивидуальной непереносимости, об отсутствии эффективности, об особенностях взаимодействия ЛП между собой, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни пациентов¹².

Специалисты центра по фармаконадзору проводят: анализ спонтанных сообщений, полученных от субъектов обращения ЛП, и оценку причинно-следственной связи «ЛП–НР»; анализ сообщений, полученных в ходе проведения клинических исследований; анализ и согласование периодических обновляемых отчетов по безопасности ЛП (ПООБ), направляемых ДРУ в Росздравнадзор; анализ и согласование периодических отчетов по безопасности разрабатываемого ЛП (РООБ), направляемых в Росздравнадзор юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации, либо другими уполномоченными юридическими лицами; информации, полученной в ходе осуществления государственного контроля в сфере обращения ЛП; планов управления рисками (ПУР); специальных уведомлений, в том числе уведомлений об экстренных проблемах, связанных с безопасностью ЛП; анализ научной медицинской литературы, интернет-сайтов ведущих регуляторных агентств и специализированных научных и информационных ресурсов по фармаконадзору¹³.

При выявлении специалистами Росздравнадзора сведений, отсутствующих в общей

¹⁰ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64).

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

Всемирная организация здравоохранения. Фармаконадзор: обеспечение безопасного использования лекарственных средств. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68782/WHO_EDM_2004.8.pdf?sequence=1&isAllowed=y

¹¹ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». <https://www.fgu.ru/>

¹² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64).

Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

¹³ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

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

характеристике ЛП (ОХЛП), ИМП, листке-вкладыше (ЛВ) или документации клинического исследования, влияющих на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, либо информации об иной проблеме, связанной с безопасностью, направляется уведомление в Минздрав России.

К основным источникам актуальной информации по безопасности ЛП, которые должны использовать ДРУ в процессе пострегистрационного мониторинга, относятся¹⁴ [9, 10]:

1) международные и национальные базы данных по фармаконадзору, в которые поступают спонтанные сообщения от врачей, пациентов, производителей, ДРУ, дистрибьюторов и сотрудников аптечных организаций;

2) регуляторные органы по фармаконадзору;

3) публикации в научной медицинской литературе: результаты клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы, публикации отдельных клинических случаев;

4) RWD (регистры и реестры пациентов, электронные медицинские карты), сообщения в социальных сетях, сообществах и форумах пациентов.

Анализ информации по безопасности ЛП, проводимый ДРУ, должен быть направлен на выявление сигналов, новых рисков или важных новых аспектов известных рисков применения ЛП. Актуальные сведения по безопасности ЛП ДРУ представляют в Росздравнадзор в следующем виде: индивидуальные сообщения о НР, которые регистрируются и собираются в национальной базе данных «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора; документы периодической отчетности (ПООБ, ПУР); сообщения об экстренных проблемах, связанных с безопасностью ЛП; дополнительная информация по запросу уполномоченных органов, необходимая для оценки соотношения «польза–риск» ЛП¹⁵ [19].

На основании полученной информации специалисты Росздравнадзора проводят оценку соотношения «польза–риск» для каждого ЛП. При выявлении новых рисков для пациен-

тов уполномоченными органами могут быть приняты следующие меры по их минимизации: 1) актуализация информации в ОХЛП, ИМП, ЛВ; 2) ограничение применения ЛП (например, перевод ЛП из категории безрецептурного препарата в рецептурный); 3) проведение дополнительных доклинических и/или клинических исследований выявленного риска; 4) проведение дополнительных исследований качества, эффективности и безопасности ЛП; 5) распространение актуальной информации по безопасности ЛП среди врачей и пациентов с использованием ресурсов ДРУ или уполномоченных органов; 6) разработка или актуализация ПУР для ЛП; 7) приостановление обращения либо отмена регистрации ЛП.

Сведения о регуляторных решениях Минздрава России, принимаемых на основе рекомендаций Росздравнадзора, публикуются на официальном сайте Росздравнадзора в сети Интернет либо могут быть отправлены непосредственно ДРУ [9, 10]. Эффективность пострегистрационного надзора напрямую зависит от активного участия и правильно выстроенного взаимодействия в сборе и представлении информации о ЛП между представителями регуляторных органов, фармацевтических компаний, производителями, специалистами в сфере здравоохранения и пациентами¹⁶ [20].

Таким образом, пострегистрационный мониторинг профиля безопасности и оценка соотношения «польза–риск» ЛП — непрерывный постоянно развивающийся процесс, который включает в себя следующие этапы работы с информацией: 1) поиск и получение (сбор); 2) хранение; 3) обработка и регистрация; 4) анализ; 5) медицинская оценка и стандартизация; 6) коммуникация (передача актуальной информации между субъектами обращения ЛП).

Международные и национальные базы данных спонтанных сообщений

На сегодняшний день в мировой практике основным источником сбора данных по безопасности ЛП и вакцин в пострегистрационном

¹⁴ Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: открытые источники получения данных по безопасности лекарственных средств. Доклад на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!». 16–19 мая 2023 г., Москва.

¹⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: открытые источники получения данных по безопасности лекарственных средств. Доклад на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!». 16–19 мая 2023 г., Москва.

¹⁶ Шубникова ЕВ. Организация эффективной системы фармаконадзора: актуальность своевременного информирования пациентов и специалистов системы здравоохранения о рисках фармакотерапии. Доклад на конференции «РЕГЛЕК 2023», 13–15 ноября 2023 г., Москва.

периоде являются системы спонтанной отчетности (Spontaneous Reporting Systems, SRSs). Работа SRSs основана на применении метода спонтанных сообщений, который предполагает добровольное или законодательно регламентированное представление в уполномоченные органы субъектами обращения ЛП информации о предполагаемых НР, возникших у конкретного пациента в определенный момент времени¹⁷ [19, 21, 22].

Для передачи сообщений о НР при применении ЛП используют бумажные или цифровые носители (например, система желтой карты (Yellow Card Scheme, YCS Великобритании)¹⁸ или система MedEffect в Канаде¹⁹), которые передаются по почте, электронной почте, телефону, факсу или дистанционно с использованием сети Интернет (например, онлайн-отчетность или мобильные приложения в системе MedWatch в США)²⁰ [23].

С помощью SRSs информация по безопасности ЛП собирается и хранится в виде записей, содержащих описания индивидуальных сообщений о НР (Individual Safety Case Reports, ICSR). Полученные ICSR верифицируются, анализируются, систематизируются, определяется причинно-следственная связь между НР и ЛП и затем формируется база данных²¹. Информация из базы данных подвергается статистическому анализу, и сведения из ICSR используются для выявления и оценки потенциальных сигналов по безопасности ЛП²² [21–24].

Перечень национальных и международных баз данных по фармаконадзору с открытым доступом к информации о НР представлен в *таблице 1*. Медицинская информация о пациентах, представленная в этих базах данных, анонимизирована в соответствии с международными и национальными принципами конфиденциальности персональных данных [25, 26].

По уровню доступа пользователя к информации о НР, представленной в международных

и национальных базах данных, можно выделить следующие категории: 1) базы данных с высоким уровнем доступа к информации (США, Канада); 2) базы данных со средним уровнем доступа к информации (Австралия, Европа, Франция, Новая Зеландия); 3) базы данных с низким уровнем доступа к информации (Япония, Нидерланды, Великобритания, ВОЗ) [25, 26].

При проведении пострегистрационного мониторинга профиля безопасности ЛП наиболее широко используются базы данных НР ВОЗ, Европы и США [19, 27].

Международная единая база данных ВОЗ (WHO Global Individual Case Safety Report (ICSR) Database, VigiBase) создана в 1968 г. и с 1978 г. поддерживается UMC²³. На сегодняшний день VigiBase является крупнейшим в мире хранилищем данных по безопасности ЛП. Ежегодно в ней регистрируются миллионы ICSR, поступающих из национальных центров по фармаконадзору 170 стран – участниц Международной программы мониторинга безопасности лекарственных средств (WHO Programme for International Drug Monitoring, PIDM)²⁴ [28]. С апреля 2015 г. ВОЗ организовала доступ к информации по безопасности ЛП через веб-приложение VigiAccess – модуль для работы с открытыми данными, с помощью которого пользователь может проводить поиск ICSR по торговому или международному непатентованному наименованию (МНН) ЛП.

Уровень доступа к информации через веб-приложение VigiAccess ограничен²⁵ [30]: представлены только обзорные статистические данные, касающиеся распределения сведений из ICSR по клиническим проявлениям НР, территории, откуда поступили ICSR, году поступления ICSR, возрастным группам и полу пациентов (*рис. 1*). Для Национальных центров по фармаконадзору доступен модуль VigiFlow, предназначенный для ввода данных ICSR в VigiBase, а также модуль VigiLyse, использующийся для проведения

¹⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<https://www.who.int/publications/i/item/9241593911>

¹⁸ <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

¹⁹ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>

²⁰ <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>

<https://www.who.int/publications/i/item/9241593911>

²¹ <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/03/WG8-Signal-Detection.pdf>

²² Там же.

²³ www.who-umc.org

²⁴ www.who-umc.org

<https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/about-the-who-pidm/>

<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm>

²⁵ <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/about-the-who-pidm/>

<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm>

Таблица 1. Международные и национальные базы данных по безопасности лекарственных препаратов с открытым доступом к информации через ресурсы сети Интернет**Table 1.** Overview of national and international drug safety databases with open access via online resources

Страна <i>Country</i>	База данных безопасности лекарственных препаратов <i>Drug Safety Databases</i>	Веб-сайт <i>Website</i>
Всемирная организация здравоохранения <i>World Health Organization</i>	VigiAccess	https://www.vigiaccess.org/
Европейский союз <i>European Union</i>	European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance, EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/
США <i>USA</i>	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)	https://www.fda.gov/drugs https://vaers.hhs.gov/index.html
Соединенное Королевство Великобритании <i>United Kingdom</i>	MHRA: interactive Drug Analysis Profiles (iDAPs)	https://yellowcard.mhra.gov.uk/
Австралия <i>Australia</i>	Database of Adverse Event Notifications (DAEN)	https://www.tga.gov.au/safety
Новая Зеландия <i>New Zealand</i>	Suspected Medicine Adverse Reaction Search (SMARS)	www.medsafe.govt.nz
Канада <i>Canada</i>	Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database	www.canada.ca/en/
Япония <i>Japan</i>	Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER)	www.pmda.go.jp/safety
Франция <i>France</i>	DATA.ANSM	https://data.ansm.sante.fr/
Нидерланды <i>Netherlands</i>	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb database	https://www.lareb.nl/en

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

Примечание. FDA – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration); MHRA – Регуляторное агентство по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения Великобритании (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency UK); ANSM – Национальное агентство Франции по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Note. FDA, Food and Drug Administration (USA); MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (United Kingdom); ANSM, National Agency for Medicines and Health Products Safety (France).

углубленного анализа данных и поиска сигналов по безопасности ЛП²⁶.

Регуляторные органы по фармаконадзору стран – участниц PIDM обязаны направлять в базу данных VigiBase сведения о рисках применения ЛП, полученные в пострегистрационный период. Сбор информации на национальном уровне и ее передача в глобальную базу данных облегчает обнаружение сигналов о возможных рисках применения ЛП, а дальнейший анализ этой информации способствует увеличению вероятности обнаружения редких и отсроченных НР. Данные, аккумулированные в VigiBase, позволяют сравнить спектры зарегистрированных НР при применении ЛП в разных странах, а также выявить и провести анализ различий в рисках фармакотерапии между странами или регионами²⁷ [29].

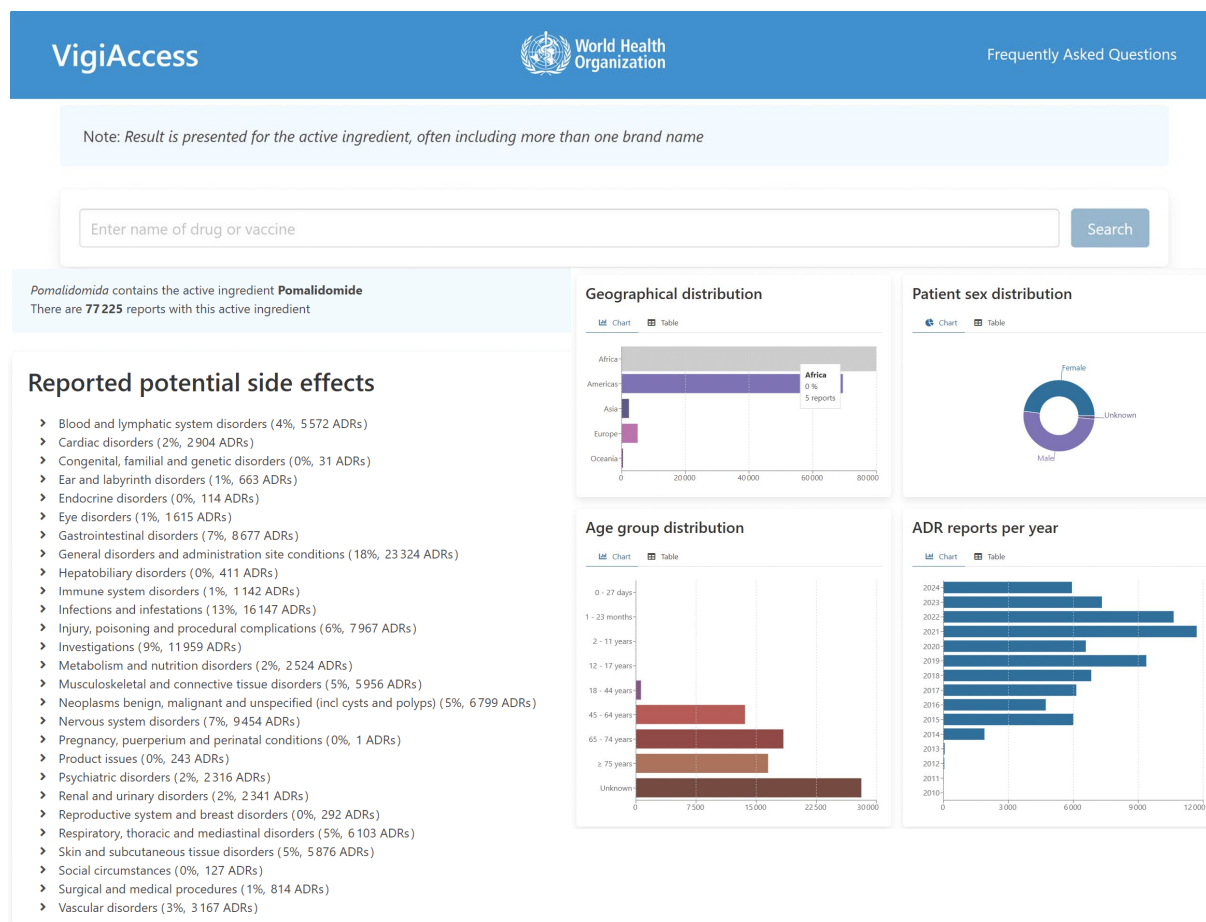
В рамках программы PIDM специалисты УМС проводят выявление и анализ междуна-

родных данных по безопасности ЛП с целью раннего обнаружения сигналов и быстрой передачи информации национальным центрам по фармаконадзору. Для эффективного функционирования международной системы фармаконадзора разработаны общие формы отчетов, согласованы руководства по вводу информации о НР, подготовлены терминологические справочники и классификаторы, системы для передачи, хранения, распространения и обработки информации о НР²⁸ [7, 28]. Обратная связь с Национальными центрами по фармаконадзору осуществляется двумя способами: по запросу или публикацией сообщений о выявленных в ходе анализа базы данных сигналах, информация о которых может использоваться национальными центрами для инициации внутренних административных решений или дополнительных исследований [30].

²⁶ <https://who-umc.org/pv-products/vigiflow/>

²⁷ <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/about-the-who-pidm/>

²⁸ <https://www.ich.org/>



Скриншот выполнен автором / The screenshot is prepared by the author

Рис. 1. Интерфейс веб-приложения VigiAccess на примере поиска нежелательных реакций для лекарственного препарата с МНН помалидомид

Fig. 1. Interface of the VigiAccess web application as exemplified by a search for adverse reactions to drugs products with the International Non-proprietary Name pomalidomide

Европейская база данных по фармаконадзору. В Европейском союзе фармакологический надзор за ЛП регулируется Европейской комиссией (European Commission, EC) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), а также национальными компетентными органами в государствах – членах Европейской экономической зоны (European Economic Area, EEA)²⁹ [31]. Мониторингом безопасности вакцин и информированием о нежелательных явлениях после вакцинации занимается Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)³⁰.

С 2001 г. в Европейском союзе под руководством EMA функционирует Европейская база данных по фармаконадзору (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance, EudraVigilance) – единая автоматизированная общедоступная система сбора, управления и анализа информации о НР ЛП, зарегистрированных в ЕЕА или изучаемых в клинических исследованиях на его территории³¹ [32]. В базу данных EudraVigilance поступают спонтанные сообщения от ДРУ, спонсоров клинических исследований, специалистов системы здравоохранения, пациентов; данные неинтервенционных пострегистрационных исследований и научных медицинских публикаций. Передача

²⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network>

³⁰ <https://www.ecdc.europa.eu/en>

³¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>

информации о НР ЛП в систему EudraVigilance является обязательной для ДРУ и спонсоров клинических исследований [7, 32].

В 2018 г. ЕМА с целью автоматизации и ускорения процесса обнаружения и анализа сигналов внедрило в работу EudraVigilance систему анализа данных (EudraVigilance Data Analysis System, EVDAS) — мощный инструмент, предназначенный для быстрой обработки большого объема данных. С помощью EVDAS пользователю становится доступным функционал анализа данных из ICSR, собранных в базе EudraVigilance, результаты которого можно использовать при оценке профиля безопасности ЛП³² [33].

Доступ к данным EudraVigilance предоставляется на странице Access to EudraVigilance data³³ интернет-сайта ЕМА. Панель базы данных EudraVigilance позволяет пользователю проводить поиск ICSR по действующему веществу или торговому наименованию ЛП или вакцины (рис. 2).

В открытом доступе находятся агрегированные данные EudraVigilance, стратифицированные по следующим параметрам: общее число ICSR, полученных на конкретный ЛП; количество ICSR, полученных за определенный период времени; общее количество ICSR, распределенное по странам ЕЕА; общее количество ICSR, полученных по всем группам НР; количество ICSR, распределенных по определенной группе НР; количество ICSR по искомой НР. В пределах каждого параметра предусмотрены различные варианты сортировки данных: по возрасту, полу пациентов, серьезности НР, репортеру и географическому происхождению данных³⁴ [33]. Все данные доступны для скачивания и сохранения в форматах .xls и .pdf.

Система спонтанной отчетности о нежелательных явлениях США. В США регуляторным органом по фармаконадзору является Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)³⁵, которое в 1969 г. совместно с Центром по оценке и исследованиям лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and

Research, CDER) департамента здравоохранения и социального обеспечения США (US Department of Health and Human Services, HHS³⁶) в рамках реализации программы пострегистрационного наблюдения за безопасностью одобренных ЛП разработало систему спонтанной отчетности о нежелательных явлениях (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) [7, 34].

В 1993 г. FDA для оптимизации процесса идентификации и уведомления о нежелательных явлениях, связанных с применением продуктов, регулируемых FDA (ЛП, медицинские изделия, продукты питания), была разработана система сбора информации о безопасности медицинской продукции MedWatch³⁷ [35–37]. В рамках программы MedWatch специалисты системы здравоохранения, пациенты, производители могут сообщать о НР, в том числе серьезных, и других рисках, связанных с применением ЛП, с помощью стандартных форм отчетов, которые направляются по почте или в электронном виде. Форматы отчетов соответствуют нормам, разработанным Международным советом по гармонизации технических требований к регистрации ЛП для медицинского применения (International Council on Harmonisation, ICH). При составлении отчетов используется стандартизированная международная терминология Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) [35, 36]. Вся информация из системы MedWatch поступает в базу данных FAERS. Кроме того, у ДРУ есть возможность отправлять данные напрямую в FAERS с помощью стандартной электронной формы E2B(R3)³⁸ [7, 36, 38].

В 2017 г. FDA создало общедоступную сводную информационную панель FAERS Public Dashboard — это интерактивный веб-инструмент, облегчающий доступ и работу пользователя с данными FAERS. Вход на главную страницу FAERS Public Dashboard располагается на сайте FDA в разделе FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). На главной странице FAERS Public Dashboard размещены основные показатели репортирования о НР за весь пери-

³² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance/access-eudravigilance-data>

³³ Там же.

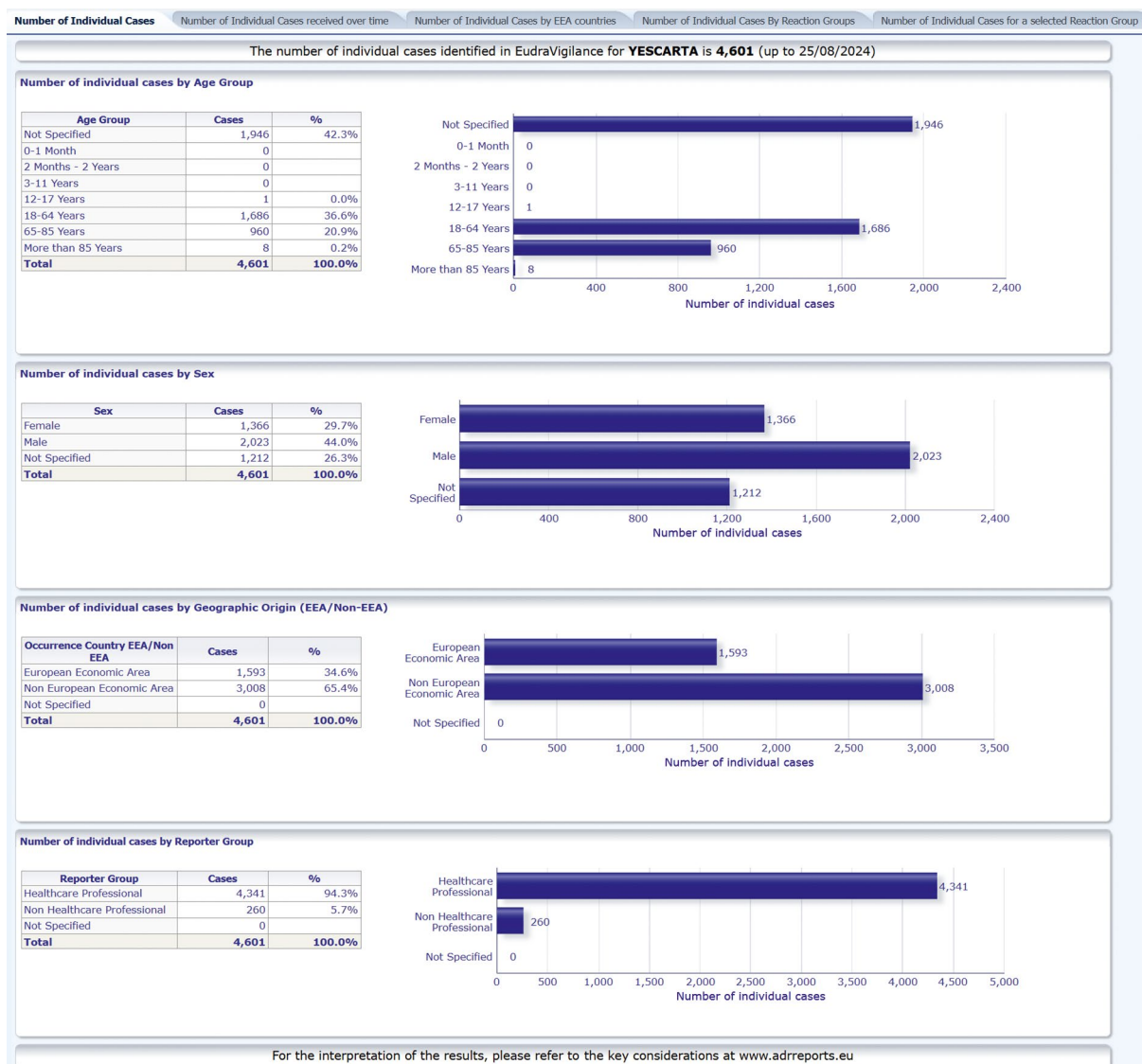
³⁴ Там же.

