

ISSN 2312-7821

4
2016

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

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





БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

№4 2016

Октябрь – декабрь

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

Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Издатель

Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор

Лепяхин В. К.

Заместитель

главного редактора

Романов Б. К.

Научный редактор

Аляутдин Р. Н.

Ответственный секретарь

Дармостукова М. А.

Редакционная коллегия

Букатина Т. М.

Вельц Н. Ю.

Затолочина К. Э.

Казаков А. С.

Максимов М. Л.

Меркулов В. А.

Пастернак Е. Ю.

Снегирева И. И.

Редакционный совет

Астахова А. В. (Россия)

Исмаил Н. М. (Малайзия)

Каспаров С. (Великобритания)

Муравьев Ю. В. (Россия)

Немировский А. (США)

Олефир Ю. В. (Россия)

Стен Олссон (Швеция)

Айвор Ральф Эдвардс (Швеция)

Сеткина С. Б. (Республика Беларусь)

Спасов А. А. (Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

К читателям 4

Обзоры и оригинальные статьи

Случай «синдрома инфузии пропофола» у ребенка 10 лет
С. С. Постников, М. Н. Костылева, Г. П. Брюсов 5

Современные методы идентификации нежелательных
явлений, вызванных ошибками применения лекарственных
препаратов
А. П. Переверзев, С. К. Зырянов, Ю. Ш. Гуцина. 11

Гормональные комбинированные контрацептивы:
эволюция отношения польза/риск
О. С. Аляутдина 17

Кетоацидоз как непредвиденная нежелательная реакция
ингибиторов SGLT₂
Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Н. Ю. Вельц,
М. А. Дармостукова, К. Э. Затолочина, Р. Н. Аляутдин,
В. И. Добрынин, Б. К. Романов 23

Риск развития острого приступа закрытоугольной глаукомы
на фоне терапии современными антидепрессантами
Т. В. Романова, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц,
Е. Ю. Пастернак, А. С. Казаков, М. А. Дармостукова,
Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов 27

Информация о решениях зарубежных регуляторных органов
Т. М. Букатина, Е. Ю. Пастернак, Б. К. Романов,
Р. Н. Аляутдин, В. К. Лепяхин, А. С. Казаков,
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева, Т. В. Романова,
Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова. 31

Разное

Форма извещения о побочном действии, нежелательной
реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического
эффекта лекарственного средства 41

К сведению авторов 43

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:
ПИ № ФС77-54707 от 17 июля 2013 г.

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Тел.: +7 (495) 214-62-34. Факс: +7(499) 190-49-53

E-mail: Romanov@expmed.ru

Дизайн, верстка: Издательский дом «Фолиум»

Подписано в печать 19.11.2016



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice journal

No. 4 2016

October – December

Founder

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

Publisher

Folium Publishing Company

Editor-in-Chief

Lepakhin V. K.

Deputy Editor-in-Chief

Romanov B. K.

Scientific Editor

Alyautdin R. N.

Executive secretary

Darmostukova M. A.

Editorial Board

Bukatina T. M.
Velts N. Yu.
Zatolochina K. E.
Kazakov A. S.
Maximov M. L.
Merkulov V. A.
Pasternak E. Yu.
Snegireva I. I.

Editorial Council

Astakhova A. V. (Russia)
Nafeeza Mohd Ismail (Malaysia)
Kasparov Sergey (UK)
Muravyov Y. V. (Russia)
Alexander Nemirovsky (USA)
Olefir J. V. (Russia)
Sten Olsson (Sweden)
Ivor Ralph Edwards (Sweden)
Setkina S. B. (Republic of Belarus)
Spasov A. A. (Russia)

CONTENTS

Editorial 4

Reviews and Original Articles

«Propofol infusion syndrome» — case in a child of 10 years
S. S. Postnikov, M. N. Kostyleva, G. P. Bryusov 5

Modern methods of identification of adverse events
associated with medication errors
A. P. Pereverzev, S. K. Zyryanov, Yu. Sh. Guschina 11

Combined Oral Contraceptives: evolution of the relationship
benefit/risk
O. S. Alyautdina 17

Ketoacidosis as unsuspected adverse reaction SGLT₂ inhibitor
*T. M. Bukatina, R. N. Alyautdin, A. S. Kazakov, N. Yu. Velts,
M. A. Darmostukova, K. E. Zatolochina, V. I. Dobrynin,
B. K. Romanov* 23

The risk of an acute attack of angle-closure glaucoma
during the treatment with modern antidepressant drugs
*T. V. Romanova, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts,
E. Yu. Pasternak, A. S. Kazakov, M. A. Darmostukova,
R. N. Alyautdin, B. K. Romanov* 27

Information on the decisions of foreign regulatory
authorities
*T. M. Bukatina, E. Yu. Pasternak, B. K. Romanov,
R. N. Alyautdin, V. K. Lepakhin, A. S. Kazakov,
K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova,
E. Yu. Kolesnikova, E. O. Zhuravleva, T. V. Romanova,
N. Yu. Velts, G. V. Kutekhova* 31

Other

Form of report on adverse drug reaction. 41

Information for authors. 43

Mass media registration certificate:

PI No. FS77-54707 dated 17 July 2013

Address: 127051, Moscow, Petrovsky boulevard 8-2

Tel.: +7 (495) 214-62-34. Fax: +7(499) 190-49-53

E-mail: Romanov@expmed.ru

Design, layout: Folium Publishing Company

Passed for printing 19.11.2016

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

DRESS-синдром	— Реакция на ЛС с эозинофилией и системными проявлениями
EMA	— The European Medicines Agency (Европейское Агентство по лекарственным средствам)
FDA	— Food and Drug Administration (Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США)
FMEA	— Failure Mode and Effect Analysis, анализ видов и последствий отказов
GTT	— Global Trigger Tool, глобальная оценка триггеров нежелательных явлений
GVP	— Good Pharmacovigilance Practice (Правила качественной практики фармаконадзора)
IOM	— Institute of Medicine, Институт Медицины
MHRA	— Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, регуляторный орган Великобритании
NCC MERP	— National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, Национальный координационный совет по профилактике и отчетности о медицинских ошибках США
PRIS	— Propofol infusion syndrome, синдром инфузии пропофола
АИС	— Автоматизированная информационная система
ГРЛС	— Государственный реестр лекарственных средств
ДКА	— Диабетический кетоацидоз
ЛП	— Лекарственный препарат
ЛС	— Лекарственное средство
МНН	— Международное непатентованное наименование
НР	— Нежелательная реакция
НЯ	— Нежелательное явление
ОПЛП	— Ошибки применения лекарственных препаратов (medication errors)
РФ	— Российская Федерация
СИОЗС	— Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СНР	— Серьезная нежелательная реакция
СНЯ	— Серьезное нежелательное явление
ФД	— Фармакодинамика
ФК	— Фармакокинетика

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

4 сентября 2016 г. вступил в силу приказ Минздрава России № 200н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

В соответствии с этим приказом будет изменен порядок репортирования информации о безопасности испытуемых в клинических исследованиях, заявления о выдаче разрешений на проведение которых поданы в установленном порядке после вступления в силу этого приказа.

Это означает, что новый порядок репортирования относится только к тем клиническим

исследованиям, заявления о выдаче разрешений на проведение которых были поданы в Минздрав России начиная с 5 сентября 2016 г.

На клинические исследования, заявления о выдаче разрешений на проведение которых были поданы в Минздрав России до 5 сентября 2016 г. эти новые правила не распространяются, и репортирование по ним следует осуществлять в соответствии с ранее действующими правилами и актуальной версией протокола.

*Заместитель главного редактора,
доктор медицинских наук Романов Б. К.*

СЛУЧАЙ «СИНДРОМА ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА» У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ

С. С. Постников¹, М. Н. Костылева¹, Г. П. Брюсов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница»,
Москва, Россия

Статья поступила 13.09.2016. Принята к печати 16.10.2016

Резюме: Приведено описание случая редкой серьезной нежелательной реакции, «синдрома инфузии пропофола» (PRIS), проявления которого ранее не были описаны в литературе — нейротоксический эффект в виде глубокой комы. Реакция возникла у ребенка в возрасте 10 лет на фоне длительной инфузии пропофола и превышения его дозы. Представлены данные литературы относительно этиологии и патогенеза этого синдрома, а также обсуждаются возможные факторы, обусловившие особенности течения в представленном клиническом случае.

Ключевые слова: нежелательная реакция; пропофол; нейротоксическое действие; кома; ребенок.

Библиографическое описание: Постников СС, Костылева МН, Брюсов ГП. Случай «синдрома инфузии пропофола» у ребенка 10 лет. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 5–10.

Пропофол — лекарственное средство для неингаляционного наркоза, применяемое для поддержания анестезии и обеспечения седативного эффекта у больных, находящихся на ИВЛ [1]. Вследствие благоприятных фармакодинамических (ФД) и фармакокинетических (ФК) свойств — быстрого (через 30–60 с) начала действия и поддержания седации в течение всего периода инфузии — пропофол активно используется в анестезиологии [2, 3].