³⁵ <https://www.fda.gov/>

³⁶ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions>

³⁷ <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>

³⁸ <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>



Скриншот выполнен автором / The screenshot is prepared by the author

Рис. 2. Интерфейс общедоступной панели базы данных EudraVigilance на примере лекарственного препарата YESCARTA

Fig. 2. Interface of the public dashboard of the EudraVigilance database as exemplified by the page of YESCARTA

од работы базы данных, отражающие динамику количества ICSR в режиме реального времени³⁹ (рис. 3).

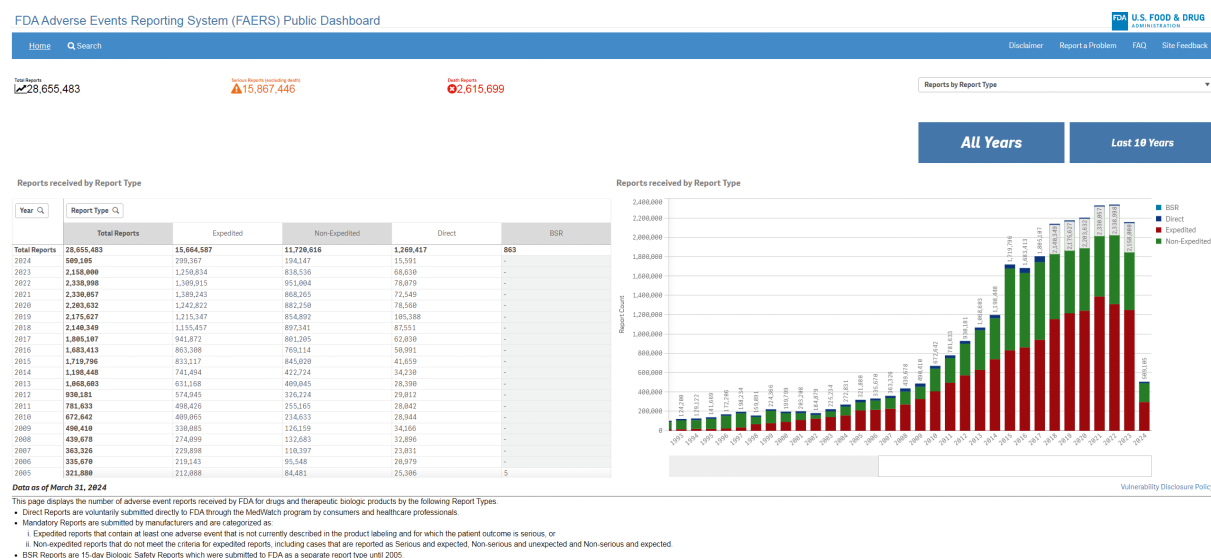
С помощью FAERS Public Dashboard пользователь может проводить поиск и анализ информации по безопасности ЛП⁴⁰ [39]. Информация о НР находится в открытом доступе с возможностью поиска, сортировки

и визуализации данных по следующим ключевым параметрам: подозреваемый ЛП; НР; критерии серьезности и летальные исходы; возраст, пол пациента; территория регистрации НР⁴¹ [39, 40]. По запросу пользователь может получить полный доступ к необработанным данным FAERS (полному описанию ICSRs) в виде файлов ASCII/XLM с возможностью их

³⁹ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>

⁴⁰ Там же.

⁴¹ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>



Скриншот выполнен автором / The screenshot is prepared by the author

Рис. 3. Главная страница общедоступной информационной панели FAERS Public Dashboard

Fig. 3. Home page of the FAERS Public Dashboard

дальнейшего анализа (сортировка, статистическая обработка, оценка информации из отдельных ICSR) [40].

Для пострегистрационного надзора за безопасностью вакцин в 1990 г. FDA совместно с CDC разработало отдельную систему сбора информации о нежелательных явлениях после иммунизации (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)⁴² [7].

Специалисты ВОЗ и национальных регуляторных органов по фармаконадзору, таким образом, систематически проводят анализ данных по безопасности ЛП из SRSs с целью выявления и оценки сигналов, новых рисков или новых аспектов известных рисков, связанных с применением ЛП. Результаты научной оценки полученных данных публикуются регуляторными органами на интернет-сайтах в виде информационных писем. Регуляторный орган может также размещать в сети Интернет списки ЛП, в отношении которых были выявлены сигналы по безопасности, требующие дальнейшего изучения и оценки. Новая информация по безопасности может стать основанием для принятия регуляторных мер: внесение изменений в ОХЛП, ИМП (ЛВ), разработка или актуализация ПУР, ограничение или запрет на применение ЛП.

Интернет-сайты регуляторных органов по фармаконадзору

Важным источником информации для получения полных и объективных данных по безопасности ЛП являются рекомендации, размещенные на интернет-сайтах регуляторных органов по фармаконадзору⁴³. Регуляторные органы обязаны информировать субъекты обращения ЛП о рисках фармакотерапии с помощью распространения актуальных сведений по безопасности ЛП. Способы и методы распространения информации по безопасности ЛП внутри отдельной страны и между странами могут различаться [41]. В большинстве стран регуляторные органы публикуют актуальные сведения по безопасности ЛП в открытом доступе (табл. 2).

В зависимости от конечного пользователя, срочности представления и способа распространения регуляторный орган размещает на сайте информацию по безопасности ЛП следующего содержания.

1. Оповещения по безопасности ЛП (drug safety alerts) – срочные предупреждения для информирования субъектов обращения (специалистов в сфере здравоохранения, пациентов, производителей) о рисках, связанных с применением ЛП, и/или действиях, которые

⁴² <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccine-adverse-events/vaers-overview>

⁴³ Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: открытые источники получения данных по безопасности лекарственных средств. Доклад на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli poscere!». 16–19 мая 2023 г., Москва.

Таблица 2. Интернет-сайты зарубежных регуляторных органов по фармаконадзору**Table 2.** Websites of international regulatory authorities in pharmacovigilance

Страна <i>Country</i>	Регуляторный орган <i>Regulatory authority</i>	Веб-сайт <i>Website</i>
Швеция <i>Sweden</i>	Международный центр по мониторингу безопасности лекарственных средств в Уппсале <i>WHO Collaborating Centre – The Uppsala Monitoring Centre</i>	https://who-umc.org/
Европейский союз <i>European Union</i>	Европейское агентство по лекарственным средствам <i>European Medicines Agency, EMA</i>	https://www.ema.europa.eu/
США <i>USA</i>	Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств <i>US Food and Drug Administration, FDA</i>	https://www.fda.gov/
Великобритания <i>United Kingdom</i>	Регуляторное агентство по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения Великобритании <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA</i>	https://www.gov.uk/
Япония <i>Japan</i>	Агентство по фармацевтическим препаратам и медицинским изделиям Японии <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA</i>	https://www.pmda.go.jp/
Франция <i>France</i>	Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения Франции <i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM</i>	https://ansm.sante.fr/
Канада <i>Canada</i>	Министерство здравоохранения Канады <i>Health Canada</i>	https://www.canada.ca/en.html
Австралия <i>Australia</i>	Австралийское управление по контролю за средствами медицинского применения <i>Therapeutic Goods Administration, TGA</i>	https://www.tga.gov.au/medicines
Новая Зеландия <i>New Zealand</i>	Агентство по контролю за безопасностью лекарственных средств и медицинских изделий Новой Зеландии <i>Medicines and Medical Devices Safety Authority, Medsafe</i>	https://www.medsafe.govt.nz/
Нидерланды <i>Netherlands</i>	Центр по фармаконадзору Lareb, Нидерланды <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	https://www.lareb.nl/en
Швейцария <i>Switzerland</i>	Швейцарское агентство по лекарственным средствам <i>Swiss Agency for Therapeutic Products, SWISSMEDIC</i>	https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home.html

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

необходимо предпринять в отношении ЛП с целью предупреждения рисков. Необходимость в срочном оповещении появляется в случае возникновения экстренной проблемы по безопасности ЛП, это может быть как известный риск, так и новый риск или случайное событие (примеры: Австралия⁴⁴, Великобритания⁴⁵, США⁴⁶).

2. Обновление информации по безопасности ЛП (drug safety update) – новые сведения, предназначенные для информирования субъектов обращения ЛП, об актуальных изменениях в профиле безопасности ЛП. К ним относятся рекомендации регуляторного органа о необходимости внесения изменений в информацию о ЛП, представленную в соответствующих разделах ОХЛП, ИМП (ЛВ), или о введении в отношении ЛП дополнительных мер по минимизации рисков или мероприятий по фармаконадзору

(примеры: Австралия⁴⁷, Великобритания⁴⁸, Европейский союз⁴⁹).

3. Прямое информирование специалистов системы здравоохранения (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) – средство коммуникации, при помощи которого важная информация по безопасности ЛП представляется напрямую специалистам системы здравоохранения (рассылка по почте, электронной почте). ДРУ либо уполномоченный орган по фармаконадзору отправляют информационное сообщение с целью оповещения о необходимости принятия определенных мер или изменения рутинной практики в связи с полученными новыми важными данными о ЛП. Разработка информационных материалов ДРУ для DHPC осуществляется после одобрения их уполномоченным органом. DHPC распространяются при необходимости принятия

⁴⁴ <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts>

⁴⁵ <https://www.gov.uk/drug-device-alerts>

⁴⁶ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications>

⁴⁷ <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates>

⁴⁸ <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

⁴⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/periodic-safety-update-reports-psurs>

срочных мер или изменений в существующей практике в отношении ЛП в следующих случаях: приостановление или аннулирование регистрационного удостоверения, обусловленные изменениями профиля безопасности ЛП; внесение изменений в рекомендации по применению ЛП (ограничение показаний к применению, появление нового противопоказания, изменения в рекомендуемых дозах, обусловленные изменением профиля безопасности ЛП); ограничения доступности лекарственного препарата на фармацевтическом рынке или прекращение производства ЛП, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи (примеры: Европейский союз⁵⁰, Швейцария⁵¹).

4. Информация об отозванных ЛП (drug recalls). Отзыв – это добровольное действие, предпринимаемое фармацевтической компанией для удаления с рынка некачественного ЛП или предупреждения пациентов и потребителей о потенциальном риске, связанном с применением ЛП.

Причинами отзыва ЛП могут быть: 1) выявление проблемы, связанной с безопасностью (обнаружение токсичности или серьезных НР); 2) недостатки, связанные с качеством (ошибки при производстве, загрязнение, неправильная маркировка или упаковка); 3) отсутствие эффективности; 4) несоответствие регуляторным стандартам (изменения в регуляторных требованиях могут привести к необходимости изменения состава, упаковки или ОХЛП, ИМП (ЛВ) ЛП)⁵².

Как правило, регуляторный орган публикует списки отозванных ЛП или создает общедоступную базу данных с возможностью проведения поиска, например Medsafe Online Recalls Database в Новой Зеландии⁵³, Drug Recalls в США⁵⁴, Recalls and Safety Alerts Database в Канаде⁵⁵. Отзыв ЛП является эффективным способом защиты потребителя от некачественного или потенциально вредного продукта.

На сегодняшний день наиболее информативными ресурсами являются интернет-сайты

зарубежных регуляторных органов государств – членов Европейского союза (EMA) и США (FDA). Системы фармаконадзора, разработанные и внедренные в регуляторную практику в этих странах, характеризуются ранним выявлением сигналов по безопасности и высоким уровнем информирования субъектов обращения ЛП⁵⁶ [9, 10, 42].

Важным источником информации по безопасности ЛП на сайте EMA являются решения Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC, EMA). PRAC занимается научной оценкой сигналов по безопасности ЛП в Европейском союзе. Эксперты PRAC проводят анализ данных по фармаконадзору на пред- и пострегистрационном этапе, анализ ПООБ, анализ и согласование ПУР, вносят предложения о необходимости разработки мер по минимизации рисков фармакотерапии и мероприятиям по фармаконадзору в случаях, когда возникают подозрения в небезопасности ЛП. Кроме того, эксперты анализируют протоколы пострегистрационных исследований безопасности с их последующим одобрением или отклонением, определяют частоту представления ПООБ ДРУ в регуляторный орган, разрабатывают и публикуют списки ЛП, требующих дополнительного мониторинга. PRAC согласует свои рекомендации по безопасности с Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) и Координационной группой по взаимному признанию и децентрализованным процедурам (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh), после чего принимаются регуляторные решения. Результаты экспертной оценки безопасности PRAC публикует на сайте EMA в составе рекомендаций по сигналам безопасности⁵⁷ (PRAC recommendations on safety signals, раздел Pharmacovigilance: post-authorisation, подраздел Signal management). В рекомендациях PRAC обязывает ДРУ вносить актуальную информа-

⁵⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/direct-healthcare-professional-communications>

⁵¹ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-.html>

⁵² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁵³ <https://www.medsafe.govt.nz/hot/Recalls/RecallSearch.asp>

⁵⁴ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-recalls>

⁵⁵ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/advisories-warnings-recalls.html>

⁵⁶ Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: открытые источники получения данных по безопасности лекарственных средств. Доклад на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!». 16–19 мая 2023 г., Москва.

⁵⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

цию по безопасности (как правило, в течение двух месяцев с даты публикации информации) в соответствующие разделы ОХЛП, ИМП (ЛВ) ЛП. Рекомендации PRAC публикуются ежемесячно и доступны для скачивания в формате .pdf.

На интернет-сайте FDA актуальные сведения по безопасности ЛП можно найти в базе данных изменений маркировки ЛП, связанных с безопасностью (Drug Safety-related Labeling Changes database)⁵⁸ (рис. 4).

База данных содержит утвержденные FDA изменения в информации по безопасности ЛП (отпускаемых по рецепту), размещенной на составляющих системы упаковки (укупорки) и/или в ИМП (ЛВ). В базе Drug Safety-related Labeling Changes пользователю доступен поиск данных по торговому наименованию ЛП или действующему веществу. Кроме того, предусмотрены возможность сортировки информации по дате ее поступления и просмотр данных за определенный промежуток времени. Меню Drug Safety-related

Labeling Changes также позволяет провести поиск изменений в информации, указанной в соответствующих разделах ИМП (ЛВ) или на упаковке ЛП: Boxed Warning — особые предупреждения в рамке; Contraindications — противопоказания; Warnings and Precautions — предупреждение и меры предосторожности; Adverse Reactions — НР; Patient Counseling Information/Patient Information/Medication Guide (PCI/PI/MG) — информация для пациента / информация о пациенте / руководство по приему ЛП; Drug Interactions — взаимодействие с другими ЛП; Use in Specific Populations — применение в конкретных группах⁵⁹. Результаты проведенного поиска можно сохранить в форматах .xls и .pdf.

Как правило, регуляторные органы ежемесячно размещают в открытом доступе на интернет-сайтах информационные бюллетени Drug Safety Newsletters, в которых публикуют обобщенные актуальные сведения по безопасности ЛП. Drug Safety Newsletters

Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC)

[Share](#)
[Twitter](#)
[LinkedIn](#)
[Email](#)
[Print](#)

[Get Email Alerts](#) | [Guide](#)

The Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) database provides approved safety-related labeling changes from January 2016 forward. Data prior to January 2016 will continue to be available on the [MedWatch website](#).

Additional information and resources for [drug safety-related labeling](#).

There are two ways to search: a [Drug Name Search](#) and a [Date Search](#).

Drug Name Search

Drug Name or Active Ingredient

OR

Date Search

For Safety-related Labeling Changes before January 1, 2016 see the [MedWatch Safety Labeling Page](#)

Date Range:

Labeling Section:

☒ Boxed Warning

☒ Warnings and Precautions

☒ Drug Interactions

☒ Contraindications

☒ Adverse Reactions

☒ Use in Specific Populations

☒ PCI/PI/MG (Patient Counseling Information/Patient Information/Medication Guide)

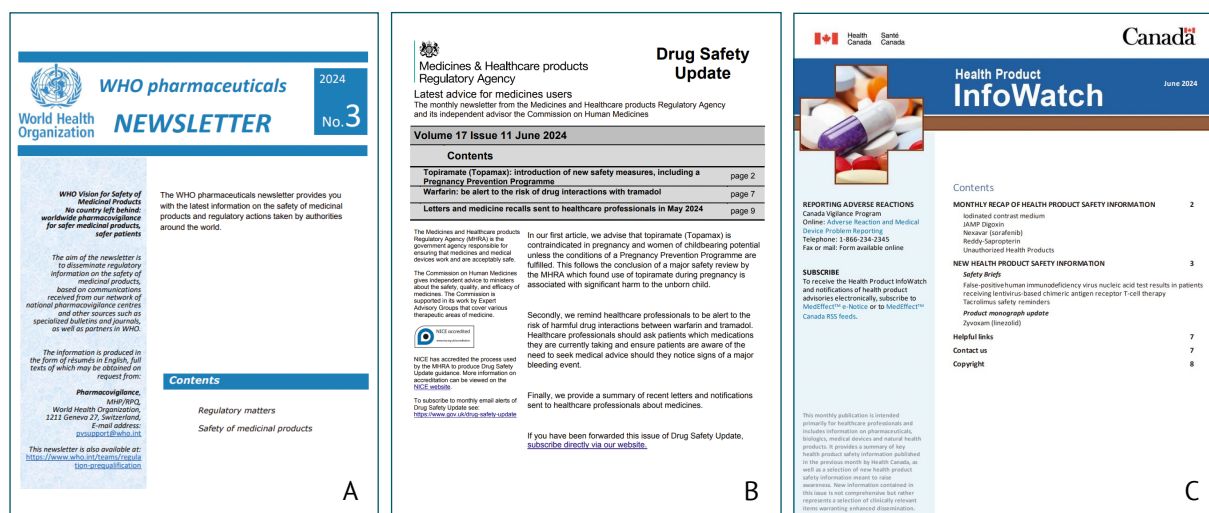
Скриншот выполнен автором / The screenshot is prepared by the author

Рис. 4. Интерфейс базы данных Drug Safety-related Labeling Changes database

Fig. 4. Interface of the Drug Safety-related Labeling Changes database

⁵⁸ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

⁵⁹ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-related-labeling-changes-srlc-database-overview-updates-safety-information-fda-approved>



Скриншот выполнен автором / The screenshot is prepared by the author

Рис. 5. Информационные бюллетени по безопасности лекарственных препаратов: А – WHO Pharmaceuticals Newsletter (Всемирная организация здравоохранения); В – Drug Safety Update (Регуляторное агентство по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения Великобритании); С – Health Product InfoWatch (Министерство здравоохранения Канады)

Fig. 5. Drug safety fact sheets: A, WHO Pharmaceuticals Newsletter (World Health Organization); B, Drug Safety Update (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency); C, Health Product InfoWatch (Health Canada)

доступны для скачивания в формате .pdf и подлежат распространению среди субъектов обращения ЛП⁶⁰ (рис. 5).

Так, ВОЗ с 1982 г. выпускает раз в квартал информационный бюллетень WHO Pharmaceuticals Newsletter, который содержит актуальную информацию по безопасности ЛП, полученную из национальных центров по фармаконадзору стран – участниц PIDM. В разделе «Signal» WHO Pharmaceuticals Newsletter ВОЗ публикует результаты актуальных исследований по сигналам безопасности ЛП, основанных на анализе сведений, полученных с помощью международной базы данных VigiBase⁶¹.

На интернет-сайтах регуляторных органов Российской Федерации, государств – членов ЕАЭС и Союза Независимых Государств (СНГ) также размещается информация по безопасности ЛП (табл. 3).

На интернет-сайте Росздравнадзора в разделе «Мониторинг эффективности

и безопасности лекарственных препаратов» публикуются информационные письма от ДРУ и регуляторного органа, содержащие актуальные сведения по безопасности ЛП, и письма, информирующие общественность о внедрении разработанных и согласованных материалов по дополнительным мерам минимизации рисков и/или мероприятиям по фармаконадзору. Кроме того, в данном разделе осуществляется доступ для субъектов обращения ЛП в российскую национальную базу данных НР «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, данные в которой хранятся в формате, рекомендованном Советом по гармонизации ICH E2B(R3)⁶². АИС Росздравнадзора поддерживает возможность автоматического формата передачи сообщений из локальных баз данных по фармаконадзору ДРУ, а также обмен информацией в рамках PIDM с базой данных ВОЗ VigiBase. В работе АИС Росздравнадзора используются современные методы анализа данных по без-

⁶⁰ <https://www.gov.uk/government/publications/drug-safety-update-monthly-newsletter>

<https://www.ema.europa.eu/en/news-and-events/publications/newsletters>

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/april-2024.html>

⁶¹ <https://www.who.int/publications/>

⁶² EMA/CHMP/ICH/287/1995. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) – data elements and message specification – implementation guide. EMA; 2013.