Однако в редких случаях (6%) [3] его применение сопровождается тяжелыми нежелательными реакциями (НР), к числу которых относится «синдром инфузии пропофола» (propofol infusion syndrome, PRIS) [4]. Этот синдром возникает при определенных условиях (доза пропофола > 4 мг/кг/час и длительность применения > 48 часов) и характеризуется почечной и сердечной недостаточностью, метаболическим ацидозом и рабдомиолизом [3, 5].

В качестве других возможных проявлений PRIS указываются также лихорадка, гиперлипидемия и увеличенная печень [4, 7]. Основными (кроме дозы) предрасполагающими факторами PRIS являются: детский возраст, тяжелые фоновые заболевания ЦНС и респираторной системы, длительное использование катехоламинов и ГКС, недостаточное поступление углеводов и субклиническая митохондриальная недостаточность. Указанные

факторы плюс мужской пол считаются предикторами смерти при синдроме инфузии пропофола [6].

Выдвигаются несколько предположений о природе этого синдрома:

1. Повреждение пропофолом митохондриального аппарата клетки с блокадой β -окисления жирных кислот, их кумуляцией и оказанием ими токсического действия.

2. Нарушение тканевой оксигенизации. Пропофол увеличивает потребность печени в кислороде, и одновременно ингибирует глюконеогенез, особенно из аланина и лактата (лактат-ацидоз); оба этих процесса в итоге нарушают образование АТФ, негативно воздействуя на клетки сердечной мышцы и скелетной мускулатуры (рабдомиолиз).

3. Дефицит углеводов, что заставляет организм переключаться на метаболизм жиров в качестве источника энергии с накоплением жирных кислот.

4. Различного рода стрессы (как первичный фактор) — сепсис, панкреатит, астма, травма (в том числе операционная), тяжесть заболевания и осложнения, с ним связанные, повышают уровень эндогенных стероидов и катехоламинов (а также нарушают их связь с соответствующими рецепторами), которые и оказывают повреждающее действие на сердечную и скелетные мышцы. Пропофол в этой ситуации играет роль триггера [3, 5, 7].

Мы наблюдали PRIS, обусловленный prolonged инфузией пропофола и превышением его дозы.

Мальчик О. А., 10 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии 10.02.2016 г. в 16 часов после операционной пластики пищевода толстой кишкой.

С целью седации ребенку, находящемуся на ИВЛ, вводился 1% пропофол в виде инфузии: с 10.02 по 12.02.2016 г. из расчета 4,4 мг/кг/час, а 13.02 дважды из расчета 5,3 мг/кг/час и 6,8 мг/кг/час. На следующий день, 14.02., препарат был отменен, а седация в дальнейшем (до 17.02.2016 г.) осуществлялась диазепамом.

Симптоматика PRIS на фоне введения пропофола и после его отмены развивалась следующим образом. Уже на 2-ой день (11.02) инфузии пропофола отмечалось повышение температуры тела до 38,2 °C и снижение артериального давления (АД) до 90/50 мм.рт.ст., а на следующий день (12.02) диурез уменьшился до 400 мл/сут., появилась пастозность лица, цвет мочи приобрел зеленоватый оттенок.

Пик проявлений PRIS пришелся на 14.02–15.02, когда больной впал в кому, было отмечено нарастание отеков, увеличение размеров печени и селезенки, дальнейшее падение сердечной деятельности (АД 70/40 мм.рт.ст., брадиаритмия, снижение сократительной способности миокарда до 56 %, на ЭКГ — блокада правой ножки пучка Гиса). В анализе крови — характерные для PRIS изменения: pH 7,3, лактат 9,3, дефицит оснований 8,5, КФК 4006 МЕ/л, мочевины 13 ммоль/л, АлАТ 648 МЕ/л, АсАТ 1318 МЕ/л. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга выявила отек вещества мозга; ЭЭГ показала региональную эпилептиформную активность в височных областях с тенденцией к синхронизации, сопровождающуюся тоническим напряжением конечностей.

Необходимо отметить, что инфузии пропофола проходили на фоне трудно корригируемой тяжелой железодефицитной анемии (ЖДА): Hb 72 г/л, эритроциты $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, железо 4,8 ммоль/л.

Проводилось интенсивное лечение диуретиками (фуросемид, маннитол), кардиотониками и вазопрессорами (добутамин, норадреналин), применялись кардио- (карнитин), и гепатопротективная терапия (адemetионин),

инфузионная терапия с использованием больших количеств (500–1200 мл) 5–10–20 % глюкозы и парентеральное питание (в период инфузии пропофола с 10.02 по 13.02 — Каби-вен, содержащий растительные жиры), переливалась эритромаасса.

К 17.02 удалось полностью стабилизировать гемодинамику, ликвидировать отеки, вернуть сознание, хотя временами отмечалось психомоторное возбуждение. Наряду с этим продолжали нарастать печеночные ферменты (АлАТ 2800 МЕ/л, АсАТ 6012 МЕ/л) и КФК — 7977 МЕ/л, в связи с чем 17 и 18 февраля было проведено два сеанса плазмафереза, после чего полностью восстановилось сознание, исчезло психомоторное возбуждение, и стало возможным самостоятельное дыхание, а еще через 10 дней (к 29.02) нормализовались лабораторные показатели: АлАТ 52 МЕ/л, АсАТ 34 МЕ/л, КФК 50 МЕ/л, мочевины 3,5 ммоль/л.

При всей очевидности PRIS в приводимом случае — развитие на фоне превышения дозы и длительности введения пропофола, повышение температуры тела, рабдомиолиз, увеличение печени, сердечная и почечная недостаточность, лактат ацидоз — можно отметить некоторые особенности синдрома у данного больного, требующие уточнения и разъяснения.

Прежде всего, необходимо отметить тяжесть нейротоксического эффекта пропофола в виде глубокой комы (не описанной в доступной нам литературе), которую мы связываем именно с этим препаратом, т.к. больной находился на обычной вентиляции, сердечная и почечная недостаточность носили умеренный характер, а печеночная недостаточность была парциальной — гипопротеинемия (47,6–52,4 г/л при норме в данном возрасте 60–80 г/л). Так как пропофол интенсивно (97 %) связывается с белками плазмы крови, то введение препарата в условиях гипопротеинемии увеличивало его свободную фракцию и усиливало нейротоксичность.

Кроме того, тяжелая анемия, наблюдавшаяся у нашего больного, могла усилить гипоксию мозга, и тем самым утяжелить нейротоксичность пропофола.

Возникающее при PRIS увеличение печени R. Bray (1998) объясняет ее жировой инфильтрацией из-за высокого содержания липидов в лекарственной форме пропофола.

Эта точка зрения казалось бы тем более вероятна, учитывая тот факт, что наш пациент получал Кабивен — липидсодержащую смесь для парентерального питания — синдром жировой перегрузки.

Однако, нам кажется, возможно и другое толкование гепатомегалии в нашем случае: увеличение печени со значительным повышением трансаминаз мы объясняем тем, что как и все другие препараты, интенсивно метаболизирующиеся в печени (НПВС, антиконвульсанты), пропофол, подвергаясь биотрансформации более чем на 90% с образованием активного метаболита, способен оказывать прямой повреждающий, гепатотоксический эффект. Подтверждает эту точку зрения и то обстоятельство, что у нашего пациента применялись инфузионные растворы с высоким содержанием углеводов, ингибирующих жировой обмен в печени, при этом уровень триглицеридов в сыворотке на высоте PRIS составлял 1,73 ммоль/л (нормальное значение). К тому же в настоящее время используются эмульсии пропофола с более низким содержанием жира — 1 % (вместо прежних 2 % и 4 %).

В 1998 г. R. Bray, описав первые 18 случаев PRIS, выдвинул предположение, что мышечные повреждения следует считать критерием диагностики этого синдрома. Но неизбежным следствием рабдомиолиза является так называемая миолитическая почка и почечная недостаточность (ПН) — хорошо известные феномены и при приеме других лекарственных средств — статинов, наркотиков (кокаин, героин, метадон), преднизолона [8].

Кроме того, в нашем случае в условиях тяжелой, трудно корригируемой ЖДА происходило неадекватное усвоение кислорода скелетными мышцами, что способствовало (как и последующее применение диазепама) поддержанию рабдомиолиза [9].

Поэтому при изучении и описании случаев PRIS нужно конкретно указывать причину ПН, что должно побудить врачей интенсивной терапии к необходимым действиям.

Необходимо отметить отсутствие липемии среди начальных признаков PRIS (триглицериды на высоте синдрома — 1,73 ммоль/л), несмотря на то, что наряду с 1 % жировой эмульсией пропофола больному вводилась липидсодержащая смесь Кабивен.

Возможное объяснение этому феномену видится в том, что с 1-ого дня пребывания в РАО в состав инфузионных растворов входили большие количества (500–1200 мл) 5, 10 и 20 % глюкозы, а, как известно, «жиры сгорают в пламени углеводов» [10].

Интересно, что и другие авторы [3, 5] также не упоминают липемию среди основных признаков PRIS, что предполагает «вину» самого пропофола (а не жирового компонента этого препарата) в формировании PRIS. Тем самым, синдром инфузии пропофола можно отнести к НР типа А, возникающих при передозировке препарата, а не за счет его липотоксичности.

Приводя данные о 13 случаях PRIS, B. Vassile только у 3-х из них указывает на липемическую сыворотку.

По-видимому, именно в таких случаях можно предполагать врожденные нарушения β -окисления жирных кислот в митохондриях с их кумуляцией и склонностью к эндогенной липемии, которая усиливается после введения жировой эмульсии пропофола. А липемия сама по себе может нарушать потребление O_2 митохондриями, способствуя развитию синдрома, т.е. введение пропофола выявляет ту самую латентную митохондриальную недостаточность, которая относится R. Bray к главным факторам риска PRIS.

При обсуждении вопроса о целесообразности применения карнитина при PRIS в качестве кардиопротектора, следует учитывать, что с одной стороны, его эндогенный пул у нашего больного мог быть обеднен вследствие недостаточности основных продуцентов карнитина (печень, мозг, почки) и дефицита железа — обязательного участника синтеза карнитина. Кроме того, эндогенный карнитин лишь на 25 % удовлетворяет потребность организма в нем и поэтому необходимо его экзогенное поступление [10].

Вместе с тем, во-первых, именно скомпрометированная почка (ОПН у нашего пациента) позволяет не только сохранить продуцированный в организме карнитин, но и кумулировать его, т.к. карнитин целиком выводится ренальным путем: 75 % в виде свободного соединения и 25 % в виде метаболитов.

Во-вторых (и это главное), в условиях инфузии пропофола, хотя и происходит частичное превращение свободных жирных кислот в длинноцепочечный ацил-СоА и последую-

щее его соединение с карнитином с образованием ацил-карнитина, дальнейший его метаболизм блокируется пропофолом. Результирующее накопление не утилизируемых свободных жирных кислот и ацил-карнитинных комплексов оказывает токсический эффект на сердечную и скелетные мышцы [12–14].

Усилить кардиотоксичность могла и тяжелая операционная травма (пересадка пищевода, требовавшая вмешательства на брюшной и грудной полостях) в результате стрессовой кардиомиопатии, в основе которой лежит симпатикотония с вторичной (эндогенной) катехоламиновой токсичностью [5].

Таким образом, приведенные данные не подтверждают необходимость применения карнитина в период инфузии пропофола и развития PRIS.

По ведению больных с PRIS, среди мер, рекомендуемых для лечения, упоминаются гемодиализ и кардиоваскулярная поддержка [15].

Мы считаем, что этот список необходимо дополнить: в силу возможного гепатотоксического действия пропофола — адеметионин; в случае выявления липемии — введение растворов глюкозы из расчета 6–8 мг/кг, поскольку именно это количество углеводов, по мнению Kam PCA и Cardone D способно ингибировать метаболизм жиров в печени [15]. Необходимо также в этом случае воздержаться от использования для парентерального питания липидсодержащих растворов.

У больных с факторами риска, изложенными в начале статьи, скорость инфузии пропофола не должна превышать 4 мг/кг/час при ее продолжительности не более 48 часов.

Необходимо также в процессе седации пропофолом контролировать уровень триглицеридов, КФК и уровня белка, поскольку даже без превышения дозы в случае гипопропротеинемии концентрация свободной фракции пропофола может достичь токсического уровня.

Заключение: с учетом описываемого случая, а также данных других авторов можно предположить существования двух форм синдрома инфузии пропофола [3, 5].

1. Липемическая форма — с исходным (врожденным) нарушением β -окисления липидов в митохондриях (митохондриальная недостаточность), когда любая доза жировой

эмульсии пропофола, играя пусковую роль, может вызвать PRIS.

2. Форма без исходной и последующей липемии, когда развитие PRIS обусловлено передозировкой пропофола-дозозависимый вариант (нежелательные реакции типа А)

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению пропофола. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.09.2016). Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
2. Михайлов ИБ. Основы фармакотерапии детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: Сова; 2005. С. 731–3.
3. Mike LA. Propofol-related infusion syndrome. Practical gastroenterology Jan 2010; 16–24.
4. Bray R. Propofol infusion syndrome in children. Paediatric Anaesthesia 1998; 8: 491–9.
5. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med. 2003; 29: 1417–25.
6. Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Асецкая ИЛ, Затолочина КЭ. Выявление и оценка случаев злокачественной гипертермии в условиях анестезиологического пособия: анализ базы данных спонтанных сообщений. Безопасность и риск фармакотерапии 2015; 3: 5–12.
7. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. Crit Care Med. 2008; 36 (8): 2281–7.
8. Постников СС, Костылева МН, Грацианская НА. Лекарственные болезни почек. Детская больница 2015; 61 (3): 45–50.
9. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale GD, Pulsford AH. The propofol infusion syndrome: the facts their interpretation and implications for patient care. European Journal of anaesthesiology 2006; 23: 990–8.
10. Рачев К, Тодоров Й, Статева Ст. Обмен веществ в детском возрасте. София: Академическая пресса 1962. С. 113–39.
11. Брин ИЛ, Неудахин ЕВ, Дунайкин МЛ. Карнитин в педиатрии. Исследования и клиническая практика. М.: Медпрактика-М; 2015.
12. Копелевич ВН. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению. Укр. биохим. журн. 2005; 4: 77–8.
13. Спасов АА, Иежица ИН. Стерефармакологические особенности карнитина. Российский физиологический журнал 2005; 91 (12): 1469–80.
14. Гармаева ВВ. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 5: 21–6.
15. Kam PCA and Cardone D. Propofol infusion syndrome. Review article. Anaesthesia 2007; 62: 690–701.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

Костылева Мария Николаевна. Заведующая учебной частью кафедры клинической фармакологии, ассистент, канд. мед. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница». Российская Федерация, 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117.

Брюсов Глеб Павлович. Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Постников Сергей Сергеевич, rsmu@rsmu.ru

«PROPOFOL INFUSION SYNDROME» — CASE IN A CHILD OF 10 YEARS

S. S. Postnikov¹, M. N. Kostyleva¹, G. P. Bryusov²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital», Moscow, Russia

Summary: A case description of a serious adverse reaction «propofol infusion syndrome» (PRIS), the existence of which has not been previously described in the literature — neurotoxic effect of deep coma is present. The reaction occurred in a child aged 10 years on the background of prolonged infusion of propofol and excess dose. The data of the literature regarding the etiology and pathogenesis of this syndrome, as well as possible factors responsible for features of the course in the present clinical case are presented.

Key words: adverse reaction; propofol; neurotoxicity; coma; child.

For citation: Postnikov SS, Kostyleva MN, Bryusov GP. «Propofol infusion syndrome» — case in a child of 10 years. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 5–10.

REFERENCES

1. Propofol Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Sep 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
2. Mikhailov IB. Basics of pharmacotherapy for children and adults. Guidelines for medical doctors. Moscow: Sovnakh; 2005 (in Russian).
3. Mike LA. Propofol-related infusion syndrome. *Practical gastroenterology* Jan 2010; 16–24.
4. Bray R. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia* 1998; 8: 491–9.
5. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1417–25.
6. Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Asetskaia IL, Zatolochina KE. Identification and assessment of cases of malignant hyperthermia triggering under anaesthetic management: analysis of spontaneous reporting database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2015; 3: 5–12 (in Russian).
7. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med.* 2008; 36 (8): 2281–7.
8. Postnikov SS, Kostyleva MN, Gratsianskaya NA. Medical renal disease. *Children's hospital* 2015; 61 (3): 45–50 (in Russian).
9. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale GD, Pulsford AH. The propofol infusion syndrome: the facts their interpretation and implications for patient care. *European Journal of anaesthesiology* 2006; 23: 990–8.
10. Rachev L, Todorov Th, Stateva St. *Metabolism in childhood.* Sofia; 1962.
11. Breen IL, Neudakhin EV, Dunakin ML. Carnitine in pediatrics. Research and clinical practice. Moscow: Medpraktika-M; 2015 (in Russian).
12. Kopelevich VM. Vitamin-like compound L-carnitine and acetyl-L-carnitine: from biochemical studies to medicine. *Ukr. Biochem. Journal* 2005; 4: 77–8.
13. Spasov AA, Iezhica IN. Stereopharmacological features of carnitine. *Russian physiol. journal.* 2005; 91 (12): 1469–80 (in Russian).
14. Garmayeva MM Features of the biosynthesis, metabolism and functions of carnitine in the body of the fetus and newborn. *Russian bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2007; 5: 21–6 (in Russian).
15. Kam PCA, Cardone D. Propofol infusion syndrome. Review article. *Anaesthesia* 2007; 62: 690–701.

AUTHORS

Pirogov Russian National Reserch Medical University. Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation.

Postnikov SS. Professor of Department of Clinical Pharmacology of Russian State Medical University. DSc, Prof.

Kostyleva MN. Head of curriculum of the Department of Clinical Pharmacology of Russian State Medical University in the State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital». PhD.

State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital». Leninskij avenue, 117, Moscow 117997, Russian Federation

Bryusov GP. Head of Department of reanimation and intensive therapy.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ОШИБКАМИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. П. Переверзев, С. К. Зырянов, Ю. Ш. Гуцина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Статья поступила 08.09.2016. Принята к печати 16.09.2016

Резюме: Профилактика развития нежелательных реакций, вызванных ошибками при применении лекарственных препаратов, является актуальной задачей здравоохранения, так как позволяет уменьшить смертность, повысить безопасность пациентов и снизить финансовые затраты, связанные с коррекцией осложнений. В данной статье представлено описание двух современных методов (Global Trigger Tool и Failure Mode and Effect analysis), которые, по мнению авторов, могут быть эффективно использованы с целью выявления и анализа информации как о нежелательных явлениях, так и об ошибках применения лекарственных препаратов, на основании которой возможно разработать и предложить меры по снижению потенциальных рисков.