<https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp>

Таблица 3. Интернет-сайты регуляторных органов государств – членов Евразийского экономического союза и Союза Независимых Государств

Table 3. Websites of the national regulatory authorities of the Member States of the Eurasian Economic Union and the Commonwealth of Independent States

Страна <i>Country</i>	Регуляторный орган <i>Regulatory authority</i>	Веб-сайт <i>Website</i>
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	Министерство здравоохранения Российской Федерации <i>Ministry of Health of the Russian Federation</i> Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) <i>Federal Service for Surveillance in Healthcare</i>	https://grls.rosminzdrav.ru/ https://roszdravnadzor.gov.ru/
Республика Беларусь <i>Republic of Belarus</i>	Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении Министерства здравоохранения Республики Беларусь <i>Center for Examinations and Tests in Health Service (Republican Unitary Enterprise)</i>	https://www.rceth.by/ru/
Республика Казахстан <i>Republic of Kazakhstan</i>	Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета медико-фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <i>National Center for Expertise of the Committee of Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan</i>	https://www.ndda.kz/
Республика Армения <i>Republic of Armenia</i>	Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна <i>Scientific Centre of Drug and Medical Technology Expertise after Academician Emil Gabrielyan</i>	https://www.pharm.am/index.php/ru/
Кыргызская Республика <i>Republic of Kyrgyzstan</i>	Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики <i>Department of Medicines and Medical Devices of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic</i>	https://www.pharm.kg/
Республика Азербайджан <i>Republic of Azerbaijan</i>	Центр аналитической экспертизы Министерства здравоохранения Республики Азербайджан <i>Analytical Expertise Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan</i>	https://pharma.az/
Республика Узбекистан <i>Republic of Uzbekistan</i>	Государственное Учреждение Центр безопасности фармацевтической продукции при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан <i>The Center for Pharmaceutical Products Safety (State Institution) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan</i>	https://uzpharm-control.uz/
Республика Молдова <i>Republic of Moldova</i>	Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям Республики Молдова <i>Medicines and Medical Devices Agency of the Republic of Moldova</i>	https://amdmd.gov.md/
Грузия <i>Georgia</i>	Государственное Агентство по регулированию медицинской и фармацевтической деятельности <i>State Regulation Agency for Medical Activities</i>	https://rama.moh.gov.ge/
Республика Таджикистан <i>Republic of Tajikistan</i>	Служба государственного надзора за фармацевтической деятельностью <i>State Supervision Service for Pharmaceutical Activities</i>	https://pharmnadzor.tj
Туркменистан <i>Turkmenistan</i>	Центр регистрации лекарственных средств и государственного контроля их качества при Министерстве здравоохранения и медицины промышленности Туркменистана <i>Center for Registration and State Quality Control of Medicinal Products of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan</i>	http://centreg.gov.tm/

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

опасности ЛП, включая статистический поиск, а в формат сообщений интегрирован перевод на русский язык терминов MedDRA⁶³.

На интернет-сайте Государственного реестра лекарственных средств⁶⁴ в разделе «Безопасность лекарственных препаратов» доступны для просмотра сведения об отмене государственной регистрации ЛП и информа-

ционные письма Минздрава России, содержащие рекомендации по актуализации сведений по безопасности ЛП. ДРУ регулярно инициируют добровольную отмену государственной регистрации зарегистрированных ранее ЛП. Причинами этого могут являться закрытие производственной площадки, получение результатов новых клинических исследований,

⁶³ <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>

⁶⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

истечение срока действия первичной регистрации.

Для своевременного информирования пациентов и специалистов системы здравоохранения о новых рисках фармакотерапии и поддержания информации в ОХЛП, ИМП (ЛВ) в актуальном состоянии ДРУ обязаны проводить регулярный мониторинг различных источников информации, в том числе сайтов регуляторных органов, на наличие изменений в профиле безопасности и соотношении «польза–риск» зарегистрированных ЛП. ДРУ должны обеспечить соответствие информации о ЛП современному уровню научных знаний, включая результаты оценки новой информации о безопасности, выполненной уполномоченными органами государств-членов. ДРУ несет ответственность за объективность и точность представляемой населению информации⁶⁵.

Сотрудники Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, экспертной организации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, систематически проводят поиск, анализ и обобщение актуальных сведений по безопасности ЛП из научной медицинской литературы и решений регуляторных органов. Новые сведения передают сотрудникам этического комитета Минздрава России и Росздравнадзора. Специалисты Росздравнадзора направляют результаты общего анализа актуальной информации по безопасности ЛП в Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Минздрава России для принятия решений о внесении изменений в ОХЛП, ИМП (ЛВ) ЛП. Вопросы о необходимости актуализации сведений в ОХЛП, ИМП (ЛВ) ЛП, находящихся в гражданском обороте в Российской Федерации, рассматриваются сотрудниками Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. На финальном этапе на сайте Государственного реестра лекарственных средств в разделе «Безопасность лекарственных препаратов» публикуются информационные письма, которые содержат рекомендации Минздрава России, предназначенные для ДРУ ЛП, в отношении которых была выявлена необходимость в актуализации сведений, в том числе по безопасности, в ОХЛП, ИМП (ЛВ)⁶⁶.

В течение жизненного цикла ЛП по мере поступления новых научных данных, включая

данные по безопасности, информация о ЛП подлежит пересмотру и обновлению. Отсутствие в ОХЛП, ИМП (ЛВ) актуальной информации может привести к неблагоприятным для пациента последствиям, нежелательному или неэффективному лечению [43].

Публикации в научной медицинской литературе: типы статей, рекомендуемые журналы и базы данных

Важным источником актуальной информации по безопасности ЛП являются научные публикации в отечественных и зарубежных рецензируемых медицинских журналах, такие как результаты клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы, публикации отдельных клинических случаев [22, 44–48].

Перечень рецензируемых научных российских журналов, рекомендуемых автором для поиска информации по безопасности лекарственных препаратов: «Российский медицинский журнал», «Терапевтический архив», «Педиатрическая фармакология», «Клиническая фармакология и терапия», «Педиатрия», «Безопасность и риск фармакотерапии», «Клиническая медицина», «Акушерство и гинекология», «Экспериментальная и клиническая фармакология», «Вестник Росздравнадзора», «Ремедиум», «Качественная клиническая практика», «Разработка и регистрация лекарственных средств», «Фармация и фармакология», «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

Перечень рецензируемых научных зарубежных журналов, рекомендуемых автором для поиска информации по безопасности лекарственных препаратов: Drug Safety, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Journal of the American Medical Association, The New England Journal, The BMJ, The Lancet, Journal Watch, Annals of Internal Medicine, Indian Journal of Pharmacology, Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, International Journal of Risk & Safety in Medicine, Expert Opinion on Drug Safety, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, Drug Safety Case Reports. Архивы большинства журналов находятся в свободном доступе на собственных интернет-сайтах.

Ресурсами, упрощающими поиск научных публикаций при проведении систематического

⁶⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁶⁶ Шубникова ЕВ. Организация эффективной системы фармаконадзора: актуальность своевременного информирования пациентов и специалистов системы здравоохранения о рисках фармакотерапии. Доклад на конференции «РЕГЛЕК 2023», 13–15 ноября 2023 г., Москва.

обзора научной литературы, являются электронные библиографические базы данных и поисковые системы:

- 1) MEDLINE на [PubMed](#), EBSCO, Ovid, Web of Science;
- 2) [EMBASE](#)⁶⁷;
- 3) [Web of Science](#)⁶⁸;
- 4) [Scopus](#);
- 5) [HighWire Press](#);
- 6) [Cochrane Library](#);
- 7) [International Pharmaceutical Abstracts](#) на Cambridge Scientific Abstracts, DataStar, Dialog, DIMDI, EBSCO, Ovid, ProQuest, STN International;
- 8) [Google Scholar](#);
- 9) [OpenAlex](#);
- 10) [Scilit](#);
- 11) [eLIBRARY.RU](#);
- 12) [КиберЛенинка](#).

Самой авторитетной базой данных в мире является MEDLINE (MEDlars onLINE), созданная в 1966 г. Национальной медицинской библиотекой США. Универсальная поисковая система PubMed предназначена для поиска ссылок и резюме статей в библиографической базе данных MEDLINE⁶⁹.

База данных систематических обзоров Кокрейновской библиотеки (Cochrane Library), в которых обобщены результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований с использованием статистических методов метаанализа, позволяет более точно и надежно оценить степень эффективности фармакотерапии⁷⁰.

Полные тексты электронных версий российских медицинских журналов доступны зарегистрированным пользователям на портале Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU⁷¹. Аннотированный перечень научной периодики по медицине и здравоохранению, который содержит полную информацию о российских научных журналах в электронном виде, включающий их описания и все вышедшие выпуски (по годам) с открытым доступом к их полным текстам, размещен на сайте Научной электронной библиотеки «КиберЛенинка»⁷².

Публикации в научной медицинской литературе служат важным источником актуальных

сведений по безопасности ЛП, необходимых для обнаружения или подтверждения сигналов и оценки соотношения «польза–риск». Анализ публикаций позволяет выявить редкие и отсроченные НР, неизвестные межлекарственные взаимодействия, неэффективность фармакотерапии, фальсифицированные ЛП. Такие данные могут стать триггером к проведению более глубоких исследований безопасности ЛП. Качественные публикации о клинических случаях в научных медицинских журналах повышают осведомленность специалистов в сфере здравоохранения о наличии возможной взаимосвязи между НР и ЛП и побуждают к дальнейшим публикациям сообщений о подобных клинических случаях [45–48]. Так, ранние сообщения о случаях возникновения тяжелых врожденных пороков развития после приема талидомида женщинами во время беременности (1959 г.) и сообщения о дефектах нервной трубки, вызванные применением вальпроатов (1982 г.) были впервые представлены в научной медицинской литературе в публикациях, описывающих отдельные клинические случаи и серии случаев [45].

В соответствии с надлежащей практикой по фармаконадзору ДРУ обязаны проводить регулярный поиск актуальной информации по безопасности ЛП в научной медицинской литературе не реже одного раза в неделю. При проведении обзора научной медицинской литературы ДРУ необходимо использовать библиографические базы данных, содержащие максимальное количество ссылок на публикации, имеющие отношение к наблюдаемому ЛП⁷³. Помимо глобального мониторинга информации в научных медицинских журналах, индексируемых в крупных библиографических базах данных, специалистам по фармаконадзору следует проводить поиск сведений в региональных журналах тех стран, где обращаются ЛП. Поиск должен охватывать также данные по безопасности ЛП, которые могут быть представлены в отчетах о клинических случаях, описаниях результатов клинических исследований, в стендовых докладах, письмах в редакцию и сборниках научных конференций.

⁶⁷ Платный доступ.

⁶⁸ Платный доступ.

⁶⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁷⁰ <https://www.cochrane.org/ru/evidence>

⁷¹ <https://www.elibrary.ru/>

⁷² <https://cyberleninka.ru/>

⁷³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Важными дополнительными источниками актуальных сведений по безопасности ЛП являются данные реальной клинической практики RWD (регистры, реестры пациентов, электронные медицинские карты, реестры и метарегистры клинических исследований) и спонтанные сообщения, полученные из социальных сетей и сообществ пациентов [7, 22, 49–51].

Своевременный сбор ДРУ актуальной информации о ЛП повышает эффективность мониторинга безопасности ЛП, способствует быстрому выявлению изменений в соотношении «польза–риск» и проведению качественной оценки профиля безопасности ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация ДРУ эффективной системы сбора, анализа и передачи информации по безопасности ЛП в регуляторные органы, необходимой для проведения непрерывного мониторинга профиля безопасности и оценки соотношения «польза–риск», является обязательным условием для получения разрешений на медицинское применение ЛП и продолжение обращения на фармацевтическом рынке.

ДРУ следует осуществлять сбор данных по безопасности ЛП во всех источниках, указанных в действующих регуляторных документах. Результаты проведенного исследования показали, что приоритетными источниками, содержащими наибольший объем релевантной информации для фармаконадзора, являются: международные и национальные базы данных спонтанных сообщений (VigiBase, EudraVigilance, FAERS и др.), интернет-сайты российских и зарубежных регуляторных органов по фармаконадзору, публикации в научной медицинской литературе, библиографические базы данных. Информация, полученная из баз данных по фармаконадзору, – важный источник актуальных сведений как для ДРУ, так и для специалистов регуляторных органов, специалистов в сфере здравоохранения, исследователей. Проведение

регулярного мониторинга информации из этих источников способствует выявлению ранее не известных редких и отсроченных НР, обнаружению сигналов. Сведения по безопасности ЛП могут быть использованы при разработке ЛП (новые молекулы, биоаналоги), оценке межлекарственных взаимодействий, проведении ретроспективных наблюдательных исследований.

Анализ публикаций в научной медицинской литературе является необходимым, поскольку способствует обнаружению или подтверждению сигналов, выявлению редких и отсроченных НР, неизвестных межлекарственных взаимодействий, неэффективности фармакотерапии, фальсифицированных ЛП и может стать триггером к проведению более глубоких исследований безопасности ЛП.

Полнота сбора сведений напрямую зависит от спектра используемых источников информации, поэтому для качественной оценки профиля безопасности ЛП ДРУ необходимо сочетать анализ спонтанных сообщений с систематическим мониторингом и анализом научной медицинской литературы, административных решений, размещенных на сайтах регуляторных органов по фармаконадзору, данных реальной клинической практики (регистры, реестры пациентов), а также информации, полученной из социальных сетей и интернет-сообществ пациентов.

Использование рекомендованных источников данных позволит ДРУ оптимизировать процесс мониторинга информации по безопасности ЛП, значительно повысить степень выявления сигналов, новых рисков или важных аспектов известных рисков фармакотерапии и своевременно проинформировать о них регуляторные органы по фармаконадзору, специалистов в сфере здравоохранения и пациентов, а также при необходимости разработать эффективные меры по управлению рисками и их минимизации для повышения безопасности пациента и улучшения качества оказываемой медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, Russo GT, Mandraffino G, Basile G, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) study. *Front Pharmacol*. 2018;9:350. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00350>
2. Englev E, Petersen KP. ICH-GCP Guideline: kvalitets-sikring af kliniske lægemiddelforsøg. Status og perspektiver [ICH-GCP Guideline: quality assurance of clinical trials. Status and perspectives]. *Ugeskr Laeger*. 2003;165(16):1659–62 (In Danish). PMID: 12756823
3. Dixon JR Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Qual Assur*. 1998;6(2):65–74. <https://doi.org/10.1080/105294199277860>
4. Spelsberg A, Prugger C, Doshi P, Ostrowski K, Witte T, Hüs-gen D, et al. Contribution of industry funded post-market-ing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ*. 2017;356:j337. <https://doi.org/10.1136/bmj.j337>

5. Daluwatte C, Schotland P, Strauss DG, Burkhart KK, Racz R. Predicting potential adverse events using safety data from marketed drugs. *BMC Bioinformatics*. 2020;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-3509-7>
6. Samara C, Garcia A, Henry C, Vallotton L, Cariolato L, Desmeules J, Pinçon A. Safety surveillance during drug development: comparative evaluation of existing regulations. *Adv Ther*. 2023;40(5):2147–85. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02492-3>
7. Izem R, Sanchez-Kam M, Ma H, Zink R, Zhao Y. Sources of safety data and statistical strategies for design and analysis: postmarket surveillance. *Ther Innov Regul Sci*. 2018;52(2):159–69. <https://doi.org/10.1177/2168479017741112>
8. Raj N, Fernandes S, Charyulu NR, Dubey A, Ravi GS, Hebbbar S. Postmarket surveillance: a review on key aspects and measures on the effective functioning in the context of the United Kingdom and Canada. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619865413. <https://doi.org/10.1177/2042098619865413>
9. Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Каперко ДА, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Казаков АС и др. Постмаркетинговые исследования безопасности лекарственных средств: анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(3):130–7. Shubnikova EV, Bukatina TM, Kaperko DA, Velts NYu, Darmostukova MA, Kazakov AS, et al. Post-marketing drug safety research: analysis of recommendations of foreign regulators. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(3):130–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-130-137>
10. Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Каперко ДА, Вельц НЮ, Казаков АС и др. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):15–22. Shubnikova EV, Darmostukova MA, Bukatina TM, Kaperko DA, Velts NY, Kazakov AS, et al. The adverse drug reactions registered during the postmarketing period. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):15–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-22>
11. Babb RR, Wilbur RS. Aspirin and gastrointestinal bleeding. An opinion. *Calif Med*. 1969;110(5):440–1. PMID: 5305637
12. Prescott LF. The nephrotoxicity of analgesics. *J Pharm Pharmacol*. 1966;18(6):331–53. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1966.tb07886.x>
13. Ferriman A. UK licence for cisapride suspended. *BMJ*. 2000;321(7256):259. PMID: 10915117
14. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med*. 1996;335(4):290–1. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607253350416>
15. Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception – science, surveillance, and safety: a review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(10):2580–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1197452>
16. Hamid AAA, Rahim R, Teo SP. Pharmacovigilance and its importance for primary health care professionals. *Korean J Fam Med*. 2022;43(5):290–5. <https://doi.org/10.4082/kjfm.21.0193>
17. Tsintis P, La Mache E. CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications. *Drug Saf*. 2004;27(8):509–17. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427080-00004>
18. Хосева ЕН, Морозова ТЕ. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). *Качественная клиническая практика*. 2013;(3):40–5. Khoseva EN, Morozova TE. Problems of development of a pharmacovigilance in Russia at the present stage (review). *Good Clinical Practice*. 2013;(3):40–5 (In Russ.). EDN: [RWVPGD](https://doi.org/10.1177/2042098620938595)
19. Jyndiang A, Shabaraya AR, Chandur VK. A comprehensive review on pharmacovigilance: enhancing drug safety and surveillance. *Int J Pharm Sci*. 2023;1(12):158–65. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10302560>
20. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асеецкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Актуальные вопросы мониторинга безопасности лекарственных средств в Российской Федерации. *Акушерство и гинекология*. 2015;(2):72–80. Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetskaya IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. Topical issues of drug safety monitoring in the Russian Federation. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(2):72–80 (In Russ.). EDN: [TNHEND](https://doi.org/10.1016/j.ailsci.2021.100005)
21. Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, Palaian S. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620938595. <https://doi.org/10.1177/2042098620938595>
22. Ibrahim H, Abdo A, El Kerdawy AM, Sharaf Eldin A. Signal detection in pharmacovigilance: a review of informatics-driven approaches for the discovery of drug–drug interaction signals in different data sources. *Artificial Intelligence in the Life Sciences*. 2021;1:100005. <https://doi.org/10.1016/j.ailsci.2021.100005>
23. Malikova MA. Practical applications of regulatory requirements for signal detection and communications in pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620909614. <https://doi.org/10.1177/2042098620909614>
24. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(6):427–36. <https://doi.org/10.1002/pds.1742>
25. Fourtier A, Malriq A, Bertram D. Open access pharmacovigilance databases: analysis of 11 databases. *Pharm Med*. 2016;30:221–31. <https://doi.org/10.1007/s40290-016-0146-6>
26. Giunchi V, Fusaroli M, Hauben M, Raschi E, Poluzzi E. Challenges and opportunities in accessing and analysing FAERS data: a call towards a collaborative approach. *Drug Saf*. 2023;46(10):921–6. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01345-w>
27. Worakunphanich W, Youngkong S, Suwankesawong W, Anderson C, Thavorncharoensap M. Comparison of patient adverse drug reaction reporting systems in nine selected countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4447. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084447>
28. Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Ther Innov Regul Sci*. 2008;42:409–9. <https://doi.org/10.1177/009286150804200501>
29. Казаков АС, Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Кутехова ГВ, Затолочина КЭ и др. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):120–6. Kazakov AS, Shubnikova EV, Darmostukova MA, Snegireva II, Kutekhova GV, Zatolochina KE, et al. International drug safety monitoring. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):120–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>
30. Загородникова КА. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире — методологические

- подходы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; (1):11–5.
Zagorodnikova KA. Organization of pharmacovigilance in the world — methodological approaches. *Pacific Medical Journal*. 2015;(1):11–5 (In Russ.). EDN: [ULFLFH](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0572-8)
31. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. *Drug Saf*. 2017;40(10):855–69.
<https://doi.org/10.1007/s40264-017-0572-8>
 32. Postigo R, Brosch S, Slattery J, van Haren A, Dogné JM, Kurz X, et al. EudraVigilance medicines safety database: publicly accessible data for research and public health protection. *Drug Saf*. 2018;41(7):665–75.
<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0647-1>
 33. Sardella M, Lungu C. Evaluation of quantitative signal detection in EudraVigilance for orphan drugs: possible risk of false negatives. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619882819.
<https://doi.org/10.1177/2042098619882819>
 34. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, Altman R, Rensi S. A new era in pharmacovigilance: toward real-world data and digital monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1197–202.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2172>
 35. Kessler DA. Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA*. 1993;269(21):2765–8.
<https://doi.org/10.1001/jama.269.21.2765>
 36. Craigle V. MedWatch: the FDA safety information and adverse event reporting program. *J Med Libr Assoc*. 2007;95(2):224–5.
<https://doi.org/10.3163/1536-5050.95.2.224>
 37. Alomar M, Palaian S, Al-Tabakha MM. Pharmacovigilance in perspective: drug withdrawals, data mining and policy implications. *F1000Res*. 2019;8:2109.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.21402.1>
 38. Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):796–803.
<https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
 39. Kumar A. The newly available FAERS public dashboard: implications for health care professionals. *Hosp Pharm*. 2019;54(2):75–7.
<https://doi.org/10.1177/0018578718795271>
 40. Giunchi V, Fusaroli M, Hauben M, Raschi E, Poluzzi E. Challenges and opportunities in accessing and analysing FAERS data: a call towards a collaborative approach. *Drug Saf*. 2023;46(10):921–6.
<https://doi.org/10.1007/s40264-023-01345-w>
 41. Weatherburn CJ, Guthrie B, Dreischulte T, Morales DR. Impact of medicines regulatory risk communications in the UK on prescribing and clinical outcomes: systematic review, time series analysis and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(4):698–710.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14104>
 42. Пастернак ЕЮ, Букатина ТМ, Аляутдин РН, Романов БК. Практические рекомендации по поиску информации о безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(3):36–9.
Pasternak EYu, Bukatina TM, Alyautdin RN, Romanov BK. Practical recommendations for screening of information on the drug safety. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(3):36–9. EDN: [WKNPVN](https://doi.org/10.1177/20420986221125006)
 43. Lucas S, Ailani J, Smith TR, Abdrabboh A, Xue F, Navetta MS. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle. *Ther Adv Drug Saf*. 2022;13:20420986221125006.
<https://doi.org/10.1177/20420986221125006>
 44. Anandabaskar N. Drug Information. In: Raj G, Raveendran R, eds. *Introduction to basics of pharmacology and toxicology*. Springer; 2019.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9779-1_14
 45. Shah RR. Importance of publishing adverse drug reaction case reports: promoting public health and advancing pharmacology and therapeutics. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4(1):11.
<https://doi.org/10.1007/s40800-017-0053-0>
 46. Kolupoti A, Chakraborty A, Shahistha K. ADR in journals: are they translated into regulatory frameworks? *Curr Drug Saf*. 2022;17(1):34–9.
<https://doi.org/10.2174/1574886316666210609115148>
 47. Kelly W, Arellano F, Barnes J, Bergman U, Edwards R, Fernandez A, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Therapie*. 2009;64(4):289–94.
<https://doi.org/10.2515/therapie/2009041>
 48. Shah RR. Importance of publishing adverse drug reaction case reports: promoting public health and advancing pharmacology and therapeutics. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4(1):11.
<https://doi.org/10.1007/s40800-017-0053-0>
 49. Marchenko O, Russek-Cohen E, Levenson M, Zink RC, Krukas-Hampel MR, Jiang Q, et al. Sources of safety data and statistical strategies for design and analysis: real world insights. *Ther Innov Regul Sci*. 2018;52(2):170–86.
<https://doi.org/10.1177/2168479017739270>
 50. Wessel D, Pogrebnyakov N. Using social media as a source of real-world data for pharmaceutical drug development and regulatory decision making. *Drug Saf*. 2024;47(5):495–511.
<https://doi.org/10.1007/s40264-024-01409-5>
 51. van Stekelenborg J, Ellenius J, Maskell S, Bergvall T, Caster O, Dasgupta N, et al. Recommendations for the use of social media in pharmacovigilance: lessons from IMI WEB-RADR. *Drug Saf*. 2019;42(12):1393–407.
<https://doi.org/10.1007/s40264-019-00858-7>

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Authors' contributions. The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Поступила 31.05.2024

После доработки 05.07.2024

Принята к публикации 11.09. 2024

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

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

Received 31 May 2024

Revised 5 July 2024

Accepted 11 September 2024

УДК 615.065
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-331-340>

Обзор / Review



Представление документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье в рамках процедур ЕАЭС: анализ требований и типичных ошибок

Н.Ю. Вельц, Е.О. Журавлева, Г.В. Кутехова, Н.В. Терешкина

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

✉ Вельц Наталья Юрьевна velts@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Документы о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) – мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ), а также составляемая на его основе краткая характеристика системы фармаконадзора – являются обязательной частью регистрационного досье лекарственного препарата. Заявитель должен представлять и обновлять эти документы строго в соответствии с законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Систематизация требований к оформлению и подаче документов, описывающих систему фармаконадзора, позволит заявителям оптимизировать процессы их подготовки.