Ключевые слова: ошибки; лекарственные препараты; нежелательные явления.

Библиографическое описание: Переверзев АП, Зырянов СК, Гуцина ЮШ. Современные методы выявления нежелательных явлений, вызванных ошибками применения лекарственных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 11–16.

Ошибки применения лекарственных препаратов (medication errors, ОПЛП) — это любые непреднамеренные ошибки работника системы здравоохранения, пациента или потребителя при назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного препарата [1].

Частота развития нежелательных реакций (НР) и нежелательных явлений (НЯ) вследствие ОПЛП составляет приблизительно 19 % от общего количества осложнений фармакотерапии, при этом, как показывают исследования — около 30 % из них являются предотвратимыми [10].

Летальность от серьезных нежелательных реакций развившихся из-за ОПЛП, согласно данным Института Медицины (ИОМ) составляет 44 – 98 тысяч случаев в год, а экономический ущерб в 2000 году, оценивался приблизительно в 3,5 миллиарда долларов в стационаре и в 177,4 миллиарда долларов в амбулаторной практике [1 – 6].

Возможно выделить следующие причины развития ОПЛП:

1. **Ошибки интерпретации данных маркировки ЛС**, например, вследствие схожести торговых или международных непатентованных наименований, похожего дизай-

на упаковки или заводских ошибок, связанных с упаковыванием препарата, отличного от указанного на маркировке.

2. **Получение данных из недостоверных источников**, например, в неофициальных и любительских блогах или социальных сетях в интернете.

3. **Ошибки вследствие «человеческого фактора»**, как правило, связанные с переутомлением и рассеянным вниманием.

4. **Неисправности оборудования и медицинских изделий**, например, из-за неисправности инфузомата могут привести к передозировке и развитию тяжелой интоксикации.

5. **Отпуск и введение пациенту не того препарата**, например, по причине неразборчивого почерка врача на рецепте.

Психологический климат в учреждении также влияет на вероятность развития ОПЛП — риск их развития ниже в организациях и отделениях с открытой, коллегиальной атмосферой, где медицинский персонал максимально привержен заботе о безопасности пациентов [3, 7].

Ошибки могут возникать на всех этапах лечения, но наиболее часто отмечаются на этапе введения препарата и в трети случаев

связаны с дизайном упаковки или неправильной трактовкой маркировки [5, 8].

Для «работы над ошибками», т.е. выявления, анализа и профилактики развития ОПЛП, а также оценки тяжести и последствий возможных осложнений была предложена универсальная методика, так называемый метод глобальной оценки триггеров нежелательных явлений (Global Trigger Tool, GTT) [8]. В основе GTT лежит ретроспективный анализ случайной выборки историй болезни в процессе которого производится поиск триггеров – событий, условий или признаков, которые могут свидетельствовать о развитии нежелательных явлений/реакций или высоком риске их возникновения, например, назначение антидота, отклонение в лабораторных показателях пациента, внезапная отмена или замена препарата и т.д. Проводить анализ историй болезни с помощью метода GTT рекомендуется не реже одного раза в 2 недели, отбирая по 10 историй болезни пациентов со сроком госпитализации не менее суток, исключая из выборки пациентов психиатрического и реабилитационного профиля, для которых триггеры не предназначены.

При обнаружении «положительного» триггера нежелательного события анализируют соответствующий раздел ИБ, чтобы определить, действительно ли произошла НР, и найти документальное подтверждение вреда, причиненному здоровью пациента вследствие оказанной медицинской помощи. Например, при уровне МНО выше 6 эксперт должен искать данные о кровотечении или снижении гемоглобина с необходимостью гемотрансфузии в результате избыточной гипокоагуляции. Собранные данные представляют в виде частоты событий на 1000 пациенто-дней, на 100 случаев госпитализации и доли госпита-

лизаций по причине НР. Анализируют также распределение причиненного вреда по категориям тяжести, серьезности и предотвратимости событий [9].

Тяжесть вреда здоровью пациента рекомендуется оценивать по классификации Национального координационного совета по профилактике и отчетности о медицинских ошибках США (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention — NCC MERP).

Также среди нежелательных явлений, развившихся вследствие ОПЛП, выделяют серьезные НЯ.

К серьезным относятся все НЯ, соответствующие следующим критериям: смерть, угроза для жизни, госпитализация пациента или ее продление, стойкая либо выраженная нетрудоспособность или инвалидность, врожденные аномалии или пороки развития. Эти нежелательные явления вызывают необходимость медицинского вмешательства. Предотвратимость НЯ может быть оценена субъективно по 4-уровневой шкале Ликерта:

1-й уровень: предотвратить определенно невозможно

2-й уровень: вероятность предотвращения небольшая (<50 %)

3-й уровень: вероятность предотвращения существенная (>50 %)

4-й уровень: предотвратить определенно можно.

В настоящее время выделяют 6 групп триггеров:

1-я группа триггеров: перинатальные (8 триггеров);

2-я группа триггеров: реанимация и интенсивная терапия (4 триггера);

3-я группа триггеров: неотложной помощи (2 триггера);

4-я группа триггеров: хирургическое вмешательство (11 триггеров);

5-я группа триггеров: медикаментозная терапия (12 триггеров);

6-я группа триггеров: уход и наблюдение за пациентом (14 триггеров).

Преимуществом данного метода является возможность выявления ОПЛП и их осложнений, о которых врач или медицинский персонал не информировали свое руководство.

Недостатком GTT можно назвать высокую трудо- и ресурсоемкость, особенно в отношении времени.

Таблица 1. Классификация категорий тяжести вреда здоровью NCC MERP

Категория	Характеристика тяжести вреда здоровью
E	Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения
F	Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или удлинения срока госпитализации
G	Стойкий вред здоровью
H	Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимации
I	Смерть пациента

Другим эффективным способом выявления нежелательных явлений вследствие ОПЛП является метод, который называется «анализ видов и последствий отказов» (Failure Mode and Effect analysis, FMEA), представляющий собой проспективный систематический процесс повышения безопасности, качества и эффективности тех или иных

процессов, протекающих в медицинском учреждении, путем изучения известных и потенциальных рисков группой специалистов различного профиля [10 – 12].

Использование данного метода основано на следующих принципах: привлечение команды экспертов из разных областей (от профессионального уровня, практического опы-

Таблица 2. Примеры триггеров серьезных нежелательных реакций (Сычев Д. А. и соавторы 2015)

Лекарственное средство или класс лекарственных средств, которые наиболее вероятно явились причиной развития нежелательной реакции	Потенциальная нежелательная реакция	Триггер	Источник информации о триггере
Любое ЛС	Лекарственная аллергия	Применение дифенгидрамина Сыпь	Лекарственные назначения Дневник пациента
Непрямые антикоагулянты	Кровотечения	Применение витамина К МНО >6	Лекарственные назначения Коагулограмма
Бензодиазепины	Чрезмерная седация, другие симптомы передозировки бензодиазепинов	Назначение флумазенила	Лекарственные назначения
Любое ЛС	Тошнота, рвота	Применение противорвотных средств: дроперидол, ондасетрон, метоклопрамид и др.	Лекарственные назначения
Антибактериальные средства	Антибиотик-ассоциированная диарея	Применение антидиарейных средств: лоперамид и др.	Лекарственные назначения
	Инфекция вызванная <i>Clostridium difficile</i> (псевдо-мембранозный энтероколит)	Положительный анализ кала на <i>Clostridium difficile</i>	Лекарственные назначения
Препараты калия, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антагонисты альдостерона или различные нефротоксические ЛС	Гиперкалиемия	Применение полистеролсульфоната натрия или кальция	Лекарственные назначения
Инсулин, другие гипогликемические средства	Гипогликемия	Уровень глюкозы менее 50 мг/дл	Биохимический анализ крови
Нефротоксичные лекарственные средства (аминогликозиды, ингибиторы АПФ, ацикловир, амфотерицин В, карбоплатин, цисплатин, циклоспорин, фоскарнет, ифосфамид, метформин, НПВС)	Почечная недостаточность	Рост креатинина в крови (в 2 раза относительно исходного)	Биохимический анализ крови
Дигоксин	Гликозидная интоксикация	Направление пациента на диализ Уровень дигоксина в плазме более 2 нг/мл	Нелекарственные назначения Терапевтический лекарственный мониторинг
Лидокаин	Интоксикация лидокаином	Уровень лидокаина в плазме более 5 мкг/мл	Терапевтический лекарственный мониторинг

та и согласованности действий которых напрямую зависит качество проведенного анализа), иерархичность, многократность проведения анализа, документальное оформление всех данных и результатов проведенного анализа и применительно к здравоохранению включает в себя следующие стадии:

1. Определение системы, которую предстоит исследовать и ее составных частей;
2. Построение блок-диаграммы взаимоотношений составных частей системы;
3. Определение и составление перечня потенциальных проблем и анализ их влияния на функционирование как системы в целом, так и отдельно ее элементов;
4. Оценка влияния потенциальных проблем с точки зрения наиболее тяжелых негативных последствий для всей системы, присвоение им соответствующей категории и ранжирование рисков: категория I — катастрофическое последствие: риск летального исхода/угрозы жизни/врожденной аномалии/прерывания беременности; категория II — критичное последствие: риск сокращения срока жизни/инвалидизации/стойкой утраты трудоспособности/необратимая утрата фертильности; категория III — пограничное последствие: необходимость вмешательства медицинского персонала/ медикаментозной терапии; категория IV — незначительное последствие: несерьезные осложнения, не требующие обращения за медицинской помощью;
5. Определение способов выявления (диагностики) потенциальных проблем и способов их коррекции;
6. Определение способов предотвращения, минимизации и контроля рисков;
7. Определение влияния предложенных способов коррекции, профилактики и контроля рисков на функционирование других элементов системы;
8. Синтез и суммация полученных в результате анализа данных, выделение рисков, которые не могут быть скорректированы в рамках исследуемой системы, предложение по их контролю, подведение итогов и подготовка отчета.

В отличие от GTT FMEA позволяет предсказывать потенциальные ОПЛП и их осложнения, однако является еще более затратным с точки зрения трудовых и временных ресурсов методом.

Следовательно, для наиболее эффективно-го снижения риска ОПЛП и ассоциированных

с ними нежелательных явлений необходимо совокупное использование представленных выше методов, что позволит выявить существующие и предсказать потенциальные проблемы, связанные с безопасностью лекарственной терапии, определить их причины и разработать меры по их устранению или минимизации.

Общими рекомендациями по уменьшению вероятности развития осложнений являются: создание оптимального психологического климата среди медицинского персонала, ведение электронного документооборота, использование цветовой и иной маркировки, особенно высокоактивных, обладающих узкой широтой терапевтического действия, наркотических и иных ЛС, подлежащих особому учету.

ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Births and deaths: preliminary data for 1998. National Vital Statistics Reports; 1999; 47 (25): 6.
2. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991; 324 (6): 370–6.
3. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors and the Board on Health Care Services. Aspden P, Wolcott JA, Bootman JL, Cronenwett LR, editors. Preventing Medication Errors. Quality Chasm Series; 2007.
4. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash.)* 2001; 41 (2): 192–9.
5. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991; 324 (6): 377–84.
6. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 1998; 351 (9103): 643–4.
7. Latif A, Rawat N, Pustavoitau A, Pronovost PJ, Pham JC. National study on the distribution, causes, and consequences of voluntarily reported medication errors between the ICU and non-ICU settings. *Crit Care Med*. 2013; 41 (2): 389–98.
8. Назаренко ГИ, Клейменова ЕБ, Отделенов ВА, Пающик СА, Яшина ЛП, Сычев ДА. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре. *Клиническая фармакология и терапия* 2015; 24 (4): 55–62.
9. Романов БК, Торопова ИА, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–31.
10. Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС [Интернет]. 2016 [дата обращения

- 01.03.2016]. Доступно на: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149303/err_30122015_185.
11. Hofmann DA, Mark B. An investigation of the relationship between safety climate and medication errors as well as other nurse and patient outcomes. *Personnel Psychol.* 2006; 59 (4): 847–69.
12. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, Burdick E, Seger DL, Vander Vliet M, Bates DW. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc.* 1998; 5 (3): 305–14.

ОБ АВТОРАХ

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

Переверзев Антон Павлович. Доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института, канд. мед. наук.

Зырянов Сергей Кенсаринович. Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института, д-р мед. наук, профессор.

Гущина Юлия Шамилевна. Доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Гущина Юлия Шамилевна
gushchina yush@pfur.ru

MODERN METHODS OF IDENTIFICATION OF ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH MEDICATION ERRORS

A. P. Pereverzev, S. K. Zyryanov, Y. Sh. Guschina

*Department of general and clinical pharmacology of medical institute
of People's friendship university of Russia, Moscow, Russia*

Summary: Prevention of adverse events caused by medication errors is an important challenge of modern healthcare as it offers the possibility to reduce mortality, improve patient safety and reduce costs arose from correction of complications. Two modern methods (Global Trigger Tool and Failure Mode and Effect analysis) of detection and analysis of information about adverse events and medication errors are presented in the article, and according authors opinion can provide the opportunity to develop and suggest measures for reduction of potential risks.

Key words: adverse events; errors; medications.

For citation: Pereverzev AP, Zyryanov SK, Guschina YSh. Modern methods of identification of adverse events associated with medication errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 11–16.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Births and deaths: preliminary data for 1998. *National Vital Statistics Reports.* 1999; 47 (25): 6.
- Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 1991; 324 (6): 370–6.
- Committee on Identifying and Preventing Medication Errors and the Board on Health Care Services. Aspden P, Wolcott JA, Bootman JL, Cronenwett LR, editors. *Preventing Medication Errors.* Quality Chasm Series; 2007.
- Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash.)* 2001; 41 (2): 192–9.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991; 324 (6): 377–84.
- Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 1998; 351(9103): 643–4.
- Latif A, Rawat N, Pustavoitau A, Pronovost PJ, Pham JC. National study on the distribution, causes, and consequences of voluntarily reported medication errors between the ICU and non-ICU settings. *Crit Care Med.* 2013; 41 (2): 389–98.
- Nazarenko GI, Kleymenova EB, Otdelenov VA, Pausic SA, Yashina LP, Sychev DA. The use of the

- triggers of adverse events to identify adverse reactions with the use of medicines in the hospital. Clinical pharmacology and therapy 2015; 24 (4): 55–62 (in Russian).
9. Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety & Risk of Pharmacotherapy 2015; 2: 28–31 (in Russian).
10. Good Pharmacovigilance Practice [Internet]. 2016 [cited 01 Mar 2016]. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149303/err_30122015_185 (in Russian).
11. Hofmann DA, Mark B. An investigation of the relationship between safety climate and medication errors as well as other nurse and patient outcomes. Personnel Psychol. 2006; 59 (4): 847–69.
12. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, Burdick E, Seger DL, Vander Vliet M, Bates DW. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. J Am Med Inform Assoc. 1998; 5 (3): 305–14.

AUTHORS

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

Pereverzev AP. Associate Professor of the General and clinical pharmacology Department of the Medical Institute, PhD.

Zyryanov SK. Head of the General and clinical pharmacology Department of the Medical Institute, DSc (Med), Prof.

Guschina YuSh. Associate Professor of the General and clinical pharmacology Department of the Medical Institute, PhD (Pharm).

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ: ЭВОЛЮЦИЯ ОТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗА/РИСК

О. С. Аляутдина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 15.08.2016. Принята к печати 16.09.2016

Резюме: в настоящее время более 100 миллионов женщин в мире используют комбинированные оральные контрацептивы. За полувековую историю этой группы лекарственных препаратов отношение риск/польза в значительной степени изменилось в сторону безопасности. Рассматриваются факторы, повышающие безопасность этой группы препаратов, а также основные факторы риска.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы; эстрогены; гестагены; отношение польза/риск.

Библиографическое описание: Аляутдина ОС. Гормональные комбинированные контрацептивы: эволюция отношения польза/риск. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 17–21.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) были созданы и стали доступны более 50 лет назад. В настоящее время примерно 100 миллионов женщин в мире принимают КОК, в Европе и США около 80 % женщин фертильного возраста когда-либо принимали эти лекарственные препараты [1]. За эти годы отношение к применению КОК менялось несколько раз коренным образом: благодушно вначале, длительное время — настороженно-негативное и, наконец, рациональное сегодня. Причиной таких метаморфоз является фармакологическая эволюция КОК, понимание деталей механизмов действия, понимание рисков применения КОК и, как следствие, позитивное изменение отношения польза/риск при использовании КОК [2].

Оральные контрацептивы начинают свою историю с начала 60-х годов прошлого столетия. Их появление было немедленно оценено обществом. Действительно, впервые в истории женщина получила возможность контролировать свою фертильность самостоятельно. Журнал «The Economist» в то время представил КОК «как одно из чудес света современного мира» и «инновацией, которую историки через тысячу лет глядя назад, скажут: «это было сделано в XX веке» [3]. Вместе с тем, в создании комбинированных контрацептивов есть элемент курьеза и удачи. Во время первых клинических испытаний в Пуэрто-Рико в 1956 году пациенткам в качестве исследуе-

мых лекарственных веществ назначались прогестины, которые в качестве примеси содержали местранол, синтетический эстроген. Затем препарат был очищен от примесей и содержание эстрогенов значительно понижилось. Его назначение привело к возникновению кровотечений. В связи с этим эстрогены решено было оставить в контрацептивах, начав таким образом эру КОК, сочетающих эстрогены и гестагены [4, 5].

Оптимизация состава КОК. В качестве эстрогенного компонента наиболее активный естественный эстроген — эстрадиол — не используется из-за низкой эффективности при оральном применении вследствие быстрого метаболизма в печени. Кроме того, эстрадиол в комбинации с традиционными гестагенами способен вызвать кровотечение. Производное эстрадиола — этинилэстрадиол имеет целый ряд преимуществ: более высокую активность при приеме внутрь; незначительное взаимодействие с глобулином, связывающим половые гормоны; устойчивость в отношении 17-бета-гидролазы, фермента, метаболизирующего эстрогены; большее сродство к эстрогеновым рецепторам. Однако, в настоящее время применение микронизированных лекарственных форм эстерифицированного эстрадиола валерата с новыми прогестинами (номегестрол) позволило создать эффективный КОК [5].