ЦЕЛЬ. Анализ требований к представлению МФСФ и краткой характеристики системы фармаконадзора ДРУ в зависимости от регистрационных процедур ЕАЭС, описание типичных ошибок заявителей при представлении этих документов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Содержание документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье регулируется Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 87), представлением – Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78). ДРУ обязаны поддерживать в актуальном состоянии как сами документы, так и регистрационные досье, в которые они включены. В статье обобщены особенности предоставления МФСФ либо краткой характеристики системы фармаконадзора в зависимости от процедуры, заявленной на экспертизу, и типичные ошибки ДРУ при подготовке документов о системе фармаконадзора. При подаче заявления на регистрацию по Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС лекарственного препарата, который является первым для ДРУ на фармацевтическом рынке ЕАЭС, в регистрационное досье включают МФСФ. При последующих заявках на регистрацию лекарственных препаратов данного ДРУ в составе регистрационного досье подается краткая характеристика системы фармаконадзора. Изменения в документы по фармаконадзору вносятся в соответствии с классификатором (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78).

ВЫВОДЫ. Проведенный экспертами анализ требований к подаче МФСФ и краткой характеристики системы фармаконадзора ДРУ при различных регистрационных процедурах будет способствовать соблюдению заявителями требований законодательных актов ЕАЭС, корректному представлению необходимых документов о системе фармаконадзора и позволит уменьшить количество запросов со стороны регуляторных органов о представлении недостающей информации и отказов в регистрации лекарственного препарата.

Ключевые слова: фармаконадзор; мастер-файл системы фармаконадзора; краткая характеристика системы фармаконадзора; регистрационное досье; регистрация лекарственного препарата; безопасность лекарственных препаратов; экспертиза регистрационного досье; Евразийский экономический союз; обзор

© Н.Ю. Вельц, Е.О. Журавлева, Г.В. Кутехова, Н.В. Терешкина, 2024

Для цитирования: Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В., Терешкина Н.В. Представление документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье в рамках процедур ЕАЭС: анализ требований и типичных ошибок. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):331–340. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-331-340>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2022 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Submission of Documents on the Pharmacovigilance System as Part of the Registration Dossier within the Framework of the EAEU Procedures: Analysis of Requirements and Typical Errors

Nataliya Yu. Velts, Evgeniya O. Zhuravleva, Galina V. Kutekhova, Nataliya V. Tereshkina

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

✉ Nataliya Yu. Velts velts@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Documents on the pharmacovigilance system of the marketing authorisation holder (MAH), including the Pharmacovigilance System Master File (PSMF) and the PSMF-based summary of the pharmacovigilance system (SPS), are a mandatory component of the registration dossier for a medicinal product. Applicants must submit and update these documents in strict accordance with the legislation of the Eurasian Economic Union (EAEU). Systematisation of the requirements for drafting and submitting documents on the pharmacovigilance system will help applicants streamline the documentation process.

AIM. This study aimed to analyse the requirements for submitting either the PSMF or the SPS, depending on the EAEU marketing authorisation procedure, and to describe typical errors made by applicants when submitting these documents.

DISCUSSION. The content of dossier documents on the pharmacovigilance system is regulated by the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (Decision No. 87 of the Council of the Eurasian Economic Commission (EEC) dated 3 November 2016), and their submission is governed by the Rules of Marketing Authorisation and Assessment of Medicinal Products for Human Use (EEC Council Decision No. 78 dated 3 November 2016). MAHs are required to keep documents on the pharmacovigilance system and the corresponding registration dossiers up to date. This article summarises the specific requirements for submitting either the PSMF or the SPS, depending on the EAEU marketing authorisation procedure. Additionally, this article highlights typical errors made by MAHs when preparing documents on the pharmacovigilance system. According to the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice, the first application submitted for marketing authorisation of a medicinal product in the EAEU should include the PSMF, and subsequent applications should include the SPS as part of the registration dossier. Changes to the pharmacovigilance documents should be made in accordance with the classifier (EEC Council Decision No. 78 dated 3 November 2016).

CONCLUSIONS. This analysis of the requirements for the PSMF or the SPS as part of various marketing authorisation procedures will facilitate compliance with the requirements of the EAEU legislative acts and ensure correct submission of necessary documents on the pharmacovigilance system by applicants. In addition, regulatory authorities will make fewer requests to submit missing information and grant more marketing authorisations.

Keywords: pharmacovigilance; pharmacovigilance system master file; summary of the pharmacovigilance system; registration dossier; registration of a medicinal product; examination of the registration dossier; drug safety; Eurasian Economic Union; review

For citation: Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V., Tereshkina N.V. Submission of documents on the pharmacovigilance system as part of the registration dossier within the framework of the EAEU procedures: analysis of requirements and typical errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):331–340. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-331-340>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Nataliya Yu. Velts has been the Executive Secretary of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2022.

ВВЕДЕНИЕ

Система фармаконадзора (СФ) создается держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) для выполнения функций и обязательств по фармаконадзору¹. ДРУ совместно с уполномоченными органами в сфере фармаконадзора контролирует безопасность лекарственного препарата (ЛП), выявляя все изменения, влияющие на соотношение «польза–риск», что позволяет оперативно принимать необходимые меры для превышения пользы над риском. Эффективная СФ, организованная в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС)², обеспечивает проведение непрерывного мониторинга, своевременный сбор и анализ сообщений по безопасности ЛП, последующую обработку данных с выявлением новых сигналов и незамедлительную передачу информации по безопасности в регуляторные органы [1].

Для документального подтверждения соответствия СФ требованиям нормативных правовых актов в сфере обращения лекарственных средств в ЕАЭС ДРУ создает подробное описание СФ (ПОСФ), представленное в мастер-файле системы фармаконадзора (МФСФ) [2], и краткую характеристику системы фармаконадзора (КХСФ). Информация, содержащаяся в этих документах, позволяет осуществлять оценку организации и эффективности работы СФ в первую очередь самому ДРУ, в том числе при проведении аудитов, а также регуляторным органам при проведении экспертизы документов и осуществлении инспекций СФ [3, 4].

Данные о безопасности лекарственного препарата имеют особое значение в регистрационном досье [5]. МФСФ и КХСФ позволяют оценить

наличие и эффективность функционирования СФ ДРУ, а также необходимость проведения инспекции СФ. Эти документы необходимо своевременно актуализировать и предоставлять строго в соответствии с требованиями законодательства ЕАЭС.

Систематизация требований к оформлению и подаче документов, описывающих СФ, позволит заявителям оптимизировать процессы их подготовки.

Цель работы — анализ требований к представлению мастер-файла системы фармаконадзора и краткой характеристики системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в зависимости от регистрационных процедур Евразийского экономического союза, а также описание типичных ошибок заявителей при представлении этих документов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Документы о системе фармаконадзора

Документы о СФ ДРУ входят в состав регистрационного досье (РД) ЛП при подаче заявления для получения регистрационного удостоверения на ЛП, содержащий как известное действующее вещество (комбинацию действующих веществ), так и новое действующее вещество (комбинацию действующих веществ) [6].

МФСФ подробно описывает СФ, применяемую ДРУ в отношении выпускаемых на фармацевтический рынок ЛП. Информация в МФСФ должна отражать действующую СФ в текущий момент времени, поэтому ДРУ необходимо своевременно ее обновлять и поддерживать в актуальном состоянии (п. 126 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС). Перечень разделов

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

² Там же.

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

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

МФСФ и их наполнение должны соответствовать нормативным требованиям⁴ [2, 7]. Заявителям важно принимать во внимание, что если при проведении экспертизы документов о СФ в РД выявляется их несоответствие указанным требованиям, экспертное учреждение направляет запрос к ДРУ о предоставлении недостающей информации и устранении недочетов. Окончательное заключение по СФ эксперт формирует после получения ответа на данный запрос.

ДРУ в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС включает МФСФ в РД при регистрации первого препарата на фармацевтическом рынке Союза. Далее при подаче документов на регистрацию ЛП тем же ДРУ в состав РД включается уже не МФСФ, а КХСФ⁵. КХСФ подтверждает, что СФ разработана и внедрена в работу компании, назначено и выполняет свои функции уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ), а также содержит указание на местонахождение МФСФ.

Порядок представления документов в составе регистрационного досье

МФСФ размещают в разделе 1.10.1 модуля 1 РД в виде документа с кодом 07001 согласно классификатору видов документов РД ЛП⁶, утвержденному Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 17.09.2019 № 159. КХСФ — в том же разделе 1.10.1 РД, но в виде документа с кодом 07002. В разделе 1.10.2 РД необходимо представить письменное подтверждение ДРУ факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государств — членов ЕАЭС (рис. 1).

В настоящее время единый реестр МФСФ в ЕАЭС отсутствует, поэтому при подаче КХСФ рекомендуется указывать ЛП, в РД которого находится актуальный МФСФ. Кроме того, при подаче документов следует убедиться, что описываемая СФ принадлежит ДРУ, указанному

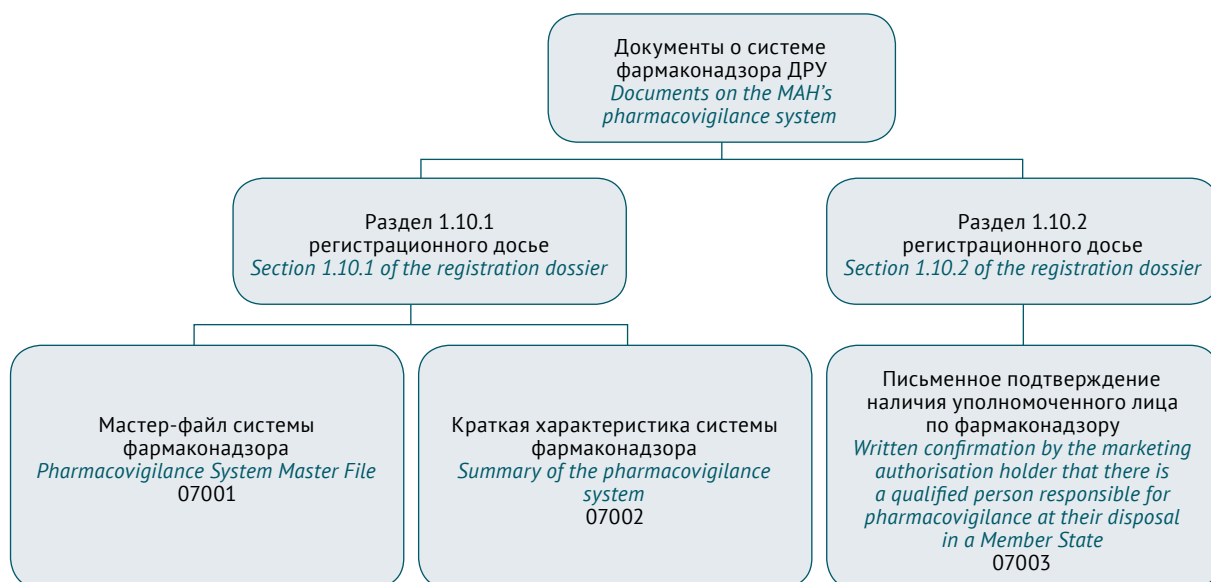


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Документы о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) в составе регистрационного досье лекарственного препарата

Fig. 1. Documents on the pharmacovigilance system of the marketing authorisation holder (MAH) in the registration dossier of a medicinal product

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

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

⁶ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.09.2019 № 159 «О классификаторе видов документов регистрационного досье лекарственного препарата и справочнике структурных элементов регистрационного досье лекарственного препарата».

в заявлении на регистрацию и документации, представленной в РД (например, общей характеристике ЛП, инструкции по медицинскому применению, листке-вкладыше, нормативным документам по качеству и т.п.).

Процедура регистрации в соответствии с требованиями ЕАЭС

Порядок предоставления документов о СФ при заявлении ЛП на регистрацию четко определен в Решениях Совета ЕЭК⁷ [8]. Выделяют следующие процедуры регистрации:

- 1) регистрация по процедуре взаимного признания в референтном государстве (глава V.I Правил регистрации и экспертизы ЕАЭС);
- 2) регистрация по процедуре взаимного признания в государствах признания (глава V.II);
- 3) регистрация по децентрализованной процедуре в референтном государстве и государствах признания (глава VI);
- 4) регистрация на условиях с установлением пострегистрационных мер (глава VII).

Порядок предоставления документов является общим независимо от типа регистрации и указан в разделе статьи «Документы о системе фармаконадзора».

Процедура приведения РД в соответствии с требованиями ЕАЭС

При инициировании процедуры приведения РД ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС в разделе 1.10.1 модуля 1 РД в обязательном порядке должна быть представлена информация о СФ ДРУ (Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС)⁸. Допускается представление как МФСФ, так и КХСФ, содержание и структура которых должны соответствовать требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС [2]. В разделе 1.10.2 РД необходимо представлять письменное подтверждение ДРУ факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государств — членов ЕАЭС (рис. 1).

В ходе экспертизы РД в рамках процедуры приведения в соответствие переоценка соотношения «польза–риск» не проводится, за ис-

ключением случаев, когда заявителем указано, что в дальнейшем планируется регистрация по процедуре взаимного признания в государствах — членах ЕАЭС, в которых данный ЛП не был зарегистрирован [9]. В этой ситуации ДРУ, не имеющий на территории ЕАЭС действующей регистрации, осуществленной ранее, обязан в РД представлять МФСФ. В остальных случаях возможно представление КХСФ.

Если одновременно с процедурой приведения РД ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС планируется регистрация по процедуре взаимного признания в государствах — членах ЕАЭС, в которых данный ЛП не был зарегистрирован, в соответствии с п. 183 Правил регистрации и экспертизы ЕАЭС эксперт проводит переоценку соотношения «польза–риск», то к документам о СФ предъявляются те же требования, как при регистрации ЛП. Таким образом, заявителю необходимо учитывать наличие или отсутствие действующей регистрации ЛП для данного ДРУ в странах ЕАЭС.

Внесение изменений в документы о системе фармаконадзора

Значимые изменения в СФ, такие как смена УЛФ или адреса осуществления деятельности по фармаконадзору, должны быть внесены как в МФСФ, представленный в РД ЛП, который является для ДРУ первым зарегистрированным для применения на фармацевтическом рынке ЕАЭС, так и в КХСФ, представленную в составе РД последующих регистрируемых ЛП. Соответствие информации в этих документах имеет важное значение, так как позволяет сделать заключение, удовлетворяет ли СФ ДРУ требованиям ЕАЭС, либо есть необходимость в проведении внеплановой инспекции СФ.

При внесении изменений в МФСФ либо КХСФ эти документы необходимо актуализировать в РД всех ЛП ДРУ. Заявителю необходимо воспользоваться классификацией изменений в РД ЛП (дополнение V к Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС). В документы по фармаконадзору в РД могут быть внесены: А «Административные изменения», В «Изменения безопасности, эффективности и фармаконадзора», а также неклассифицированные изменения II типа,

⁷ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.09.2019 № 159 «О классификаторе видов документов регистрационного досье лекарственного препарата и справочнике структурных элементов регистрационного досье лекарственного препарата».

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

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 20.10.2023 № 114 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

связанные с добавлением стран признания, в которых данный ЛП не был зарегистрирован.

При внесении изменения А.1 «Изменение держателя регистрационного удостоверения» следует предоставлять МФСФ либо КХСФ, а также информацию в разделе об ответственном лице по фармаконадзору на территории ЕАЭС: как в случае изменения названия и(или) адреса ДРУ (если данная информация представлена в указанных документах) — изменение А.1.а, тип IА_{HY} (необходима немедленная подача заявления о внесении изменений — в течение 20 рабочих дней с даты реализации указанных изменений), так и при трансфере РД от одного ДРУ другому юридическому лицу — изменение А.1.б, тип IА_{HY} (табл. 1).

Внесение изменений, связанных с документами о СФ, регламентировано требованиями подраздела В.1 «Лекарственные препараты для медицинского применения» (табл. 2). Так, изменение В.1.8 «Введение или изменение резюме системы фармаконадзора лекарственного препарата для медицинского применения» (В.1.8.а, тип IАНУ) предполагает обновление КХСФ, а также обновление информации в разделе об ответственном лице на территории ЕАЭС. В.1.9 «Изменение существующей системы фармаконадзора согласно подробному описанию системы фармаконадзора (ПОСФ)» необходимо использовать для изменения МФСФ, а также для обновления информации в разделе об ответственном лице по фарма-

Таблица 1. Документы о системе фармаконадзора, представляемые держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата при внесении изменений, являющихся следствием другого изменения (в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»)

Table 1. Documents on the pharmacovigilance system submitted by the marketing authorisation holder when making changes resulting from another change (Decision No. 78 of the Council of the Eurasian Economic Commission On the Rules of Marketing Authorisation and Assessment of Medicinal Products for Human Use dated 03.11.2016)

Код, тип <i>Code, type</i>	Заявленные изменения <i>Declared changes</i>	Документы для представления <i>Required documentation</i>
A.1a, IА _{HY} <i>A.1a, IА_{IN}</i>	Изменение названия и(или) адреса держателя регистрационного удостоверения <i>Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder (MAH)</i>	1.10.1 — 07001 мастер-файл системы фармаконадзора (07002 краткая характеристика системы фармаконадзора); 1.10.2 — 07003 уведомление <i>1.10.1: 07001 Pharmacovigilance System Master File (07002 Summary of the pharmacovigilance system);</i> <i>1.10.2: 07003 Written confirmation by the MAH that there is a qualified person responsible for pharmacovigilance (QPPV) at their disposal in a Member State</i>
A.1б, IА _{HY} <i>A.1b, IА_{IN}</i>	Трансфер регистрационного удостоверения от одного держателя регистрационного удостоверения другому юридическому лицу <i>Transfer of marketing authorisation from the MAH to another legal entity</i>	1.10.1 — 07001 мастер-файл системы фармаконадзора (07002 краткая характеристика системы фармаконадзора); 1.10.2 — 07003 уведомление <i>1.10.1: 07001 Pharmacovigilance System Master File (07002 Summary of the pharmacovigilance system);</i> <i>1.10.2: 07003 Written confirmation by the MAH that there is a QPPV at their disposal in a Member State</i>
Неклассифицированное изменение, тип II** <i>Unclassifiable change II **</i>	Добавление стран признания, в которых лекарственный препарат не был зарегистрирован (расширение географии) <i>Addition of a Member State concerned in which the medicinal product has not been authorised (geographic growth)</i>	Актуализация при необходимости: 1.10.1 — 07001 мастер-файл системы фармаконадзора (07002 краткая характеристика системы фармаконадзора); 1.10.2 — 07003 уведомление <i>Update if necessary:</i> <i>1.10.1: 07001 Pharmacovigilance System Master File (07002 Summary of the pharmacovigilance system);</i> <i>1.10.2: 07003 Written confirmation by the MAH that there is a QPPV at their disposal in a Member State</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативного документа / The table is prepared by the authors using the regulatory document

* Незначимое изменение IА_{HY} типа – изменение IА типа, требующее немедленного уведомления, то есть немедленной подачи заявления о внесении изменений (в течение 20 рабочих дней с даты реализации указанных изменений).

** Значимое изменение II типа – изменение, которое, не являясь расширением регистрации, может оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата.

* An minor type IА_{IN} variation is a type IА variation that requires immediate notification, that is, immediate submission of an application for the variation (within 20 working days from the date of implementation of these changes).

** A major type II variation is a variation that is not an extension of the marketing authorisation and that may have a significant impact on the quality, safety, or effectiveness of the authorised medicinal product.

конадзору на территории ЕАЭС в следующих случаях:

- В.1.9.а — изменение квалифицированного лица по фармаконадзору, и(или) контактной информации, и(или) процедуры резервирования, с типом изменений IА_{НУ};
- В.1.9.б — изменение базы данных безопасности и(или) основных контрактных соглашений в целях выполнения фармаконадзорных обязательств и(или) изменение места проведения фармаконадзорной деятельности, с типом изменений IА_{НУ};
- В.1.9.в — иные изменения МФСФ, не влияющее на функционирование системы фармаконадзора, с типом изменений IА;
- В.1.9.г — внесение изменений в МФСФ по результатам экспертизы ПОСФ другого ЛП того же держателя ДРУ, с типом изменений IА_{НУ}.

Таблица 2. Документы о системе фармаконадзора, представляемые держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата при внесении изменений, связанных с системой фармаконадзора (в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»)

Table 2. Documents on the pharmacovigilance system submitted by the marketing authorisation holder when making changes associated with the pharmacovigilance system (Decision No. 78 of the Council of the Eurasian Economic Commission On the Rules of Marketing Authorisation and Assessment of Medicinal Products for Human Use dated 03.11.2016)

Код, тип <i>Code, type</i>	Заявленные изменения <i>Declared changes</i>	Документы для представления <i>Required documentation</i>
В.1.8а, IА _{НУ} * <i>C.1.8a, IА_{IN}*</i>	Введение резюме системы фармаконадзора, изменений квалифицированного лица по фармаконадзору (включая контактную информацию) и (или) изменение месторасположения мастер-файла системы фармаконадзора <i>Introduction of a summary of the pharmacovigilance system, changes related to the qualified person responsible for pharmacovigilance (QPPV) (including contact details), and/or changes in the Pharmacovigilance System Master File (PSMF) location</i>	1.10.1 – 07002 краткая характеристика системы фармаконадзора; 1.10.2 – 07003 уведомление <i>1.10.1: 07002 Summary of the pharmacovigilance system; 1.10.2: 07003 Written confirmation by the MAH that there is a QPPV at their disposal in a Member State</i>
В.1.9а, IА _{НУ} <i>C.1.9a, IА_{IN}</i>	Изменение квалифицированного лица по фармаконадзору, и(или) контактной информации, и(или) процедуры резервирования <i>Change related to the QPPV and/or QPPV contact details and/or back-up procedure</i>	1.10.1 – 07001 мастер-файл системы фармаконадзора; 1.10.2 – 07003 уведомление <i>1.10.1: 07001 PSMF; 1.10.2: 07003 Written confirmation by the MAH that there is a QPPV at their disposal in a Member State</i>
В.1.9б, IА _{НУ} <i>C.1.9b, IА_{IN}</i>	Изменение баз данных и(или) основных контрактных соглашений <i>Change(s) in the safety database and/or major contractual arrangements for the fulfilment of pharmacovigilance obligations, and/or change of the site undergoing pharmacovigilance activities</i>	1.10.1 – 07001 мастер-файл системы фармаконадзора <i>1.10.1: 07001 PSMF</i>
В.1.9в, IА** <i>C.1.9c, IА**</i>	Иные изменения мастер-файла системы фармаконадзора <i>Other change(s) to the PSMF</i>	1.10.1 – 07001 мастер-файл системы фармаконадзора <i>1.10.1: 07001 PSMF</i>
В.1.9г, IА _{НУ} <i>C.1.9d, IА_{IN}</i>	Внесение изменений по результатам экспертизы другого лекарственного препарата этого держателя регистрационного удостоверения <i>Change(s) following an assessment in relation to another medicinal product of the MAH</i>	1.10.1 – 07001 мастер-файл системы фармаконадзора <i>1.10.1: 07001 PSMF</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативного документа / The table is prepared by the authors using the regulatory document

* Незначимое изменение IА_{НУ} типа — изменение IА типа, требующее немедленного уведомления, то есть немедленной подачи заявления о внесении изменений (в течение 20 рабочих дней с даты реализации указанных изменений).

** Незначимое изменение IА типа — изменение, которое оказывает минимальное влияние на качество, безопасность и эффективность зарегистрированного лекарственного препарата или не оказывает его.

* An minor type IА_{IN} variation is a type IА variation that requires immediate notification, that is, immediate submission of an application for the variation (within 20 working days from the date of implementation of these changes).

** An minor type IА variation is a variation that has only a minimal impact or no impact at all on the quality, safety, or effectiveness of the authorised medicinal product.

Типичные ошибки заявителей при представлении документов о СФ

Порядок представления документов о СФ ДРУ зафиксирован в нормативных правовых актах в сфере обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС. Однако заявители нередко представляют в составе РД иные документы. В разделе 1.10.1 вместо МФСФ ДРУ заявители размещают МФСФ производителя (отличного от ДРУ), МФСФ заявителя (отличного от ДРУ), МФСФ аутсорсинговой компании, в которых не указана информация о СФ ДРУ. Документ о СФ может быть составлен не в соответствии с требованиями надлежащей практики фармаконадзора, иметь отсылки к недействующим нормативным правовым актам либо к законодательным актам государств, не входящих в ЕАЭС. Нарушением является также размещение в разделе 1.10 РД различных деклараций, пояснений о СФ, стандартов предприятий, текстов стандартных операционных процедур компаний и других документов, не предназначенных для описания СФ ДРУ. Распространенной ошибкой является указание неверного кода документа: для КХСФ указывают код 07001 (должен быть 07002), а для МСФС — код 07002 (должен быть 07001), что нарушает порядок расположения этих документов в составе РД.

При процедуре приведения РД ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС наиболее распространенной ошибкой в документах о СФ являются разночтения в информации относительно УЛФ ЕАЭС. Например, представлены МФСФ и/или КХСФ, содержащие данные об одном УЛФ, а в документе об ответственном за фармаконадзор на территории государств — членов ЕАЭС указаны данные иного УЛФ ЕАЭС. Возможны иные вариации, когда МФСФ и представленная КХСФ одного ДРУ содержат данные о разных УЛФ ЕАЭС.

Зачастую представленные документы о СФ принадлежат аутсорсинговой организации, которой были переданы полномочия по осуществлению фармаконадзора компанией ДРУ, но при этом отсутствуют информация о самом ДРУ и доказательства полномочий, позволяющие представлять интересы ДРУ как компании, отвечающей за фармаконадзор на территории государств — членов ЕАЭС. В данном случае необходимо помнить, что в соответствии с Приложением № 1 Решения Совета ЕЭК № 78 от 03.11.2016 и Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 МФСФ должен описывать СФ,

разработанную и внедренную в работу компании ДРУ [10].

В единичных случаях в РД полностью отсутствуют документы о СФ и письменное подтверждение ДРУ факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, что также является нарушением требований законодательства ЕАЭС.

Возможной причиной описанных ошибок является несвоевременная актуализация данных в документах о СФ либо не организована эффективная система взаимодействия между сотрудниками отдела по фармаконадзору и сотрудниками отдела регистрации, занимающимися комплектацией документов РД для подачи в экспертную организацию. В ситуации, когда документ находится в постоянном неконтролируемом доступе, существует необходимость пересмотреть процедуру предоставления информации о документах СФ сотрудникам иных подразделений, в частности отдела регистрации, при возможности — ограничить доступ, провести соответствующее обучение.

Ошибки в случае внесения изменений в РД могут касаться как самого документа о СФ (в том числе его непредставление), так и кодировки изменения. Так, ДРУ может заявить об изменении документов о СФ, но не загрузить новый документ в РД, или же не представить документ, изменение которого является следствием заявленного изменения (название ДРУ, трансфер ДРУ). Достаточно часто встречается несоответствие заявленного кода самому документу (например, с кодом В.1.8а представляют МФСФ), а также неверное указание типа (например, IV неклассифицируемое). Отдельно следует отметить случай, когда документы были загружены, но информация об этом отсутствовала в заявлении о внесении изменений.

Подобные ошибки свидетельствуют о том, что заявитель не в полной мере изучил Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС. При выявлении несоответствий порядка представления, содержания, кодирования документов о СФ регуляторными органами формируется запрос к ДРУ о предоставлении недостающей информации и устранении недочетов. Неустранение ДРУ замечаний или непредставление в течение отведенного времени ответов на вопросы, возникшие во время проведения экспертизы документов о СФ, является основаниями для отказа в подтверждении регистрации (перерегистрации) ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подготовке документов о СФ в РД необходимо соблюдать требования Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87) и Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78). Структура МФСФ и КХСФ должна соответствовать требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, а содержание – отражать реальную деятельность по фармаконадзору ДРУ. Для того чтобы избежать постоянных обновлений РД, связанных с появлением новой версии МФСФ, заявителю достаточно представить данный документ в первом РД ЛП от данного ДРУ, а в дальнейшем представлять КХСФ как для процедуры регистрации ЛП, так и для процедуры приведения РД ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС.

При внесении изменений в МФСФ и КХСФ в срок, указанный в нормативном документе, следует уведомлять регуляторные орга-

ны. Изменения документов о СФ в основном относятся к типу IА_н – незначимые изменения, требующие немедленного уведомления в течение 20 рабочих дней с даты реализации. Обновление данных по фармаконадзору требуется не только в случае непосредственного внесения изменений в документы по фармаконадзору, но и в случае, когда в заявлении указаны изменения, которые требуют пересмотра информации в разделах РД по фармаконадзору.

Технические ошибки и представление неактуальной информации в разделах РД ДРУ можно минимизировать, организовав взаимодействие между сотрудниками отдела по фармаконадзору и сотрудниками отдела регистрации, а также обеспечив контролируемый доступ к документам СФ.

Соблюдение порядка представления и ответственности содержания МФСФ и КХСФ требованиям законодательных актов ЕАЭС позволит заявителю осуществлять эффективный фармаконадзор, а также быть готовым к проведению инспекции СФ со стороны регуляторных органов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):191–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-191-197>
2. Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Кутехова ГВ, Терешкина НВ. Мастер-файл системы фармаконадзора: обзор изменений в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):22–9. Velts NYu, Zhuravleva EO, Kutekhova GV, Tereshkina NV. Pharmacovigilance system master file: an overview of changes in the EAEU good pharmacovigilance practice. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):22–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-22-29>
3. Таубэ АА, Евко ИЮ, Синотова СВ, Крашенинников АЕ, Журавлева МВ, Романов БК, Аляутдин РН. Российский фармаконадзор: пути повышения эффективности. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022;24(1):81–90. Taube AA, Evko IY, Sinitova SV, Krashenninnikov AE, Zhuravleva MV, Romanov BK, Alyautdin RN. Russian pharmacovigilance: ways to improve efficiency. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):81–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/brmma89665>
4. Таубэ АА, Романов БК. Аудиты и инспекции систем фармаконадзора в России. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):4–14. Taube AA, Romanov BK. Audits and inspections of pharmacovigilance systems in Russia. *Good Clinical Practice*. 2023;(1):4–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-4-14>
5. Patel P, Badjatya JK, Hinge M. Comparative study of regulatory requirements of drug product in emerging market. *Int J Drug Reg Affairs*. 2019;7(3):48–2. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v7i3.350>
6. Potts J, Genov G, Segec A, Raine J, Straus S, Arlett P. Improving the safety of medicines in the European Union: from signals to action. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(3):521–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1678>
7. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ. Анализ несоответствий требованиям законодательства ЕАЭС в документах по фармаконадзору в составе регистрационного досье. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):185–90. Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV. Analysis of noncompliances with legislative requirements in pharmacovigilance materials of registration dossiers. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):185–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-185-190>

8. Рычихина ЕМ, Ткаченко ОГ, Косенко ВВ. Рекомендации для специалистов по регистрации лекарственных препаратов в целях оптимизации работ по процедурам ЕАЭС. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2–1):345–60. Rychikhina EM, Tkachenko OG, Kosenko VV. Recommendations on the EAEU marketing authorisation procedures to optimise the performance of regulatory affairs specialists. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2–1):345–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-544>
9. Таубэ АА, Левашова АЮ. Приведение регистрационного досье на лекарственный препарат в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2020;2(28):40–7. Taube AA, Levashova AYU. Bringing the registration dossier for a medicinal product in line with the requirements of the Eurasian Economic Union. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2020;2(28):40–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.34907/IPQAI.2020.22.25.006>
10. Ситникова ЕА, Марданлы СГ, Рогожникова ЕП. Система фармаконадзора на реальном предприятии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(2):170–2. Sitnikova EA, Mardanly SG, Rogozhnikova EP. The system of pharmacovigilance at a pharmaceutical plant. *Drug Development and Registration*. 2018;(2):170–2 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.Ю. Вельц – идея, планирование, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Е.О. Журавлева и Г.В. Кутехова – написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Н.В. Терешкина – обобщение результатов, формулировка выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Nataliya Yu. Velts conceived the idea, planned the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version for publication. Evgeniya O. Zhuravleva and Galina V. Kutekhova drafted individual sections of the manuscript, edited the manuscript, and formulated the conclusions. Nataliya V. Tereshkina summarised the results and formulated the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Журавлева Евгения Олеговна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Кутехова Галина Викторовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Терешкина Наталия Васильевна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Evgeniya O. Zhuravleva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Galina V. Kutekhova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Nataliya V. Tereshkina, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>

Поступила 05.08.2024

После доработки 21.08.2024

Принята к публикации 11.09.2024

Received 5 August 2024

Revised 21 August 2024

Accepted 11 September 2024

УДК 615.065:615.035.2:615.28
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-393>



Оригинальная статья | Original article

Влияние оротата магния на состояние грудного отдела аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин

Н.В. Изможерова^{1,2}, Д.В. Зайцев³, В.В. Базарный¹, В.М. Бахтин^{1,2,✉}, Л.Г. Полушина¹, М.А. Копенкин¹, Д.В. Толстых¹, Е.А. Мухлынина⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, ул. Академическая, д. 20, г. Екатеринбург, 620066, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный горный университет», ул. Куйбышева, д. 30, г. Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, ул. Первомайская, д. 106, г. Екатеринбург, 620049, Российская Федерация

✉ Бахтин Виктор Михайлович bakhtin.v95@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Фторхинолоны — антибактериальные средства, применение которых ограничивается риском нежелательных реакций, в том числе риском поражения аорты. Повреждение других соединительнотканых структур (хрящей, сухожилий) при терапии фторхинолонами ассоциируется с дефицитом магния.

ЦЕЛЬ. Анализ влияния оротата магния на состояние грудной аорты лабораторных кроликов при терапии левофлоксацином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 3 группы кроликов по 10 животных. В контрольной группе животные получали перорально раствор-носитель, в группе левофлоксацина — левофлоксацин 150 мг/кг/сут, группа левофлоксацина/магния — левофлоксацин 150 мг/кг/сут и магния оротат 140 мг/кг/сут. Препараты вводили в течение 14 сут, после чего у животных производили отбор венозной крови для определения сывороточных уровней матриксной металлопротеиназы 9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1, их соотношения, концентрации магния. Аутопат грудного отдела аорты подвергали морфологическому исследованию и механическому испытанию на одноосное растяжение. Данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Не выявлено изменения уровней сывороточного содержания матриксной металлопротеиназы 9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1, их соотношения и концентрации магния. Обнаружены фокусы умеренной фрагментации эластических волокон средней оболочки аорты в 5 из 10 образцов животных группы левофлоксацина, в 1 из 10 образцов — группы левофлоксацина/магния и ни у одного кролика из контрольной группы ($p=0,013$). У получавших левофлоксацин животных доля эластических мембран в средней оболочке аорты была значимо ниже, чем у остальных кроликов ($p=0,015$; сравнение с контролем: $p=0,022$), а сами мембраны были тоньше в среднем на 1,4 мкм (16%) ($p=0,010$, сравнение с контролем: $p=0,022$, сравнение с группой левофлоксацина/магния: $p=0,019$). Ковариационный анализ подтвердил различие характера зависимости прочности аорты от количества эластических мембран средней оболочки между тремя группами.

ВЫВОДЫ. Применение левофлоксацина в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 сут уменьшает содержание эластина в средней оболочке сосуда, снижает толщину, прочность мембран и повышает степень их фрагментации,

© Н.В. Изможерова, Д.В. Зайцев, В.В. Базарный, В.М. Бахтин, Л.Г. Полушина, М.А. Копенкин, Д.В. Толстых, Е.А. Мухлынина, 2024

что сопровождается падением предела прочности сосуда. Дополнительное применение оротата магния в дозе 140 мг/кг/сут сохраняет структуру эластических элементов средней оболочки аорты и предотвращает снижение прочности аорты. Полученный результат свидетельствует о роли дефицита магния в повреждении аорты, индуцированном фторхинолонами.

Ключевые слова: фторхинолоны; левофлоксацин; магний; оротат магния; аорта; матриксная металлопротеиназа; тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ; кролики; механическое испытание; доклиническое исследование

Для цитирования: Изможерова Н.В., Зайцев Д.В., Базарный В.В., Бахтин В.М., Полушина Л.Г., Копенкин М.А., Толстых Д.В., Мухлынина Е.А. Влияние оротата магния на состояние грудного отдела аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):341–351. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-393>

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Magnesium Orotate Influence on the Thoracic Aorta in Laboratory Rabbits Receiving Levofloxacin

Nadezhda V. Izmozherova^{1,2}, Dmitry V. Zaytsev³, Vladimir V. Bazarnyi¹, Viktor M. Bakhtin^{1,2,✉}, Larisa G. Polushina¹, Maksim A. Kopenkin¹, Dmitrii V. Tolstykh¹, Elena A. Mukhlynina⁴

¹ Ural State Medical University,
3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

² Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
20 Akademicheskaya St., Ekaterinburg 620066, Russian Federation

³ Ural State Mining University,
30 Kuybyshev St., Ekaterinburg 620144, Russian Federation

⁴ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
106 Pervomayskaya St., Ekaterinburg 620049, Russian Federation

✉ Viktor M. Bakhtin bakhtin.v95@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Fluoroquinolones are antibacterial agents associated with adverse drug reactions (ARDs), including aortic lesions; this ARD risk limits the use of fluoroquinolones. Moreover, fluoroquinolones have been reported to induce lesions in other connective tissues (cartilage, tendons), associated with magnesium deficiency.

AIM. The study aimed to analyse the effects of magnesium orotate on the thoracic aorta in laboratory rabbits treated with levofloxacin.

MATERIALS AND METHODS. The study randomised laboratory rabbits into 3 groups of 10 animals each to receive oral doses of either the carrier solution (control group), or 150 mg/kg/day levofloxacin (levofloxacin group), or 150 mg/kg/day levofloxacin and 140 mg/kg/day magnesium orotate (levofloxacin/magnesium group). After 14 days of treatment, venous blood samples were taken to determine the serum levels of magnesium, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), as well as MMP-9 to TIMP-1 ratios. The authors conducted morphological and mechanical characterisation of thoracic aorta samples; the mechanical characterisation involved uniaxial tensile testing. Data are presented as the mean and standard deviation values.

RESULTS. The study did not detect any changes in the serum MMP-9, TIMP-1, and magnesium levels or in the MMP-9/TIMP-1 ratios. The authors identified foci of moderate elastic fibre fragmentation in the aortic media in 5 of 10 aortic samples from the levofloxacin group, in 1 of 10 samples from the levofloxacin/magnesium group, and in none from the control group ($p=0.013$). Rabbits from the levofloxacin group had significantly fewer medial elastic membranes than the others ($p=0.015$; vs the control group: $p=0.022$), and their elastic mem-

branes were thinner by an average of 1.4 μm (16%) ($p=0.010$, vs the control group: $p=0.022$, vs the levofloxacin/magnesium group: $p=0.019$). The analysis of covariance confirmed the dissimilarity of the relationships between the strength of the aortic wall and the quantity of medial elastic membranes in the study groups.

CONCLUSIONS. After 14 days of treatment, levofloxacin at a dose of 150 mg/kg/day reduced the elastin content in the tunica media as well as the thickness and strength of the membrane and promoted membrane fragmentation. These changes were accompanied by a decrease in vessel strength. The addition of magnesium orotate at a dose of 140 mg/kg/day preserved the structure of the medial elastic elements and prevented the loss of the aortic wall tensile strength. The results confirm the role of magnesium deficiency in the development of fluoroquinolone-induced aortic injury.

Keywords: fluoroquinolones; levofloxacin; magnesium; magnesium orotate; aorta; matrix metalloproteinase; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; rabbits; tensile test; non-clinical study

For citation: Izmozherova N.V., Zaytsev D.V., Bazarnyi V.V., Bakhtin V.M., Polushina L.G., Kopenkin M.A., Tolstykh D.V., Mukhlynina E.A. Magnesium orotate influence on the thoracic aorta in laboratory rabbits receiving levofloxacin. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):341–351. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-393>

Funding. The study was supported by Ural State Medical University.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны — антибактериальные средства, ингибирующие топоизомеразы II и IV и обладающие широким спектром активности. Их применение ограничивается риском развития тяжелых нежелательных реакций [1], в том числе повреждения аорты по типу аневризмы, диссекции и разрыва [2–4]. Абсолютный риск развития аортопатий при использовании фторхинолонов не превышает 0,3% [2–4], однако он существенно выше, чем при использовании антибактериальных средств других классов [3, 5].

Механизм развития повреждения аорты при терапии фторхинолонами изучен не полностью. В ряде работ отмечена способность этих препаратов повышать активность матриксных металлопротеиназ (ММП) и индуцировать деградацию внеклеточного матрикса средней оболочки аорты (media), что сопровождается снижением ее механической прочности и развитием повреждения [6, 7].

Способность фторхинолонов повреждать другие соединительнотканые структуры, такие как хрящи [8] и сухожилия [9], хорошо описана в литературе. Имеющиеся экспериментальные данные указывают на то, что в основе механизма повреждения соединительной ткани при терапии фторхинолонами лежит нарушение обмена магния за счет образования прочных комплексов соединений [10–12]. Магний является эссенциальным для соединительной ткани элементом, регулирующим процессы пролиферации фибробластов, синтеза белка [13], функционирования мембранных интегринов [14] и формирования внеклеточного матрикса [15].

В экспериментах на животных введение препаратов магния позволяло снизить интенсивность повреждения сухожилий и хрящей [16]. Между тем в литературе не было обнаружено работ, связанных с исследованием способности препаратов магния предотвращать развитие индуцированного фторхинолонами повреждения аорты. Наиболее часто используемым в современной практике фторхинолоном является левофлоксацин [17]. Терапия данным препаратом ассоциируется с наиболее высокими рисками поражения аорты [3, 5], в связи с чем исследование его свойств является актуальным.

Цель работы — анализ влияния оротата магния на состояние грудной аорты лабораторных кроликов при терапии левофлоксацином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 кроликах породы «Советская шиншилла» обоего пола в возрасте 5 мес. Все работы с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123 от 18.03.1986, а также директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета (ЛЭК) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол заседания ЛЭК от 25.10.2019 № 2).

Животные были рандомизированы на 3 группы по 10 особей (5 самцов и 5 самок) в каждой:

1) контрольная группа: получали раствор-носитель (гидроксипропилметилцеллюлоза 1%, сахара 10%) в дозе 1 мг/кг перорально;

2) группа левофлоксацина: получали левофлоксацин в растворе-носителе в дозе 150 мг/кг/сут перорально;

3) группа левофлоксацина/магния: получали левофлоксацин 150 мг/кг/сут и магния оротат 140 мг/кг/сут перорально.