Низкая биодоступность прогестерона изначально не позволила использовать его в составе КОК. Вначале синтез оптимальных для КОК гестагенов шел по пути модификации тестостерона, сформировав группу гестагенов, обозначаемую как производные 19-нор-тестостерона: норэтиндрон, левоноргестрел, диеногест, линестренол. Новые гестагены, такие как дезогестрел, гестоден структурно сходны с прогестероном, однако, обладают значительно более высоким сродством к прогестероновым рецепторам по сравнению с предыдущим поколением. Они обладают минимальным андрогенным, эстрогенным и глюкокортикоидным действием [6].

В настоящее время синтетические гестагены получают также путем модификации спиронолактона, что позволяет придать новые свойства синтетическим гестагенам. Так, дроспиренон наряду с гестагенным обладает мочегонным действием, а ципротерон проявляет антиандрогенную активность, что предполагает его использование у женщин с акне [7].

Оптимизация схемы приема КОК. Используемая в течение многих лет схема приема КОК также модифицируется. Традиционно схема приема КОК была монофазной, т.е. предусматривала прием в течение 21 дня таблеток с фиксированным содержанием эстрогенов и гестагенов и 7-дневным интервалом без приема препарата. С целью имитации естественного менструального цикла были разработаны 3-фазные КОК, которые, как полагали авторы, позволили бы снизить андрогенное действие за счет создания препаратов с преобладанием эстрогенной активности. Однако, на практике 3-фазные КОК не имели видимых преимуществ перед монофазными, более того, различное содержание активных веществ приводит к возникновению сложностей с продолжением приема в случае утери части таблеток [8].

В последние годы меняется режим применения монофазных КОК с 21/7 (21 день приема КОК и 7 дней перерыв) на 24/4, при котором эффективность повышается, а риск незапланированной беременности снижается. В сочетании с уменьшением дозы активных веществ этот режим увеличивает угнетение яичников со снижением фолликулярного роста. Более того, эта схема позволяет уменьшить менструальную кровопотерю и снизить выраженность ПМС-подобных реакций, таких как головная боль и breast tenderness.

Развитием оптимизации прима КОК явилось создание противозачаточных средств с prolonged режимом приема (прием в течение 26 дней). В настоящее время известен квадрафазный (4-фазный) препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест.

Для женщин с акне и гирсутизмом КОК могут быть весьма полезны. При акне более эффективны КОК, содержащие ципротерона ацетат и этинилэстрадиол. При гирсутизме могут быть эффективны КОК с гестагенами, обладающими антиандрогенными свойствами, включая ципротерона ацетат и дроспиренон [9–11].

Влияние КОК на здоровье женщины. Анализ показывает, что при сравнении групп женщин принимающих и не принимающих КОК, в первой группе общая смертность, а также смертность от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем во второй.

Значительное внимание уделяется проблеме взаимосвязи КОК и онкологических заболеваний. Согласно результатам анализа данных, полученных от врачей общей практики в Великобритании, риск онкологических заболеваний на фоне приема КОК снижается на 12 %. Имеются многочисленные исследования, указывающие на снижение заболеваемости раком яичников при приеме КОК, в том числе современных, для которых характерно пониженное содержание гормонов. Полученные путем мета-анализа данные свидетельствуют о выраженном протективном действии КОК в отношении рака эндометрия и колоректального рака [10].

Обильные менструальные кровотечения возникают по различным данным у 4–52 % женщин, при этом 5 % женщин обращаются по этому поводу к специалисту. Современные КОК с низким содержанием гормонов эквивалентны предыдущему поколению КОК с их высоким содержанием и почти в 90 % случаев снижают выраженность менструальных кровотечений [7].

Риск развития рака молочной железы. Влияние КОК на частоту возникновения рака молочной железы остается противоречивым. K. Van и C. Godellas (2014) указывают на увеличение на 24 % риска развития рака молочной железы на фоне приема КОК [8]. Вместе с тем, эпидемиологические исследования не подтверждают этот риск и отмечают, что не только сам факт приема, но и продолжитель-

ность приема КОК также не влияет на развитие рака [9, 10]. Более того, отмечается, что на фоне приема КОК рак молочных желез диагностируется раньше [11]. В большом проспективном исследовании, включавшем более 100000 женщин, было показано, что лишь один препарат достоверно повышал риск — 3-фазный препарат этинилэстрадиола и левоноргестрела. Однако другие препараты левоноргестрела, включая 3-фазные, не обладали таким действием [12].

Тромбоэмболические осложнения (ТЭС), возникающие на фоне приема КОК известны практически с начала их использования. Причиной развития ТЭС является эстрогенный компонент КОК. Частота развития этих осложнений зависит от дозы эстрогенов. Наибольший риск вызывает применение КОК, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола. Вместе с тем имеются данные, что гестагенный компонент также может определять развитие ТЭС. Новые гестагены — дезогестрел, гестоден, ципротерон и дроспиренон повышают риск ТЭС. Этот эффект в большей степени обусловлен изменением эстрогенного/гестагенного баланса, чем собственными свойствами гестагенов [12, 13].

Риск ТЭС у женщин, не принимающих КОК, составляет 20 случаев на 100000 женщин в год. Современные исследования показывают, что при приеме КОК риск ТЭС возрастает в 3 раза (Табл. 1). До назначения КОК женщина должна быть предупреждена о возможном риске возникновения ТЭС и о симптомах этого осложнения. К факторам, увеличивающим риск ТЭС относятся возраст, курение, повышенный индекс массы тела, недостаточная физическая активность, иммобилизация, отягощенный в отношении ТЭС анамнез и тромбофилические мутации (Табл. 2). Эти факторы должны приниматься в расчет при анализе отношения польза/риск до назначения КОК. При наличии значительного риска ТЭС использование КОК неприемлемо. Применение содержащих только гестагены контрацептивов является альтернативным вариантом [14].

Инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Применение КОК ассоциируется с увеличением риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Применение КОК увеличивает частоту этих осложнений в 1,7 раза (по сравнению с не принимающими КОК женщинами).

При этом абсолютный риск невелик, и составляет в зависимости от возраста 2–20 случаев на миллион женщин [15, 16]. Значимыми факторами риска при этом являются поражения артериальных сосудов в анамнезе, повышенный индекс массы тела, курение для женщин старше 35 лет, мигрень сопровождаемая аурой, диабет и неконтролируемая гипертензия.

В указанных случаях следует избегать назначения КОК [17–21].

Таким образом, модернизация состава КОК и разработка системы критериев применения и рекомендаций в последние годы по-

Таблица 1. Риск возникновения ТЭС

Популяция	Количество случаев ТЭС на 100000 женщин в год
Небеременные женщины, не принимающие КОК	20
Женщины, принимающие КОК	70–100
Беременные женщины	290

Таблица 2. Влияние КОК на частоту развития тромбофилических осложнений при генетической патологии факторов свертывания крови

Популяция	Относительный риск (количество случаев ТЭС на 100000 женщин)
Общая популяция	1 (4–5)
Беременные женщины	20 (48–60)
Высокие дозы КОК (более 50 мкг)	6–10 (24–50)
Низкие дозы КОК (менее 50 мкг)	3–4 (12–20)
Носители гетерозиготной мутации фактора V Лейден	6–8 (24–40)
Носители гомозиготной мутации Фактор V Лейден	80 (320–400)
Носители гетерозиготной мутации фактора V Лейден + КОК	30 (120–150)
Носители гетерозиготной мутации протромбин G20210A	3–4 (12–20)
Носители гетерозиготной мутации протромбин G20210A + КОК	7 (28–35)
Дефицит протеина С или S	6–8 (24–40)
Дефицит протеина С или S + КОК	6–8 (24–40)

зволила в значительной степени оптимизировать отношение польза/риск КОК [22].