Используемая в эксперименте доза левофлоксацина (150 мг/кг/сут) эквивалентна дозе 50 мг/кг/сут для человека и превышает среднюю терапевтическую дозировку в 7 раз, коэффициент межвидового пересчета кролик/человек составляет 3,2 [18]. Высокая доза выбрана для эффективного моделирования в эксперименте сравнительно редко развивающегося поражения аорты. Аналогичный подход к исследованию повреждения сухожилий и хрящей использовался в работах К. Pfister [16], J. Vormann и соавт. [19], R. Stahlmann и соавт. [20]. Дозировка оротата магния 140 мг/кг/сут эквивалентна терапевтической дозе для человека (44 мг/кг/сут), коэффициент межвидового пересчета кролик/человек составляет 3,2 [18].

Препараты вводили на протяжении 14 сут, на 15-е сут у животных отбирали кровь из ушной вены для проведения биохимического анализа сыворотки. Животных вводили в глубокий наркоз (тилетамин 4 мг/кг + золазепам 4 мг/кг + ксилазин 1,6 мг/кг) и выводили из эксперимента введением 2 мл лидокаина 10% внутривенно. В ходе аутопсии у животных вскрывали грудную клетку, выделяли грудную аорту, восходящий отдел которой фиксировали в растворе формалина 10% нейтральном (производитель «БиоВитрум», Россия) для последующего гистологического исследования; образец нисходящего отдела аорты длиной 6–7 см помещали в раствор натрия хлорида 0,9% для проведения механического испытания на одноосное растяжение.

В сыворотке крови определяли концентрацию матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 (ТИМП-1); рассчитывали соотношение концентраций ММП-9/ТИМП-1. Исследование проводили методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Rabbit (ELISA Kit for Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) (SEA553Rb); ELISA Kit for Tissue Inhibitors Of Metalloproteinase 1 (TIMP1) (SEA552Rb), Cloud-

Clone Corp., Китай). Использовали аппаратный комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор Multiskan GO (Thermo Scientific, Япония); планшетный промыватель Wellwash (Thermo Scientific, Япония), шейкер-термостат ST-3L (ELMI, Латвия).

Содержание магния в сыворотке измеряли фотометрическим методом с ксилидиловым синим с помощью наборов «Магний-Ново» производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Использован биохимический анализатор BS-240 PRO (Mindray, Китай).

Поперечные срезы восходящего отдела аорты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Вейгерту¹ для выявления эластических волокон. Микрофотографии срезов для морфометрического исследования выполняли на микроскопе Primo Star с камерой AxioCam ERc 5s с помощью прилагаемого программного обеспечения AxioVision Rel. 4.8 (Carl Zeiss, Германия). Обработку полученных изображений проводили в свободно распространяемой программе ImageJ 1.54d (National Institutes of Health, США). Оценивали толщину средней оболочки аорты (media), количество эластических мембран, долю эластических мембран в средней оболочке, рассчитывали среднюю толщину эластической мембраны в соответствии с протоколом, представленным в статье Т. Hirose и соавт. [21]. Фрагментацию эластических мембран средней оболочки полуколичественно оценивали от 0 (норма) до 4 баллов (тяжелая) в соответствии с методикой, представленной в работе G.S. Carr-White и соавт. [22].

Образцы грудного отдела аорты подвергали механическому испытанию на одноосное растяжение на разрывной машине AG-X 50kN (Shimadzu, Япония), результаты этого исследования были опубликованы авторами ранее [23].

Статистическую обработку данных выполняли в программе Jamovi 2.3.26. Анализ был проведен без учета половой принадлежности животных. Нормальность распределения признаков подтверждена с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия данных оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), χ^2 Пирсона, парные сравнения проводили с использованием критерия Тьюки. Корреляцию анализировали с помощью критерия Пирсона. Совместное влияние качественных и количественных факторов на зависимый признак оценивали с помощью ко-

¹ Меркулов ГА. Курс патологистологической техники. Л.: Медгиз; 1956.

вариационного анализа (ANCOVA). Критический уровень значимости $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки процессов деструкции и репарации соединительной ткани измеряли сывороточные концентрации ММП-9 и ТИМП-1. ММП-9 – маркер повреждения соединительнотканых структур, ТИМП-1 – специфический ингибитор ММП, защищающий ткани от разрушения, а соотношение ММП-9/ТИМП-1 позволяет оценить баланс процессов повреждения и защиты. Значимых различий исследуемых биохимических параметров между животными в трех группах выявлено не было (табл. 1).

По результатам гистологического исследования достоверных различий между контрольной и опытными группами не выявлено. Как в контрольной, так и в опытных группах имелись проявления атеросклероза на различных стадиях, в том числе осложненные пристеночным тромбозом, и артефакты, связанные с приготовлением гистологических препаратов.

Для количественной оценки состояния средней оболочки аорты проведено морфометрическое исследование. На рисунке 1 представлены микрофотографии средней оболочки аорты животного из контрольной группы и получавшего левофлоксацин. Фокусы умеренной фрагментации (1 балл) эластических мембран обнаружены в 5 из 10 образцов аорты животных из группы левофлоксацина, в 1 из 10 образцов – левофлоксацина/магния и не выявлены ни у одного животного из контрольной группы ($\chi^2=8,75$, 2 степени свободы, $p=0,013$).

При проведении количественной морфометрии не было обнаружено различия толщины средней оболочки аорты и количества эластических мембран (табл. 2). У кроликов, получавших только левофлоксацин, доля эластических мембран в средней оболочке аорты была достоверно ниже, чем у остальных животных (ANOVA: $p=0,015$; апостериорное сравнение с контролем: $p=0,022$), мембраны были тоньше в среднем на 1,4 мкм (16%) (ANOVA: $p=0,010$, апостериорное сравнение с контролем: $p=0,022$, апостериорное сравнение с группой левофлоксацина/магния: $p=0,019$).

В ходе ранее выполненного механического испытания [23] была оценена работа разрушения образцов аорты. У животных контрольной группы данный параметр тесно коррелировал с количеством эластических мембран в средней оболочке (коэффициент корреляции $r=0,89$, $p<0,001$), у животных других групп корреляция отсутствовала. Различия связи количества мембран и работы разрушения между группами анализировали с помощью ANCOVA: работу рассматривали как переменную отклика, а группу животных и число мембран – как независимые предикторы, в анализ включали также фактор их взаимодействия. Построенная ковариационная модель (рис. 2) хорошо согласовывалась с данными (объясненная доля дисперсии $R^2=0,555$, $p=0,001$). Взаимодействие факторов «группа животных» и «количество мембран» было значимо ($p=0,015$), что подтверждает различие характера зависимости прочности аорты от количества эластических мембран средней оболочки аорты. С учетом того, что общее количество эластических мембран в образцах ткани у животных трех групп

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови кроликов (количество животных в каждой группе $n=10$)

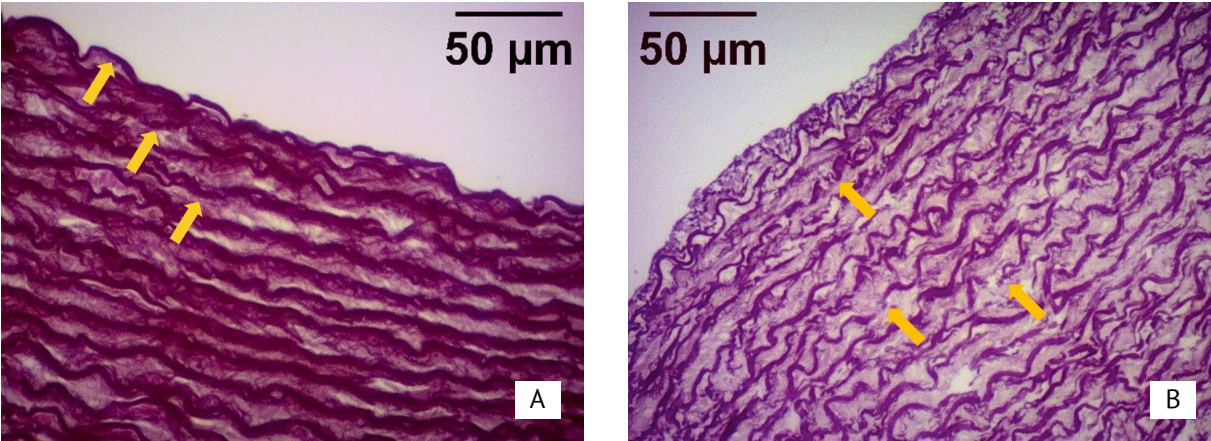
Table 1. Biochemical parameters of rabbit sera (number of animals per group: $n=10$)

Параметр <i>Parameter</i>	Группа животных <i>Group of animals</i>			Уровень значимости p (ANOVA) <i>Statistical significance, p (ANOVA)</i>
	Контроль <i>Control</i>	Левофлоксацин <i>Levofloxacin</i>	Левофлоксацин / магний <i>Levofloxacin / magnesium</i>	
ММП-9, нг/мл <i>MMP-9, ng/mL</i>	124,8±30,1	101,8±38,4	94,3±30,8	0,232
ТИМП-1, нг/мл <i>TIMP-1, ng/mL</i>	26,1±9,1	20,7±6,8	24,4±7,2	0,359
ММП-9 / ТИМП-1, 10^{-3} <i>MMP-9 / TIMP-1, 10^{-3}</i>	6,5±5,2	5,3±2,1	4,3±1,2	0,451
Магний, ммоль/л <i>Magnesium, mmol/L</i>	0,95±0,10	0,93±0,11	0,94±0,12	0,992

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. Данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение ($M \pm SD$); ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9; ТИМП-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1.

Note. The data are presented as mean ± standard deviation values ($M \pm SD$). MMP-9, matrix metalloproteinase-9; TIMP-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 1. Микрофотографии образцов тканей средней оболочки аорты кроликов. Окраска по Вейгерту, увеличение $\times 40$. Стрелками обозначены эластические мембраны. А – контрольная группа; В – группа левофлоксацина, обнаруживаются участки умеренной фрагментации и расщепления эластических мембран, отек средней оболочки.

Fig. 1. Microphotographs of rabbit aortic media samples. Weigert's stain, magnification $\times 40$. Arrows indicate elastic membranes. A, control group; B, levofloxacin group, with visible areas of moderate elastic membrane fragmentation and splitting and medial swelling.

не различалось, можно предположить, что снижение прочности мембран возникло только у животных, получавших левофлоксацин без магния.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови, а также их соотношение являются

маркерами деструкции соединительной ткани. Снижение секреции ТИМП и активация ММП рассматриваются как основные механизмы повреждения аорты при терапии фторхинолонами [7, 24, 25]. В настоящей работе у кроликов при применении левофлоксацина не выявлено изменения сывороточных концентраций ММП-9 и ТИМП-1.

Таблица 2. Морфометрические параметры аорты кроликов (количество животных в каждой группе $n=10$)
Table 2. Morphometric parameters of the rabbit aorta (number of animals per group: $n=10$)

Параметр <i>Parameter</i>	Группа животных <i>Group of animals</i>			Уровень значимости p (ANOVA) <i>Statistical significance, p (ANOVA)</i>
	Контроль <i>Control</i>	Левофлоксацин <i>Levofloxacin</i>	Левофлоксацин / магний <i>Levofloxacin / magnesium</i>	
Толщина средней оболочки аорты, мкм <i>Aortic media thickness, μm</i>	338,4 $\pm$ 96,0	394,6 $\pm$ 19,3	418,4 $\pm$ 23,7	0,084
Количество мембран, ед. <i>Number of membranes, pcs</i>	26,5 $\pm$ 8,0	29,6 $\pm$ 6,4	30,0 $\pm$ 4,3	0,419
Доля эластических мембран в средней оболочке аорты, % <i>Elastic membranes percentage in the aortic media, %</i>	59,8 $\pm$ 11,4	47,5 $\pm$ 8,2	55,1 $\pm$ 6,3	0,015*
Средняя толщина эластической мембраны, мкм <i>Mean elastic membrane thickness, μm</i>	7,6 $\pm$ 1,1	6,4 $\pm$ 0,8	7,7 $\pm$ 1,1	0,010*

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. Данные представлены в формате среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M\pm SD$).

* Значимое различие при $p<0,05$.

Note. The data are presented as mean $\pm$ standard deviation values ($M\pm SD$).

* Significant differences, $p<0.05$.

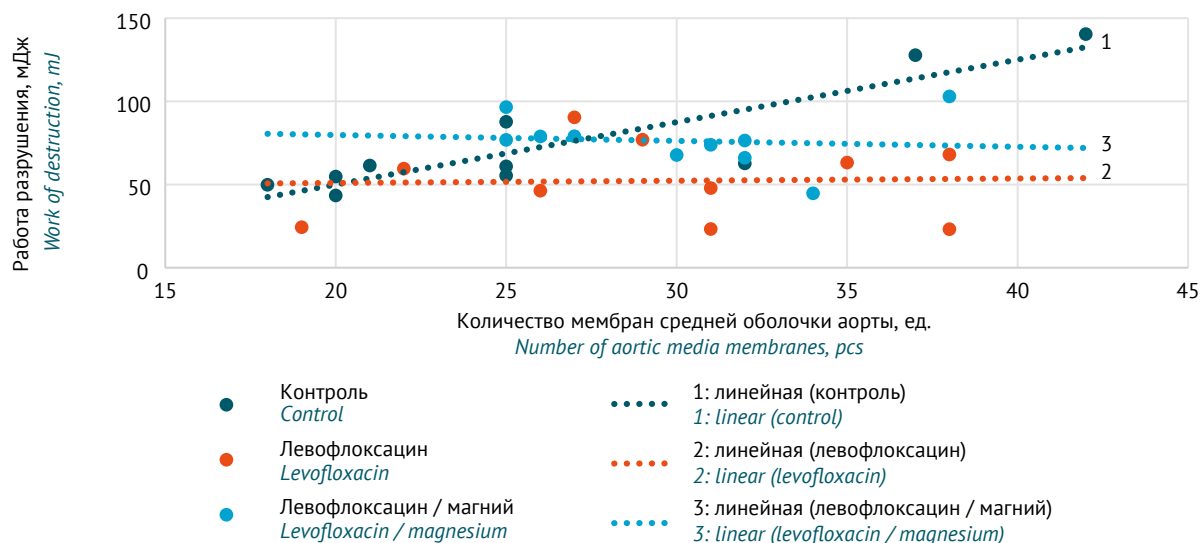


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Зависимость работы разрушения от количества эластических мембран в образцах ткани средней оболочки аорты (количество животных в каждой группе $n=10$)

Fig. 2. Work of destruction in aortic media samples as a function of the number of elastic membranes in the samples (number of animals per group: $n=10$)

В литературе также не было обнаружено работ, демонстрирующих изменение сывороточных концентраций этих белков. В то же время повышение секреции ММП и снижение синтеза ТИМП продемонстрировано в исследованиях на клеточных культурах и тканях животных. В работе D.G. Guzzardi и соавт. [7] в клеточных культурах, подвергавшихся воздействию ципрофлоксацина, показано увеличение синтеза различных изоформ ММП, снижение образования ТИМП и рост отношения ММП-9/ТИМП-2. В работе S.A. LeMair и соавт. [25] показано увеличение экспрессии и активности ММП-9 в тканях аорты мышей, получавших ципрофлоксацин, при отсутствии изменения содержания ТИМП-1. Применение левофлоксацина повышало экспрессию ММП-3 и ММП-13 в культуре клеток фиброзного кольца крыс [26]. Вероятно, действие левофлоксацина и других фторхинолонов сопровождается повышением экспрессии и активности ММП на уровне соединительнотканых структур без увеличения секреции этих белков в кровь.

В проведенных нами ранее исследованиях левофлоксацин значительно снижал предел прочности аорты, наблюдалась также тенденция к уменьшению работы разрушения образцов [23, 27]. Подобное изменение предела прочности описано также для стенок аневризмы аорты в работе D.A. Vorp и соавт. [28]. Образцы аорты кроликов, получавших левофлоксацин, демон-

стрировали в основном неупругое поведение, характерное для тканей с микроскопической гетерогенностью [29]. При морфометрическом исследовании аорты кроликов, получавших только левофлоксацин, обнаружены фокусы умеренной фрагментации эластических мембран, показано снижение их толщины и относительного содержания в средней оболочке. Примечательно, что в работе N. Pagès и соавт. [30] описано, что у мышей с модельным дефицитом магния также наблюдались изменения волокон стенки аорты. Обнаруженные изменения считаются одним из важнейших элементов патогенеза аневризм и диссекции [31].

Применение оротата магния способствовало сохранению прочностных свойств стенки аорты, упругости при ответе на растяжение, а также микроструктуры средней оболочки. В литературе не было найдено исследований влияния препаратов магния на прочностные и морфологические свойства аорты в условиях действия фторхинолонов. Между тем, показано протективное действие магния на другие соединительнотканые структуры. В работе K. Pfister и соавт. [16] показано, что восполнение дефицита магния и витамина Е снижало токсичность ципрофлоксацина по отношению к суставным хрящам. M. Egerbacher и соавт. [32] в опыте *in vitro* показали способность магния уменьшать повреждение клеток суставного хряща собак под действием ципрофлоксацина.

Отсутствие изменения сывороточных уровней магния в исследуемых группах объясняется наличием в организме механизмов поддержания постоянства его содержания в крови. Сывороточная концентрация не может служить отражением содержания магния в тканях, поскольку в крови сосредоточен только 1% от всего организменного пула Mg^{2+} [33]. Полученный результат хорошо согласуется с известной ролью магния в функционировании соединительной ткани. Ионы Mg^{2+} стабилизируют пространственную конформацию нуклеиновых кислот и являются кофакторами всех ферментов, участвующих в их обмене [34]. Дефицит магния ассоциируется со снижением скорости синтеза белка в клетке вследствие нарушения функционирования транспортных рибонуклеиновых кислот [35]. Анализ результатов работ Н. Rubin и соавт. [13, 36, 37] показал, что магний играет ключевую роль в процессах протеогенеза, влияя на скорость клеточной пролиферации.

Ионы магния способствуют изменению пространственной конформации интегринов фибробластов в высокоаффинное состояние, что обеспечивает их адгезию на компонентах внеклеточного матрикса и поддержание структурной целостности соединительной ткани [14, 38, 39]. Кроме того, данное взаимодействие необходимо для регуляции пролиферативной и синтетической функции клеток за счет активации киназы фокальных контактов (focal adhesion kinase, FAK) [40] и связанного с ней сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase, путь протеинкиназ, активируемых митогенами) [41].

Показана способность ионов магния снижать экспрессию ММП в соединительнотканых структурах [42–44], однако механизм этого явления изучен недостаточно.

В работе N. Pagès и соавт. [30] продемонстрировано, что у мышей с модельным дефицитом магния стенка аорты была тоньше, чем у животных контрольной группы, а коллагеновые и эластические волокна подверглись тяжелым изменениям. Результаты зимографического анализа показали повышенную экспрессию ММП-2 и ММП-9 в стенке сосуда.

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о протективном действии оротата магния по отношению к стенке грудного отдела аорты в условиях действия левофлоксацина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение кроликам левофлоксацина в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 сут уменьшает относительное содержание в средней оболочке аорты эластических элементов, снижает толщину эластических мембран, приводит к их умеренной фрагментации, что сопровождается снижением прочности сосуда. Дополнительное применение оротата магния в дозе 140 мг/кг/сут сохраняет структуру эластических элементов оболочки аорты и позволяет предотвратить снижение ее прочности. Полученный в работе результат демонстрирует потенциальную возможность профилактики развития нежелательных реакций со стороны аорты при терапии фторхинолонами с помощью препаратов магния.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на изучение влияния фторхинолонов на содержание магния в тканях аорты и форменных элементах крови, а также на оценку возможности использования препаратов магния для профилактики нежелательных реакций со стороны тканей аорты при терапии другими фторхинолонами, например ципрофлоксацином и моксифлоксацином.

Литература / References

1. Tanne JH. FDA adds “black box” warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ*. 2008;337(7662):135. <https://doi.org/10.1136/BMJ.A816>
2. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med*. 2020;180(12):1596–605. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.4199>
3. Sommet A, Bénévent J, Rousseau V, Chebane L, Douros A, Montastruc JL, et al. What fluoroquinolones have the highest risk of aortic aneurysm? A case/non-case study in VigiBase®. *J Gen Intern Med*. 2019;34(4):502–3. <https://doi.org/10.1007/S11606-018-4774-2>
4. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract*. 2019;73(5):e13331. <https://doi.org/10.1111/IJCP.13331>
5. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(11):1055–63. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1665022>

6. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T. Matrix metalloproteinases and acute aortic dissection: "Et tu, Brute?" *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(3):465–76.
<https://doi.org/10.1093/ICVTS/IVZ286>
7. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: a potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(1):109–19.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.079>
8. Yu PH, Hu CF, Liu JW, Chung CH, Chen YC, Sun CA, Chien WC. The incidence of collagen-associated adverse events in pediatric population with the use of fluoroquinolones: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):64.
<https://doi.org/10.1186/S12887-020-1962-0>
9. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1431–43.
<https://doi.org/10.1007/S00228-019-02713-1>
10. Shakibaei M, De Souza P, Van Sickle D, Stahlmann R. Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet. *Arch Toxicol.* 2001;75(6):369–74.
<https://doi.org/10.1007/s002040100243>
11. Bisaccia DR, Aicale R, Tarantino D, Peretti GM, Maffulli N. Biological and chemical changes in fluoroquinolone-associated tendinopathies: a systematic review. *Br Med Bull.* 2019;130(1):39–49.
<https://doi.org/10.1093/BMB/LDZ006>
12. Бахтин ВМ, Изможерова НВ, Белоконова НА. Комплексобразование фторхинолонов с ионами магния. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(3):6–12.
Bakhtin VM, Izmozherova NV, Belokonova NA. Complexation of fluoroquinolones with magnesium ions. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(3):6–12 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-6-12>
13. Rubin H. The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control. *Magnes Res.* 2005;18(4):268–74. PMID: 16548142
14. Zhang K, Chen JF. The regulation of integrin function by divalent cations. *Cell Adh Migr.* 2012;6(1):20–9.
<https://doi.org/10.4161/CAM.18702>
15. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1–46.
<https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00012.2014>
16. Pfister K, Mazur D, Vormann J, Stahlmann R. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):1022–7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01175-06>
17. Ушкалова ЕА, Зырянов СК. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2017;19(3):208–13.
Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolone use restrictions in patients with uncomplicated infections and safety issues. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy.* 2017;19(3):208–13 (In Russ.). EDN: [ZWZREB](https://doi.org/10.1128/AAC.01175-06)
18. Гускова ТА, Хохлов АЛ, Романов БК, Аляутдин РН, Синицина ОА, Спешилова СА и др. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике.* М.–Ярославль; Аверс Плюс; 2018.
Guskova TA, Khokhlov AL, Romanov BK, Alyautdin RN, Sinitsina OA, Speshilova SA, et al. *Drug safety: from pre-clinic to clinic.* Moscow–Yaroslavl: Avers Plus; 2018 (In Russ.). EDN: [XMBDBR](https://doi.org/10.1128/AAC.01175-06)
19. Vormann J, Förster C, Zippel U, Lozo E, Günther T, Merker HJ et al. Effects of magnesium deficiency on magnesium and calcium content in bone and cartilage in developing rats in correlation to chondrotoxicity. *Calcif Tissue Int.* 1997;61(3):230–8.
<https://doi.org/10.1007/s002239900328>
20. Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Vormann J, Günther T, Merker HJ. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2013–8.
<https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2013>
21. Hirose T, Shimazaki T, Takahashi N, Fukada T, Watanabe T, Tangkawattana P, et al. Morphometric analysis of thoracic aorta in Slc39a13/Zip13-KO mice. *Cell Tissue Res.* 2019;376(1):137–41.
<https://doi.org/10.1007/s00441-018-2977-9>
22. Carr-White GS, Afoke A, Birks EJ, Hughes S, O'Halloran A, Glennen S, et al. Aortic root characteristics of human pulmonary autografts. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III15–21.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.SUPPL.3.III-15>
23. Бахтин ВМ, Изможерова НВ. Влияние оротата магния на прочность грудной аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин. В кн.: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов.* Екатеринбург; 2023. С. 2951–6.
Bakhtin VM, Izmozherova NV. Magnesium orotate influence on rabbits receiving levofloxacin thoracic aorta strength. In: *Current issues of modern medical science and healthcare: collection of articles of the VIII International scientific and practical conference of young scientists and students.* Ekaterinburg; 2023. P. 2951–6 (In Russ.). EDN: [SXTKYY](https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.SUPPL.3.III-15)
24. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, Chang SS. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(12):1369–78.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.067>
25. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice. *JAMA Surg.* 2018;153(9):e181804.
<https://doi.org/10.1001/JAMASURG.2018.1804>
26. Wei HK, Yang SD, Bai ZL, Zhang X, Yang DL, Ding WY. Levofloxacin increases apoptosis of rat annulus fibrosus cells via the mechanism of upregulating MMP-2 and MMP-13. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):20198. PMID: 26884932
27. Зайцев ДВ, Изможерова НВ, Бахтин ВМ. Влияние фторхинолонов на механическую прочность соединительнотканых структур лабораторных кроликов при одноосном растяжении. В кн.: *Актуальные вопросы прочности.* Екатеринбург; 2022. С. 376–8.
Zaytsev DV, Izmozherova NV, Bakhtin VM. Effect of fluoroquinolones on the mechanical strength of connective tissue structures of laboratory rabbits under uniaxial tension. In: *Actual Issues of Strength.* Ekaterinburg; 2022. P. 376–8 (In Russ.). EDN: [HNLRWV](https://doi.org/10.1128/AAC.01175-06)

28. Vorp DA, Schiro BJ, Ehrlich MP, Juvonen TS, Ergin MA, Griffith BP. Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical behavior of the ascending thoracic aorta. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(4):1210–4. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04711-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04711-2)
29. Sugita S, Matsumoto T. Heterogeneity of deformation of aortic wall at the microscopic level: contribution of heterogeneous distribution of collagen fibers in the wall. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(6):447–61. <https://doi.org/10.3233/BME-130771>
30. Pagès N, Gogly B, Godeau G, Igondjo-Tchen S, Maurois P, Durlach J, et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnes Res*. 2003;16(1):43–8. PMID: 12735482
31. Cocciolone AJ, Hawes JZ, Staiculescu MC, Johnson EO, Murshed M, Wagenseil JE. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(2):H189–H205. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00087.2018>
32. Egerbacher M, Wolfesberger B, Gabler C. *In vitro* evidence for effects of magnesium supplementation on quinolone-treated horse and dog chondrocytes. *Vet Pathol*. 2001;38(2):143–8. <https://doi.org/10.1354/vp.38-2-143>
33. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ, Грустливая УЕ, Прозорова НВ, Егорова ЕЮ и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2014;2(16):5–10. Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Grustlivaya UE, Prozorova NV, Egorova EYu, et al. On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Archive of Internal Medicine*. 2014;2(16):5–10 (In Russ.). EDN: RDQRDG
34. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1–46. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00012.2014>
35. Bobkowski W, Nowak A, Durlach J. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse. *Magnes Res*. 2005;18(1):35–52. PMID: 15945614
36. Rubin H. Central roles of Mg^{2+} and $MgATP^{2-}$ in the regulation of protein synthesis and cell proliferation: significance for neoplastic transformation. *Adv Cancer Res*. 2005;93:1–58. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(05\)93001-7](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(05)93001-7)
37. Rubin H. The logic of the membrane, magnesium, mitosis (MMM) model for the regulation of animal cell proliferation. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):16–23. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.03.026>
38. Nunes AM, Minetti CASA, Remeta DP, Baum J. Magnesium activates microsecond dynamics to regulate integrin-collagen recognition. *Structure*. 2018;26(8):1080–90.e5. <https://doi.org/10.1016/j.str.2018.05.010>
39. Förster C, Kociok K, Shakibaei M, Merker HJ, Vormann J, Günther T, et al. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats. *Arch Toxicol*. 1996;70(5):261–70. <https://doi.org/10.1007/s002040050272>
40. Egerbacher M, Wolfesberger B, Walter I, Seiberl G. Integrins mediate the effects of quinolones and magnesium deficiency on cultured rat chondrocytes. *Eur J Cell Biol*. 1999;78(6):391–7. [https://doi.org/10.1016/S0171-9335\(99\)80081-8](https://doi.org/10.1016/S0171-9335(99)80081-8)
41. Nie X, Sun X, Wang C, Yang J. Effect of magnesium ions/Type I collagen promote the biological behavior of osteoblasts and its mechanism. *Regen Biomater*. 2020;7(1):53–61. <https://doi.org/10.1093/RB/RBZ033>
42. Chen R, Zhou X, Yin S, Lu Z, Nie J, Zhou W, et al. [Study on the protective mechanism of autophagy on cartilage by magnesium sulfate]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(10):1340–5 (In Chinese). <https://doi.org/10.7507/1002-1892.201804015>
43. Yao H, Xu JK, Zheng NY, Wang JL, Mok SW, Lee YW, et al. Intra-articular injection of magnesium chloride attenuates osteoarthritis progression in rats. *Osteoarthritis Cartil*. 2019;27(12):1811–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.08.007>
44. Shibata M, Ueshima K, Harada M, Nakamura M, Hiramori K, Endo S, et al. Effect of magnesium sulfate pretreatment and significance of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-6 levels in coronary reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction. *Angiology*. 1999;50(7):573–82. <https://doi.org/10.1177/000331979905000707>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.В. Измажорова — разработка концепции и дизайна работы, интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; Д.В. Зайцев — дизайн работы, сбор данных, критический пересмотр текста рукописи; В.В. Базарный — дизайн работы, сбор данных, критический пересмотр текста рукописи, интерпретация результатов исследования; В.М. Бахтин — разработка концепции и дизайна работы, сбор, анализ данных, интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; Л.Г. Полушина, М.А. Копенкин, Д.В. Толстых — сбор данных, интерпретация результатов; Е.А. Мухлынина — сбор и анализ данных.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Nadezhda V. Izmozherova conceptualised and designed the study, interpreted the study results, and drafted the manuscript. Dmitry V. Zaytsev designed the study, collected data, and critically reviewed the manuscript. Vladimir V. Bazarnyi designed the study, collected data, critically reviewed the manuscript, and interpreted the study results. Viktor M. Bakhtin conceptualised and designed the study, collected and analysed data, interpreted the study results, and drafted the manuscript. Larisa G. Polushina, Maksim A. Kopenkin, and Dmitrii V. Tolstykh collected data and interpreted the study results. Elena A. Mukhlynina collected and analysed data.

Соответствие принципам этики. Все работы с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123 от 18.03.1986, и директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета (ЛЭК) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол заседания ЛЭК от 25.10.2019 № 2).

Благодарности. Гистологическое исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН.

Ethics approval. Animal experiments were conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS document No. 123 of 18.03.1986) and the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The study was approved by the Ural State Medical University's local ethics committee under meeting minutes No. 2 of 25.10.2019.

Acknowledgements. Histological examination was performed using the equipment of the Shared Research Center of Scientific Equipment of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Измозжерова Надежда Владимировна, д-р мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Зайцев Дмитрий Викторович, д-р физ.-мат. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8045-5309>

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Бахтин Виктор Михайлович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Полушина Лариса Георгиевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Копенкин Максим Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Толстых Дмитрий Владимирович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0441-6516>

Мухлынина Елена Артуровна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5159-4465>

Nadezhda V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Dmitry V. Zaytsev, Dr. Sci. (Phys.-Math.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8045-5309>

Vladimir V. Bazarnyi, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Viktor M. Bakhtin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Larisa G. Polushina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Maksim A. Kopenkin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Dmitrii V. Tolstykh

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0441-6516>

Elena A. Mukhlynina, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5159-4465>

Поступила 03.08.2023

После доработки 22.11.2023

Принята к публикации 28.12.2023

Online first 19.01.2024

Received 3 August 2023

Revised 22 November 2023

Accepted 28 December 2023

Online first 19 January 2024

Элементные примеси желатиновых капсул: оценка рисков негативного воздействия на организм человека

В.М. Шукин[✉], Н.Е. Кузьмина, О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова, Е.С. Жигилей

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

✉ Шукин Виктор Михайлович schukin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Данная работа является продолжением исследования по оценке контаминации желатиновых капсул элементными примесями, по результатам которого авторами был предложен перечень рекомендованных к нормированию элементов. Для обеспечения безопасности применения лекарственных препаратов в указанной лекарственной форме следует разработать критерии количественной оценки рисков негативного воздействия элементных примесей в желатиновых капсулах на организм человека.

ЦЕЛЬ. Определить значения предельно допустимых суточных концентраций элементных примесей (permitted daily concentration, PDC) в желатиновых капсулах с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы полученные ранее собственные экспериментальные данные, нормативные требования российского государственного стандарта, Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), ведущих зарубежных фармакопей (США, Великобритании, Европейского союза, Китая, Японии, Индии) и данные научной литературы (без ограничения по дате и типу публикации) по содержанию Al, As, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn в желатиновых капсулах и медицинском желатине.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что при нормировании содержания элементных примесей в желатиновых капсулах необходимо учитывать не только их токсичность, но и способность ухудшать качество желатина. Для элементов-комплексобразователей Cd, Cu, Hg, Cr, Zn, оказывающих влияние на качество желатина на уровне концентраций ниже порога токсичности, рекомендовано в качестве пределов их содержания в желатиновых капсулах использовать нормы, закрепленные в ГОСТ 23058-89 «Желатин-сырье для медицинской промышленности» (Cd, Cu, Hg) и в ФС 2.1.0099.18 «Желатин» ГФ РФ XIV издания (Cr и Zn). Для Pb, влияющего на качество желатина при концентрациях, превышающих порог токсичности, и для As, не вызывающего кластеризацию молекул желатина, рекомендовано в качестве норм содержания в желатиновых капсулах использовать PDC, закрепленные в ОФС 1.1.0040 «Элементные примеси» ГФ РФ XV издания. Для определения предела содержания Al в желатиновых капсулах предложен коэффициент пересчета, позволяющий учесть способность элемента к комплексообразованию. Риск негативного воздействия Mn на организм человека рекомендовано оценивать опосредованно, путем добавления в перечень показателей качества медицинского желатина суммарного содержания тяжелых металлов. Содержание Fe также допустимо нормировать только в исходном медицинском желатине.

ВЫВОДЫ. Рекомендованы следующие пределы содержания элементных примесей в желатиновых капсулах: Al – 45, As – 1,5, Cd – 0,03, Cr – 10, Cu – 15, Hg – 0,05, Pb – 0,5, Zn – 30 мкг/г. Нормирование содержания этих элементов в желатиновых капсулах позволит предотвратить их негативное воздействие на организм человека и на качество желатиновой оболочки.

Ключевые слова: желатиновые капсулы; элементные примеси; риск-ориентированная стратегия; предельно допустимая суточная концентрация; предельно допустимое суточное воздействие; минимальный уровень риска; тяжелые металлы; комплексообразование

Для цитирования: Щукин В.М., Кузьмина Н.Е., Матвеева О.А., Швецова Ю.Н., Жигилей Е.С. Элементные примеси желатиновых капсул: оценка рисков негативного воздействия на организм человека. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):352–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-352-360>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elemental Impurities in Gelatine Capsules: Human Health Risk Assessment

Viktor M. Shchukin✉, Natalia E. Kuz'mina, Oksana A. Matveeva, Yulia N. Shvetsova, Evgeniya S. Zhigilei

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

✉ Viktor M. Shchukin shchukin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. This work continues the authors' earlier study on gelatine capsule contamination with elemental impurities, which resulted in proposing a list of elements for standardisation. To ensure the safe use of medicinal products in this dosage form, it is necessary to develop criteria for the quantitative assessment of potential human health risks associated with elemental impurities in gelatine capsule shells.

AIM. This study aimed to determine the permitted daily concentration (PDC) limits for elemental impurities in gelatine capsules from a risk-based pharmaceutical quality control perspective.

MATERIALS AND METHODS. The authors analysed their previous experimental data, the relevant Russian State Standard (GOST), the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and leading world pharmacopoeias (USA, UK, EU, China, Japan, and India), and the scientific literature published from 1980 to 2023 on the content of elemental impurities (Al, As, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Mn, Pb, and Zn) in gelatine capsule shells and medical gelatine.

RESULTS. When standardising the content of elemental impurities in gelatine capsule shells, it is necessary to consider not only the toxicity of impurities but also their potential to compromise the quality of gelatine. Complexing elements (Cd, Cu, Hg, Cr, and Zn) can affect the quality of gelatine at subtoxic concentrations. For Cd, Cu, and Hg, the authors recommended using the PDC limits specified in GOST 23058-89 Gelatine. Raw materials for the medical industry. Specifications. For Cr and Zn, the authors recommended adhering to the PDC limits specified in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XIV, Monograph 2.1.0099.18 Gelatine. Lead affects the quality of gelatine at concentrations above the toxicity threshold, and arsenic does not cause clustering of gelatine molecules. For Pb and As, the authors recommended using the PDC limits specified in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XV, General Monograph 1.1.0040 Elemental impurities. The authors proposed a conversion factor to account for the complexing potential of Al when limiting its content in gelatine capsule shells. The authors recommended assessing the risks to human health associated with Mn intake with gelatine capsule shells indirectly by listing total heavy metals as a quality attribute to be controlled at the level of medical gelatine. The content of Fe should also be standardised at the raw material level.

CONCLUSIONS. The content of elemental impurities in gelatine capsule shells should not exceed the following limits: 45 µg/g for Al, 1.5 µg/g for As, 0.03 µg/g for Cd, 10 µg/g for Cr, 15 µg/g for Cu, 0.05 µg/g for Hg, 0.5 µg/g for Pb, and 30 µg/g for Zn. The standardisation of these elements in gelatine capsule shells will prevent negative effects on the human body and shell quality.

Keywords: gelatine capsule shells; elemental impurities; risk-based strategy; permitted daily concentration; permitted daily exposure; minimal risk level; heavy metals; complex formation

For citation: Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Matveeva O.A., Shvetsova Yu.N., Zhigilei E.S. Elemental impurities in gelatine capsules: human health risk assessment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):352–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-352-360>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under state assignment No. 056-00026-24-01 (R&D registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из дозированных лекарственных форм являются желатиновые капсулы, материалом оболочки которых служит медицинский желатин. Данная работа является продолжением исследования, направленного на оценку рисков негативного воздействия элементных примесей желатиновых капсул на организм человека с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств (ЛС) [1]. В рамках этой стратегии содержание элементной примеси в ЛС сравнивают не со значением предельно допустимой концентрации элемента, которое не зависит от терапевтической дозы ЛС и пути его поступления в организм, а со значением его предельно допустимой суточной концентрации (permitted daily concentration, PDC), которое зависит от этих факторов. Перечень нормируемых элементов в ЛС определяется на основе предварительного скрининга содержания элементов в нем¹.

Ранее [1] мы определили уровень контаминации желатиновых капсул различными элементами и выделили те элементы, для которых необходимо оценить риски негативного воздействия:

1) As, Cd, Hg, Pb — токсичные элементы 1-го класса опасности²;

2) Cr, Cu, Fe, Zn — элементы, содержание которых в соответствии с требованиями отечественных стандартов нормируется в медицинском желатине³;

3) Al, Mn — элементы, требования к содержанию которых в медицинском желатине не установлены, но согласно полученным экспериментальным данным [1] эти элементы присутствуют в желатиновых капсулах в большом количестве.

Для обеспечения безопасности применения лекарственных препаратов в данной лекарственной форме необходимо разработать критерии количественной оценки рисков негативного воздействия этих элементов в желатиновых капсулах на организм человека.

Цель работы — определить значения предельно допустимых суточных концентраций (PDC)

элементных примесей в желатиновых капсулах с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

Для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

1) сравнить фармакопейные требования к содержанию элементных примесей в ЛС в целом и в медицинском желатине и желатиновых капсулах в частности;

2) выявить причины влияния элементных примесей на качество желатина и желатиновых капсул;

3) подготовить рекомендации по нормированию содержания указанных элементных примесей в желатиновых капсулах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения значений PDC элементных примесей Al, As, Cd, Cu, Cr, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn в желатиновых капсулах проведен анализ собственных экспериментальных данных о содержании элементов в 18 образцах желатиновых капсул различных производителей [1], требований к качеству желатина и/или желатиновых капсул Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XIV и XV изданий, российского государственного стандарта на медицинский желатин⁴, ведущих зарубежных фармакопей: США (USP44–NF39), Британской (BP 2022), Европейской (EP 11.0), Японской (JP XVIII), Китайской (ChP 2020), Индийской (IP IX). Также проанализированы данные открытых источников научной литературы (без ограничения по дате и типу публикации) о содержании элементных примесей в образцах желатиновых капсул, полученных из технического желатина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ГФ РФ XV для оценки неканцерогенного риска (риск роста заболеваемости населения за счет токсичного воздействия на организм токсичных элементных примесей в ЛС) используют такой количественный параметр, как предельно допустимое суточное воздействие (permitted

¹ Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2020.

² Там же.

³ ГОСТ 23058-89 Желатин — сырье для медицинской промышленности.

ФС 2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М; 2018.

⁴ ГОСТ 23058-89 Желатин — сырье для медицинской промышленности.

daily exposure, PDE)⁵: доза химического вещества, которая не вызовет негативных последствий, если человек подвергается ее воздействию ежедневно в течение всей жизни⁶. На основе значения PDE рассчитывают предельно допустимую суточную концентрацию вещества⁷:

$$\text{PDC (мкг/г)} = \text{PDE (мкг/сут)} / m \text{ (г/сут)}, \quad (1)$$

где m — масса (количество) ЛС, принятого пациентом в течение суток. При упрощенном варианте расчета PDC элементной примеси m считают равной 10 г.

Для Al, Fe, Mn, Zn значения PDE не установлены (табл. 1), следовательно, для этих элементов отсутствует возможность рассчитать PDC рекомендованным в отечественной фармакопее способом. Содержание элементов с известными значениями PDE (As, Cd, Hg, Pb, Cr, Cu) в капсулах из медицинского желатина [1] не превышало установленные значения PDC. Значения PDC для Cd, Hg, Cr и Cu не превышены и в капсулах из технического желатина [2, 3]. Следовательно, значения PDC, единые для элементных примесей

ЛС, не всегда могут служить надежным критерием для оценки качества медицинского желатина и желатиновых капсул. Для этих элементов необходим другой подход к оценке предельно допустимого содержания элементных примесей.

Наряду с PDC элементных примесей, единых для большинства ЛС, в фармакопеях различных стран установлены нормы содержания отдельных элементов непосредственно в медицинском желатине. В Российской Федерации показатели качества медицинского желатина дополнительно регламентируются государственным стандартом (далее — ГОСТ 23058-89)⁹. Требования национальных и Европейской фармакопей и государственного стандарта Российской Федерации к содержанию элементных примесей в медицинском желатине не всегда совпадают (табл. 2). Например, ГОСТ 23058-89 предусматривает нормирование содержания в медицинском желатине всех элементов 1-го класса токсичности, а также Cu и Zn, в то время как в ГФ РФ XIV и JP XVIII в перечень нормируемых элементов включены As, Cr, Fe и Zn. Нормы содержания As в медицинском

Таблица 1. Содержание элементных примесей в желатиновых капсулах

Table 1. Elemental content in gelatine capsule shells

Элемент <i>Element</i>	Содержание в капсулах, мкг/г <i>Content in capsule shells, µg/g</i>		PDE, мкг/сут <i>µg/day</i>	PDC, мкг/г <i>µg/g</i>
	из медицинского желатина [1]* <i>of medical gelatine [1]*</i>	из технического желатина** <i>of technical gelatine**</i>		
As	0,0150±0,0008 — 0,073±0,004	15,02 [2]	15	1,5
Cd	—	0,177 [2]	5	0,5
Hg	—	0,032 [3]	30	3
Pb	0,101±0,003 — 0,298±0,011	7,05 [2]	5	0,5
Cr	0,183±0,007 — 0,764±0,005	181,81	11000	1100
Cu	0,0 — 9,30±0,28	15,5 [2]	3000	300
Al	1,83±0,09 — 36,2±1,1	—	n/s	n/s
Fe	5,0±0,2 — 4568±60	—	n/s	n/s
Mn	0,277±0,011 — 29,60±0,23	—	n/s	n/s
Zn	0,0 — 19,6±0,6	—	n/s	n/s

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. PDE — предельно допустимое суточное воздействие; PDC — предельно допустимая суточная концентрация; «—» — данные отсутствуют; n/s — значение PDE и PDC не установлено.

* Собственные экспериментальные данные.

** Данные литературы.

Note. PDE, permitted daily exposure; PDC, permitted daily concentration; —, no data available; n/s, no PDE or PDC thresholds set.

* Own experimental data.

** Literature data.

⁵ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁶ Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях. Утверждено Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1.

⁷ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ Jing M, Ni Y, Wang Y, Zhang Z. Determination of Chromium in Gelatin Capsules Using ICP-MS. Cr quantified in 48 different gelatin capsules. Application Note Pharmaceutical. August 24, 2021. https://www.agilent.com/cs/library/applications/5991-1531EN_Ap-pNote_ICP-MS_7700_pharma_cr_capsules.pdf

⁹ ГОСТ 23058-89 Желатин — сырье для медицинской промышленности.