Предварительное консультирование врача должно включать оценку фактических данных о безопасности и эффективности КОК, преимуществах и недостатках этого метода контрацепции. Это позволяет женщине сделать оптимальный выбор контрацепции, основанный на собственных предпочтениях с учетом медицинской приемлемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. United Nations. World contraceptive use. [Интернет]. 2007 [дата обращения 30.07.2016]. Доступно на: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2007/contraceptive2007.htm>.
2. Guttmacher Institute. Contraception in the United States [Интернет]. 2013 [дата обращения 30.07.2016]. Доступно на: http://www.guttmacher.org/pubs/fb_contr_use.html.
3. Oral contraceptives. The Economist [Интернет]. 1999. [дата обращения 30.07.2016]. Доступно на: <http://www.economist.com/node/347484>.
4. Speroff L; Darney P. The history of contraception. Под ред. Speroff L and Darney P. В кн.: A clinical guide for contraception. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. С. 19–35.
5. Brinhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. Ther. Adv. in Drug Safety 2014; 5: 201–13.
6. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas 2008; 61: 151–7.
7. Stewart M, Black K. Choosing a combined oral contraceptive pill Aust Prescr. 2015; 38: 6–11.
8. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014; 23: 409–22.
9. Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. Contraception. 1999; 59 (1 Suppl): 25–8.
10. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002; 346: 2025–32.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996; 347: 1713–27.
12. Ciszewski T, Jopacka-Szatan K, et al. Breast cancer risk factors. Prz Menopauzalny 2015; 14: 196–202.
13. Mansour D, Verhoeven C, Sommer, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16: 430–43.
14. Trussell J. Contraception failure in the United States. Contraception 2011; 83: 397–407.
15. Ahrendt H, Mahalova D. Bleeding pattern and cycle control with estradiol-based oral contraceptives. Contraception 2009; 80(4): 36–44.
16. Batucan H, Muderris I. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or ciproteron acetate in treatment of hirsutism. Gynecol. Endocrinol. 2007; 22(3): 38–44.
17. Bosetti C, Bravi F, Negri E. and La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2009; 15: 489–98.
18. Risk of venous thromboembolism in users of non-oral contraceptives. Statement from the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Интернет]. 2012 [дата обращения 01.08.2016]. Доступно на: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUstatementVTEandCHC.pdf>.
19. The FSRH statement in response to the Combined Pill Communication from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2014.
20. Grimes D, Stuart G, Levi E. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? Obstet Gynecol. 2011; 120: 889–95.
21. Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Романов БК и соавт. Информация о решениях зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 2: 40–3.
22. Gillum LA, Maminipudi S. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis. JAMA 2000; 284: 72–8.

ОБ АВТОРЕ

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

Аляутдина Ольга Сергеевна. Доцент кафедры акушерства и гинекологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Аляутдина Ольга Сергеевна
Alyautdin@expmed.ru

COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES: EVOLUTION OF THE RELATIONSHIP BENEFIT/RISK

O. S. Alyautdina

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

Summary: Currently, more than 100 million women worldwide use combined oral contraceptives. Risk/benefit ratio of this group of drugs over the half-century history is largely changed in the direction of safety. The factors that increase the safety of this group of drugs, as well as the main risk factors are discussed.

Key words: combined oral contraceptives; estrogens; progestins; benefit/risk ratio.

For citation: Alyautdina OS. Combined Oral Contraceptives: evolution of the relationship benefit/risk. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 17–21.

REFERENCES

1. United Nations . World contraceptive use. [Internet]. 2007 [cited 30.07.2016]. Available at: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2007/contraceptive2007.htm>.
2. Guttmacher Institute. Contraception in the United States [Internet]. 2013 [cited 30 Jul 2016]. Available at: http://www.guttmacher.org/pubs/fb_contr_use.html.
3. Oral contraceptives. The Economist [Internet]. 1999. [cited 30 Jul 2016]. Available at: <http://www.economist.com/node/347484>.
4. Speroff L; Darney P. The history of contraception. In: Speroff L. and Darney P, editors. In: A clinical guide for contraception. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 19–35.
5. Brinhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther. Adv. in Drug Safety* 2014; 5: 201–13.
6. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 151–7.
7. Stewart M, Black K. Choosing a combined oral contraceptive pill *Aust Prescr.* 2015; 38: 6–11.
8. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23: 409–22.
9. Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception.* 1999; 59 (1 Suppl): 25–28.
10. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2025–32.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer *Lancet.* Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996; 347: 1713–27.
12. Ciszewski T, Jopacka-Szatan K, et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* 2015; 14: 196–202.
13. Mansour D, Verhoeven C, Sommer, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 430–43.
14. Trussell J. Contraception failure in the United States. *Contraception* 2011; 83: 397–407.
15. Ahrendt H, Mahalova D. Bleeding pattern and cycle control with estradiol-based oral contraceptives. *Contraception* 2009; 804: 36–44.
16. Batucan H, Muderris I. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or ciproteron acetate in treatment of hirsutism. *Ginecol. Endocrinol.* 2007; 223: 38–44.
17. Bosetti C, Bravi F, Negri E. and La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 489–98.
18. Risk of venous thromboembolism in users of non-oral contraceptives. Statement from the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. 2012 [cited 01 Aug 2016]. Available at: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUstatementVTE-andCHC.pdf>.
19. The FSRH statement in response to the Combined Pill Communication from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2014.
20. Grimes D, Stuart G, Levi E. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol.* 2011; 120: 889–95.
21. Bukatina TM, Pasternak EYu, Romanov BK, and al. Information on the decisions of foreign regulatory authorities. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; 2: 40–3 (in Russian).
22. Gillum LA, Maminipudi S. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72–8.

AUTHOR

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Alyautdina OS. Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department. PhD, MD.

КЕТОАЦИДОЗ КАК НЕПРЕДВИДЕННАЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ИНГИБИТОРОВ SGLT₂

Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
К. Э. Затолочина, Р. Н. Аляутдин, В. П. Добрынин, Б. К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 25.09.2016. Принята к печати 16.10.2016

Резюме: Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 SGLT₂ — новый класс гипогликемических препаратов. В статье представлены сведения сообщений FDA (2013–2015 гг.) и АИС (май 2016 г. – февраль 2016 г.) о риске развития новой нежелательной реакции — кетоацидоза. Кратко излагаются предположительные патофизиологические механизмы, связанные с этим классом лекарственных средств, которые могли бы привести к развитию кетоацидоза.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT₂; кетоацидоз; сахарный диабет 2 типа; дапаглифлозин.

Библиографическое описание: Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Аляутдин РН, Добрынин ВП, Романов БК. Кетоацидоз как непредвиденная нежелательная реакция ингибиторов SGLT₂. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 22–25.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) включает в себя сочетанные эндокринные и метаболические расстройства и является серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Одним из важных условий эффективного лечения диабета является контроль уровня глюкозы крови, с целью снижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) ниже или около 7 %, что уменьшает риск микрососудистых осложнений сахарного диабета [1].

В настоящее время для гликемического контроля существует широкий диапазон лекарственных препаратов (ЛП). Тем не менее, лечение СД2 остается достаточно сложной задачей вследствие гетерогенности патогенеза, тяжести течения, а также ограничения адекватной терапии побочными реакциями, в том числе увеличением массы тела, гипогликемией, задержкой жидкости, желудочно-кишечными осложнениями [2].

В этой связи разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа с новыми механизмами действия актуальна и продолжается по настоящее время.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT₂) представляют собой новый класс препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. Вместе с тем они также назначаются и не по зарегистрированному показа-

нию — сахарный диабет 1 типа. Механизм их действия заключается в угнетении в проксимальных почечных канальцах реабсорбции глюкозы независимо от уровня инсулина и увеличении ее экскреции с мочой [3–5].

В настоящее время широкое применение нашли такие лекарственные средства данной группы как дапанглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин.

В 2012 г. в Европе был зарегистрирован первый препарат из ингибиторов SGLT₂ — дапаглифлозин. За 2013 — 2014 гг. в США в клиническую практику были внедрены дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин [5, 7].

В России с 2014 г. зарегистрированы и находятся в обращении ингибиторы SGLT₂ под торговыми наименованиями «Инвокана» (канаглифлозин), «Форсига» (дапаглифлозин), «Джардинс®» (эмпаглифлозин) [8], которые назначаются как дополнительное средство к диете и физическим упражнениям.

Эти ЛП могут использоваться как в монотерапии так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, включая метформин, сульфаниламочевину или инсулин. Помимо возможности перорального введения и снижения уровня глюкозы, ингибиторы SGLT₂ способствуют снижению уровня гликозилированного гемоглобина, снижению веса

и обладают умеренным гипотензивным эффектом. Ингибиторы SGLT₂ представляют собой перспективный альтернативный вариант лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, у которых эффективность пероральной гипогликемической терапии ограничивается риском гипогликемии, увеличением массы тела, или другими побочными эффектами. Наиболее часто их назначение может привести к полиурии и поллакиурии (включая увеличение объема выделяемой мочи и никтурию), а также инфекциям мочевыводящих путей [9].

Исследование безопасности применения ингибиторов SGLT₂ котранспортеров продолжают по настоящее время. С 2013 г. в регуляторный орган США (FDA) стали поступать сведения о риске развития кетоацидоза на фоне умеренной гликемии (200 мг/дл или 11,1 ммоль/л), что затрудняло его диагностику. За период 2013 – май 2015 гг. FDA было зарегистрировано 73 сообщения о возникновении ацидоза у больных сахарным диабетом 2 и 1 типа, заявленных как диабетический кетоацидоз (ДКА), кетоацидоз или кетоз. В большинстве случаев сообщалось о метаболическом ацидозе с высоким анионным разрывом, повышением уровня кетонов в крови и моче. В некоторых случаях триггерными факторами в развитии ДКА выступали: инфекции мочевыводящих путей, уросепсис, гиповолемия, алкогольное отравление и т.д. [10].

В базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с мая 2015 г. по февраль 2016 г. было зарегистрировано 8 спонтанных сообщений о развитии ацидоза при назначении ингибиторов SGLT₂. Все пациенты принимали дапаглифлозин. Данный лекарственный препарат назначался как больным сахарным диабетом 2 типа (4 сообщения), так и пациентам с сахарным диабетом 1 типа (4 сообщения). Пациентам с диагнозом сахарный диабет 1 типа лекарственное средство применялось по незарегистрированному показанию.