желатине в этих фармакопеях и ГОСТ 23058-89 совпадают, а Zn — различаются более чем в 3 раза.

В JP XVIII помимо монографии «Желатин» включена монография «Очищенный желатин», в этих монографиях различаются требования к содержанию As (не более 1,0 и 0,8 ppm соответственно) и суммы тяжелых металлов (не более 50 и 20 ppm соответственно). В USP44–NF39, BP 2022, EP 11.0, IP IX нормируется содержание только Cr, Fe, Zn, и представленные в монографиях нормы совпадают с требованиями ГФ РФ. В ChP 2020 помимо монографии «Желатин для капсул», в которой нормируется содержание As (не более 1 ppm), Cr (не более 2 ppm) и тяжелых металлов (не более 20 ppm), присутствуют монографии «Желатин»¹⁰ (нормирует содержание As не более 1 ppm, Cr не более 2 ppm, тяжелых металлов не более 30 ppm); «Полые желатиновые капсулы»¹¹, в которой установлены нормы содержания Cr (не более 2 ppm) и тяжелых металлов (не более 20 ppm); «Кишечнорастворимые полые желатиновые капсулы»¹², в которой содержание элементных примесей не нормируется.

Установленные в нормативной документации на медицинский желатин пределы содер-

жания анализируемых элементов существенно отличаются от PDC этих элементов, единых для ЛС. В медицинском желатине, кроме того, нормируется содержание элементов, для которых не установлены значения PDC (Fe, Zn). Такая ситуация связана, вероятно, с тем, что помимо токсичного действия элементы могут оказывать влияние на качественные характеристики ЛС. Ионы некоторых металлов влияют на свойства коллагена и желатина [4–7], в частности, добавление ионов Al, Cd, Cr, Cu, Fe, Hg, Pb, Zn запускает процесс кластеризации молекул белка за счет комплексобразования с участием ионов металла. Явление образования поперечных сшивок между полипептидными цепями коллагена и желатина получило название кросслинkingа [8].

В работе [5] изучено комплексобразование Cu(II) с коллагеном. Авторы исследования [6] показали, что гидрогели из желатина, сшитые Fe³⁺, Cr³⁺ и Fe²⁺ после выдержки в растворах солей металлов, демонстрируют более высокую механическую прочность за счет более сильной координации по сравнению с исходными гидрогелями. Свойства желатинового гидрогеля резко изменяются в присутствии двухвалентных

Таблица 2. Требования нормативных документов к содержанию элементных примесей в медицинском желатине

Table 2. Requirements of regulatory standards for the content of elemental impurities in medical gelatine

Элемент <i>Element</i>	Содержание, мкг/г <i>Content, µg/g</i>							
	ГОСТ ^a	ГФ РФ XIV ^b	USP-44 ^c	BP 2022 ^d	EP 11.0 ^e	JP XVIII	ChP 2020 ^f	IP IX ^g
As	1	1	–	–	–	1 ^h ; 0,8 ⁱ	1	–
Cd	0,03	–	–	–	–	–	–	–
Hg	0,05	–	–	–	–	–	–	–
Pb	2,0	–	–	–	–	–	–	–
Cr	–	10	10	10	10	10	2	10
Cu	15	–	–	–	–	–	–	–
Fe	–	30	30	30	30	30	–	30
Zn	100	30	30	30	30	30	–	30

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «–» содержание элемента не нормируется.

Note. –, element content is not standardised.

^a ГОСТ 23058-89. Желатин-сырье для медицинской промышленности.

Russian State Standard GOST 23058-89. Gelatine. Raw materials for the medical industry. Specifications.

^b ФС 2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М; 2018.

Monograph 2.1.0099.18 Gelatine. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Ed. XIV. Vol. 3. Moscow; 2018.

^c Monograph Gelatin. United State Pharmacopoeia. USP43–NF38. 2020.

^d Monograph I-1160 Gelatin. British Pharmacopoeia. Vol. 1. 2022.

^e Monograph 04/2021:0330 Gelatin. European Pharmacopoeia. 11th ed. 2021.

^f Monograph Gelatin for capsules. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. Vol. IV. 2020.

^g Monograph Gelatin. Indian Pharmacopoeia. Ed. IX. 2022.

^h Monograph Gelatin. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. 2021.

ⁱ Monograph Purified gelatin. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. 2021.

¹⁰ Monograph Gelatin. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 11th ed. English version. Vol. II. 2020.

¹¹ Monograph Vacant Gelatin Capsules. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 11th ed. English version. Vol. IV. 2020.

¹² Monograph Enterosoluble gelatin hollow capsules. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 11th ed. English version. Vol. IV. 2020.

и, в меньшей степени, одновалентных катионов: в большинстве случаев снижаются модуль упругости, температура плавления и одновременно увеличивается время гелеобразования [7]. Ионы Al^{3+} также вызывают кластеризацию желатина [4]. Эффективное связывание ионов тяжелых металлов с желатином позволило использовать желатиновую матрицу как функциональный биоматериал для иммобилизации металлсодержащих наночастиц (Fe, Cr, Co, Hg и др.) [9].

Технический желатин, как правило, получают из отбракованной кожи. В процессе дубления кожи в качестве дубящих веществ широко применяют основные комплексные соли Cr(III) как самостоятельно, так и в комбинации с другими дубителями, алюмо-калиевые квасцы, а также соли Fe, Zr, Ti. Дубящее действие определяется способностью иона металла образовывать стабильные комплексы, содержащие не менее двух центральных атомов, взаимодействующих с функциональными группами коллагена¹³, то есть именно тем свойством, которое ухудшает качественные характеристики желатина. Можно предположить, что более жесткие требования ChP 2020 к содержанию Cr в желатине для капсул и желатиновых полых капсулах по сравнению с нормами других анализируемых фармакопей обусловлены использованием в Китае хромового экстракта, содержащего $K_2Cr_2O_7$, в качестве дубящего вещества. Соединения Cr(VI), в отличие от Cr(III), являются канцерогенами с безусловной доказательной базой опасности возникновения опухолей у человека¹⁴. Fe, Cr и Al являются, таким образом, элементными маркерами, высокое содержание которых позволяет дифференцировать медицинский желатин и технический желатин, полученный из отбракованной кожи.

PDC отражает токсичность элемента, которая не зависит от вида лекарственного препарата и пути его поступления в организм. Тот факт, что пределы содержания элементных примесей в нормативной документации на медицинский желатин и желатиновые капсулы значительно отличаются от PDC, единых для большинства ЛС, свидетельствует о том, что разработчики этих норм руководствовались не токсичностью элементов, а их способностью влиять на качество желатина. ГФ РФ XV рекомендует ужесточать требования к PDC элементных примесей, если

их содержание на уровне ниже порога токсичности оказывает влияние на качественные характеристики ЛС¹⁵. В этом случае во главу угла ставится риск ухудшения качества ЛС, так как риск токсичного действия примеси при концентрации, превышающей PDC, отсутствует. Если ухудшение качества ЛС происходит при уровне содержания примесей, превышающем порог токсичности, то риск их токсичного воздействия становится определяющим.

Для элементов Cd, Cu, Hg Cr нормы содержания в медицинском желатине существенно ниже, чем соответствующие PDC (в 16,7; 20; 60 и 110 раз соответственно). Следовательно, «сшивание» молекул желатина катионами этих металлов и ухудшение качества препарата происходит на уровне ниже порога их токсичности, и именно этими концентрациями необходимо руководствоваться при оценке качества медицинского желатина. В отличие от PDC, единых для большинства ЛС, эти нормы являются индивидуальными для медицинского желатина и желатиновых капсул ($PDC_{инд}$), так как учитывают в первую очередь способность элемента вызывать кластеризацию молекул желатина и ухудшать его качество. Фармакопейные нормы содержания Zn и Fe в медицинском желатине также являются $PDC_{инд}$, так как значение PDC для них не установлено. Для указанных элементов в качестве $PDC_{инд}$ в желатиновых капсулах целесообразно использовать пределы содержания, представленные в ГОСТ 23058-89 «Желатин-сырье для медицинской промышленности» (Cd – 0,03; Cu – 15; Hg – 0,05 мкг/г) и в ФС 2.1.0099.18 «Желатин» ГФ РФ XIV (Cr – 10; Zn – 30 мкг/г).

Для Pb, напротив, величина $PDC_{инд}$ (2 мкг/г) существенно превышает PDC при пероральном пути введения препарата (0,5 мкг/г), следовательно, при оценке качества желатиновых капсул необходимо руководствоваться токсичностью этого элемента, а не его способностью ухудшать свойства ЛС. При нормировании содержания As в желатиновых капсулах мы предлагаем также руководствоваться значением PDC этого элемента, единого для большинства ЛС (1,5 мкг/г¹⁶), так как As не участвует в кластеризации белковых молекул желатина и предел содержания элемента в данном случае определяется только его токсичностью.

¹³ Дубление кожи и меха. Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия; 1988.

¹⁴ Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V. 49. International Agency for Research on Cancer; 1990.

¹⁵ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁶ Там же.

Содержание Fe в образцах желатиновых капсул по данным проведенного нами исследования [1] значительно превышало его PDC_{инд} (30 ppm, табл. 1). Причиной такого превышения является использование многими производителями желатиновых капсул в качестве красителей оксидов железа. Железо в форме оксида, в отличие от ионов железа, не вызывает кластеризацию макромолекул желатина и не влияет на его качество. Однако методики, основанные на спектральных методах элементного анализа, позволяющие оценить только общее содержание Fe в желатиновых капсулах без дифференциации формы, в которой находится этот элемент. В связи с этим целесообразно не включать норму содержания Fe в перечень показателей качества желатиновых капсул, ограничиваясь нормированием его содержания в исходном медицинском желатине.

Отдельной проблемой является определение PDC_{инд} для Al, так как его содержание в медицинском желатине не нормируется и в ГФ РФ XIV не установлено значение PDE. Этот элемент попадает в коллаген (а затем и в желатин) в процессе дубления кожи алюмо-калиевыми квасцами и, так же как катионы тяжелых металлов, вызывает кластеризацию белковых молекул желатина [4]. В соответствии с рекомендациями Международного Совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) PDE можно ориентировочно оценить на основе уровня минимального риска для здоровья (minimal risk level, MRL)¹⁷. MRL определяется как оценка ежедневного воздействия опасного вещества на организм человека, которое, вероятно, не приведет к ощутимому риску неблагоприятных неканцерогенных последствий в течение определенной

продолжительности воздействия¹⁸. MRL при пероральном поступлении Al средней продолжительности (15–364 сут) равен 1 мг/кг/сут¹⁹, MRL для Mn при хроническом воздействии (более 365 сут) не установлен. Значение PDE на основе величины MRL рассчитывают по формуле (2)²⁰:

$$PDE = MRL \times W, \quad (2)$$

где W – средний вес человека (50 кг²¹).

Величина PDE для Al, рассчитанная по формуле (2) с учетом MRL 1 мг/кг/сут, составляет 50 000 мг/сут, а значение PDC, определенное по формуле (1), – 5000 мг/г. Данное значение PDC характеризует токсичность Al, единую для ЛС, но не отражает его способность вызывать кластеризацию молекул желатина и ухудшать его качество.

Для определения PDC_{инд} Al в желатиновых капсулах на основе его PDC мы предлагаем использовать коэффициент пересчета K, который определяется с помощью данных для элементов с известными PDC и PDC_{инд}:

$$K = PDC_{инд} / PDC. \quad (3)$$

Значения PDC и PDC_{инд} установлены для элементов Cr и Cu. Для Cr коэффициент пересчета K составил 0,009 (10 ppm²²/1100 ppm²³); для Cu – 0,05 (15 ppm²⁴/300 ppm²⁵). Можно предположить, что такое расхождение в значениях K для Cr и Cu связано с различной способностью этих элементов к комплексообразованию. Согласно теории Льюиса, комплексообразование можно рассматривать как один из видов кислотно-основного равновесия, в котором роль кислоты играет центральный ион (акцептор электронов), а роль основания – лиганды (доноры электронов)²⁶. В соответствии с классификацией кислот Льюиса Al³⁺ и Cr³⁺ относятся к жестким кислотам, Cu²⁺ – к промежуточным, а Cu⁺ – к мягким кислотам Льюиса. Так как Al³⁺, аналогично Cr³⁺, является жестким комплексообразователем,

¹⁷ ICH Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2020.

¹⁸ Minimal risk levels (MRLs) – for professionals. Agency for toxic substances and disease registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/index.html>

¹⁹ Toxicological Profile for Aluminum. Agency for toxic substances and disease registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22-c2.pdf>

²⁰ ICH Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2020.

²¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

²² ФС 2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

²³ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁴ ГОСТ 23058-89 Желатин – сырье для медицинской промышленности.

²⁵ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁶ Неудачина ЛК, Лакиза НВ. Физико-химические основы применения координационных соединений. Учебное пособие. Екатеринбург: Уральский университет; 2014.

мы рассчитали его $PDC_{инд}$, используя значение K для катиона Cr: $5000 \text{ мкг/г} \times 0,009 = 45 \text{ мкг/г}$.

Предлагаемый предел допустимого суточного поступления Al в организм в составе желатиновых капсул (45 мкг/г/сут) хорошо согласуется с экспериментально определенным нами диапазоном его содержания в данном виде оболочек (1,83–36,2 мкг/г [1]).

При литературном поиске нами не обнаружены данные о том, что Mn способен вызывать кластеризацию желатиновых макромолекул, следовательно, предел его содержания в желатиновых капсулах определяется только риском негативного воздействия этого элемента на организм человека. Mn входит в перечень химических веществ, обладающих мутагенной активностью²⁷. Значение MRL для острого, среднего и хронического воздействия неорганического Mn при пероральном пути воздействия не установлено²⁸, следовательно, расчет PCD и, соответственно, прямая оценка риска негативного влияния этого элемента на организм при отсутствии значений PDE невозможен. Мы рекомендуем оценивать этот риск опосредованно, путем добавления в перечень показателей качества медицинского желатина требования к суммарному содержанию тяжелых металлов на уровне 20 мкг/г, как это предусмотрено в JP XVIII на очищенный желатин и ChP 2020 на желатин для капсул.

ВЫВОДЫ

1. Уточнен перечень элементных примесей, подлежащих нормированию в желатиновых капсулах: Al, Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Zn, As.

2. При оценке допустимого содержания элементных примесей в желатиновых капсулах с по-

зиции рисков необходимо учитывать не только токсичность элементов, но и их способность ухудшать качество желатина за счет процессов комплексообразования. Наиболее активными комплексообразователями являются элементы Al, Cd, Cr, Cu, Hg, Fe, Pb, Zn.

3. Для элементов-комплексообразователей, оказывающих влияние на качество желатина на уровне концентраций ниже порога токсичности (Cd, Cu, Hg, Cr, Zn), рекомендовано в качестве пределов их содержания в желатиновых капсулах использовать нормы, установленные в российских стандартах качества на медицинский желатин: Cd – 0,03 мкг/г, Cr – 10 мкг/г, Cu – 15 мкг/г, Hg – 0,05 мкг/г, Zn – 30 мкг/г.

4. Для элементов, не влияющих на качество желатина или влияющих при концентрациях, превышающих порог токсичности (As, Pb), целесообразно в качестве норм их содержания в желатиновых капсулах использовать PDC, единые для большинства ЛС: As – 1,5 мкг/г, Pb – 0,5 мкг/г.

5. Рекомендуемая норма содержания Al в желатиновых капсулах (45 мкг/г) рассчитана на основе значения соответствующего MRL и учитывает способность этого элемента к комплексообразованию.

6. Содержание Fe предложено не включать в перечень показателей качества желатиновых капсул, так как его оксиды используются в качестве красителей и не влияют на качество желатина.

7. Для оценки негативного влияния марганца на организм человека предложено включить в перечень показателей медицинского желатина суммарное содержание тяжелых металлов (20 мкг/г).

Литература / References

1. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Матвеева ОА, Швецова ЮН, Жигилей ЕС. Определение содержания элементных примесей в желатиновых капсулах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):230–40. Shchukin VM, Kuz'mina NE, Matveeva OA, Shvetsova YuN, Zhigilei ES. Determination of elemental impurities in gelatin capsules by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):230–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-230-240>
2. Pan Y, Chen Ch, Jin M, Zhang L. Determination of Pb, Cr, Cd, As and Cu in vacant gelatin capsules by ICP-MS. *Chin J Mod. Appl. Pharm.* 2014;31(3):339–42. [https://doi.org/1007-7693\(2014\)03-0339-04](https://doi.org/1007-7693(2014)03-0339-04)
3. Wang F, Wu C. Establishment and application of content determination method for 7 elements in gelatin hollow capsule. *China Pharmacy*. 2017;28(28):3992–5. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.2848>
4. Масленникова АД, Сергеева ИС, Петрова ГП. Влияние ионов тяжелых металлов на молекулярно-динамические характеристики молекул коллагена в водных растворах. *Вестник Московского*

²⁷ Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2021. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151-c2.pdf>

²⁸ ОФС 1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

- университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2013;68(2):61–5. EDN: [PZQXLT](https://doi.org/10.3103/S0027134913020094)
- Maslennikova AD, Sergeeva IA, Petrova GP. Effect of heavy-metal ions on dynamic characteristics of collagen molecules in solutions. *Moscow Univ Phys.* 2013;68(2):154–8. <https://doi.org/10.3103/S0027134913020094>
5. Садикова Д, Рафиков А, Турсункулов О, Сойибова Д. Синтез и структура координационного комплекса иона меди с коллагеном. *Химия и химическая технология.* 2021;(1):26–31. Sadikova D, Rafikov A, Tursunqulov O, Soyibova D. Synthesis and structure of the coordination complex of copper ion with collagen. *Chemistry and Chemical Engineering.* 2021;(1):26–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.51348/GTNI8429>
6. Wang J, Fan X, Liu H, Tang K. Self-assembly and metal ions-assisted one step fabrication of recoverable gelatin hydrogel with high mechanical strength. *Polym-Plast Technol Mater.* 2020;59(5):1–11. <https://doi.org/10.1080/25740881.2020.1773499>
7. Andersen A, Ibsen CJS, Birkedal H. Influence of metal ions on the melting temperature, modulus and gelation time of gelatin gels: specific ion effects on hydrogel properties. *J Phys Chem B.* 2018;122(43):10062–7. <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.8b07658>
8. Анисимов СИ, Попов ИА, Горшкова ЮЕ, Виноградов ИИ, Нечаев АН, Анисимова НС и др. Дегидротермический кросслинкинг материала «Корнеопласт»: возможности управления физическими, структурными и биологическими свойствами. Экспериментальное исследование. *The EYE ГЛАЗ.* 2023;25(3):215–23. Anisimov SI, Popov IA, Gorshkova YuE, Vinogradov II, Nechaev AN, Anisimova NS, et al. Dehydrothermal crosslinking of the “Corneoplast”: possibilities of controlling physical, structural and biological properties. Experimental research. *The EYE GLAZ.* 2023;25(3):215–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2023-3-215-223>
9. Mikhailov OV. Gelatin matrix as functional biomaterial for immobilization of nanoparticles of metal-containing compounds. *J Funct Biomater.* 2023;14(2):92. <https://doi.org/10.3390/jfb14020092>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.М. Щукин — идея, концепция и дизайн исследования; Н.Е. Кузьмина — интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова и Е.С. Жигилей — поиск и анализ данных литературы и нормативной документации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Viktor M. Shchukun elaborated the idea, concept, and design of the study. Natalia E. Kuz'mina interpreted the study results and drafted the manuscript. Oksana A. Matveeva, Yulia N. Shvetsova and Evgeniya S. Zhigilei searched and analysed literary data and regulatory documents.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Щукин Виктор Михайлович, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Матвеева Оксана Анатольевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Швецова Юлия Николаевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Жигилей Евгения Сергеевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Viktor M. Shchukin, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Oksana A. Matveeva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Yulia N. Shvetsova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Evgeniya S. Zhigilei
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Поступила 04.06.2024

После доработки 05.07.2024

Принята к публикации 11.09.2024

Received 4 June 2024

Revised 5 July 2024

Accepted 11 September 2024

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Information letter

Редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» считает целесообразным проинформировать о риске развития аспирации и аспирационной пневмонии при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) у пациентов, которым необходимо проведение общей анестезии или глубокой седации.

Агонисты рецепторов ГПП-1 (дулаглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, семаглутид и тирзепатид) применяются для лечения сахарного диабета 2-го типа, а также ожирения, и в последнее время частота их применения увеличивается. Одним из механизмов действия препаратов этой группы является их способность замедлять скорость опорожнения желудка, в связи с чем может возникать повышенный риск развития аспирации на фоне анестезии и глубокой седации. Возможность замедления опорожнения желудка отмечена в инструкциях по медицинскому применению антагонистов рецепторов ГПП-1.

В июле 2024 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) проинформировал о новых мерах снижения рисков развития аспирации и аспирационной пневмонии при применении агонистов рецепторов ГПП-1 у пациентов при проведении хирургических вмешательств под наркозом или глубокой седацией¹.

В результате проведенного анализа всех имеющихся данных не было установлено наличие прямой причинно-следственной связи между применением ГПП-1 и аспирацией, но PRAC рекомендовал учитывать риск развития аспирации и аспирационной пневмонии перед выполнением хирургических вмешательств под общей

анестезией или глубокой седацией у пациентов, принимающих ГПП-1.

В 2023 г. рабочая группа Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) выпустила руководство по предоперационному ведению пациентов (взрослых и детей), принимающих агонисты рецепторов ГПП-1². В этом руководстве отмечено, что данные, указывающие на оптимальную продолжительность голодания перед выполнением процедур под общей анестезией или глубокой седацией у пациентов, принимающих агонисты рецепторов ГПП-1, в настоящее время отсутствуют.

Авторами руководства рекомендовано воздержаться от ежедневно принимаемых агонистов рецепторов ГПП-1 в день операции и от еженедельно принимаемых препаратов за неделю до операции. В день процедуры рекомендуется уточнить, есть ли у пациента такие симптомы, как тошнота, рвота, боль в животе и вздутие живота. При наличии данных симптомов необходимо рассмотреть возможность отложить проведение плановых процедур. Если у пациента отсутствуют симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и медикаментозная терапия проводилась в соответствии с рекомендациями, то выполнение процедуры возможно. При этом, если существуют опасения, что желудок может быть не полностью опорожнен, перед принятием окончательного решения рекомендуется провести ультразвуковое исследование.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>

² <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative>



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК **ФАРМАКОТЕРАПИИ**

ISSN 2312-7821



9 772312 782004