В разделе «Описание нежелательной реакции» были отмечены: ДКА, кетоацидоз, боль при мочеиспускании, пиелонефрит, эпидидимит, кома, алкогольное отравление. Дапаглифлозин назначался как в качестве монотерапии, так и в комбинации с инсулином, метформином, препаратами инсулина пролонгированного действия. В зависимости от тяжести нежелательной реакции следовала отмена дапаглифлозина или снижение его дозы.

В качестве примера развития диабетического кетоацидоза приводим следующее наблюдение.

Мужчина, 41 год, с диагнозом сахарный диабет 2 типа получал перорально Форсига (дапаглифлозин) с 29.08. 2015 г. в дозе 10 мг. Дополнительно пациенту были назначены: Галвус 50 мг/сут, Глюкофаж Лонг 750 мг/сут. С 27.08.2015 г.: Галвус 100 мг/сут, Глюкофаж Лонг 1500 мг/сут. Лечение сопровождалось сопутствующей терапией диабетической ретинопатии препаратом с торговым названием «Трайкор» 145 мг. До назначения дапаглифлозина у пациента диабетический кетоацидоз не отмечался. Больной соблюдал диету с пониженным содержанием углеводов. На 25.08.2015 г. были зарегистрированы следующие лабораторные показатели: глюкоза крови/плазмы — 18 ммоль/л. На фоне комбинированной терапии, Форсига (дапаглифлозин) 10 мг + Галвус 100 мг/сут + Глюкофаж Лонг 1500 мг/сут, уровень глюкозы крови/плазмы снизился до 7 ммоль/л (03.08.2015 г.). Измеренные показатели K⁺ и Na⁺ сыворотки на 26 августа 2015 г. составляли 139 ммоль/л и 3,9 ммоль/л соответственно. По результатам проведенного лабораторного исследования были обнаружены кетоновые тела в моче (31.08.2015 г.). Лечащий врач связывает развитие у больного ДКА с применением дапаглифлозина. 31.08 пациенту назначили инсулин (<2,0 мкМЕ/мл до еды и 5,51 мкМЕ/мл после).

Диабетический кетоацидоз — осложнение, при котором развиваются гипергликемия, ацидоз, кетонемия или кетонурия на фоне дефицита инсулина в сочетании с эффектами повышения контринсулярных гормонов (катехоламины, глюкагон, кортизол и гормон роста). Основную группу риска составляют больные СД 1 типа, в редких случаях пациенты с диагнозом СД 2 типа. На основании данных фармакологической активности и механизма действия ингибиторов SGLT₂ котранспортеров, выделяют ряд вероятных механизмов, которые могут привести к росту риска возникновения кетоацидоза при их применении.

Ингибиторы SGLT₂ могут назначаться в комбинации с инсулином. В случае необходимости снижения дозы инсулина с целью предупреждения развития гипогликемии его доза может оказаться недостаточной для подавления липолиза и кетогенеза. Кроме того, SGLT₂ котранспортеры также экспрессива-

ны и в альфа клетках поджелудочной железы, отвечающих за синтез глюкагона. Ингибиторы SGLT₂, участвуя в механизме активации процесса секреции глюкагона, способствуют развитию гипергликемии и кетонемии.

В исследованиях на животных было показано, что при блокировании SGLT транспортеров неселективным ингибитором флоризином происходит снижение почечного клиренса кетоновых тел и повышение их концентрации в плазме крови [11].

Ингибиторы SGLT₂ имеют ряд преимуществ по сравнению с другими группами гипогликемических средств (не зависимость от инсулина механизм действия, снижение массы тела и т.д.). Однако, в связи с их способностью вызывать такие серьезные осложнения, как кетоацидоз, необходимо продолжать изучение и анализ соотношения польза/риск ЛС этой группы.

ЛИТЕРАТУРА

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577–89.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360–72.
- Tahir H, Wani A, Daruwalla V, Daboul N, Sagi J. Euglycemic diabetic ketoacidosis and severe acute kidney injury secondary to off label use of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor in a type-1 diabetic patient. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27 (4): 923–4.
- Storgaard H, Bagger JI, Knop FK, Vilsboll T, Rungeby J. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Type 2 Diabetes After Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016; 118 (2): 168–70.
- Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Вельц НЮ и соавт. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 2: 33–9.
- Jung CH, Jang JE, and Park J-Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT₂ Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; 38 (4): 261–73.
- Ушкалова ЕА. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. *Фарматека* 2013; 16: 33–6.
- Канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин. Инструкции по медицинскому применению. [Интернет]. 2016 [дата обращения 15.08.2016]. Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>.
- Lam KS, Chow CC, Tan KC, et al. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in treating hyperglycemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2016; 4: 1–12.
- FDA revises labels of SGLT₂ inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. [Интернет]. 2015 [дата обращения 16.08.2016]. Доступно на: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.
- Surya PR, Wilding. JP. SGLT2 inhibition and ketoacidosis — should we be concerned?, *Br. J. Diabetes Vasc Dis*. 2015; 15: 155–8.

ОБ АВТОРАХ

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

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук, профессор.

Добрынин Валерий Павлович. Начальник отдела научно-методического обеспечения экспертизы МИБП и ЛС.

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна,
Bukatina@expmed.ru

KETOACIDOSIS AS UNEXPECTED ADVERSE REACTION SGLT₂ INHIBITOR

T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova,
K. E. Zatolochina, R. N. Alyautdin, V. P. Dobrynin, B. K. Romanov

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary. Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter-2 SGLT₂ is a new class of hypoglycemic drugs. This article presents the information on FDA reports (2013–2015) and AIS (May 2015 – February 2016) on the risk of new adverse reaction – ketoacidosis. Conjectural pathophysiological mechanisms of ADR associated with this class of drugs, which could lead to its development are presented.

Key words: inhibitors of SGLT₂; ketoacidosis; type 2 diabetes; dapagliflozin.

For citation: Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdin RN, Dobrynin VP, Romanov BK. Ketoacidosis – new adverse reaction SGLT₂ inhibitor. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 22–25.

REFERENCES

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577–89.
2. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360–72.
3. Tahir H, Wani A, Daruwalla V, Daboul N, Sagi J. Euglycemic diabetic ketoacidosis and severe acute kidney injury secondary to off label use of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor in a type-1 diabetic patient. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27 (4): 923–4.
4. Storgaard H, Bagger JI, Knop FK, Vilsboll T, Rungeby J. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Type 2 Diabetes After Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016; 118 (2): 168–70.
5. Bukatina TM, Pasternak EYu, Velts NYu, et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety & Risk of Pharmacotherapy* 2016; 2: 33–9 (in Russian).
6. Jung CH, Jang JE, and Park J-Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT₂ Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; 38 (4): 261–73.
7. Ushkalova EA. A new class of antidiabetic drugs – inhibitors of sodium-glucose cotransporter. *Pharmathea* 2013; 16: 33–6 (in Russian).
8. Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin. Label Information. [Internet]. 2016 [cited 15.08.2016]. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/> (in Russian).
9. Lam KS, Chow CC, Tan KC, et al. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in treating hyperglycemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2016; 4: 1–12.
10. FDA revises labels of SGLT₂ inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. 2015 [cited 16.08.2016]. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.
11. Surya PR, Wilding. JP. SGLT₂ inhibition and ketoacidosis – should we be concerned? *Br. J. Diabetes Vasc Dis*. 2015; 15: 155–8.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8–2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Velts NYu. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof.

Dobrynin VP. Head of the department of scientific and methodological support of examination drugs and immunobiological products.

Romanov BK. Deputy Director General of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, DSc.

РИСК РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПРИСТУПА ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СОВРЕМЕННЫМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Т. В. Романова¹, Т. М. Букатина², Н. Ю. Вельц², Е. Ю. Пастернак²,
А. С. Казаков², М. А. Дармостукова², Р. Н. Аляутдин², Б. К. Романов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 30.09.2016 Принята к печати 15.10.2016

Резюме: Несмотря на различия в химической структуре и фармакологических свойствах, в группу риска в отношении возникновения острого приступа закрытоугольной глаукомы входят большинство современных антидепрессантов. В статье рассматриваются возможные механизмы влияния препаратов этой группы на внутриглазное давление.

Ключевые слова: фармаконадзор; антидепрессанты; СИОЗС; закрытоугольная глаукома.

Библиографическое описание: Романова ТВ, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Пастернак ЕЮ, Казаков АС, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Риск развития острого приступа закрытоугольной глаукомы на фоне терапии современными антидепрессантами. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 26–30.

В августе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании поступивших спонтанных сообщений о случаях возникновения нежелательных реакций в виде закрытоугольной глаукомы принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих в своем составе, в качестве действующих веществ имипрамин, кломипрамин, мапротилин, миртазапин, моклобемид, флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин, тразодон, бупропион, сведениями о риске развития закрытоугольной глаукомы, потенциальной причины потери зрения [1].

Влияние на внутриглазное давление (ВГД) является нежелательным действием для многих ЛП. В зависимости от особенностей дренирования внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза выделяют первичные открытоугольную (ОУГ) и закрытоугольную (ЗУГ) формы глаукомы. Острый приступ ЗУГ может быть спровоцирован расширением зрачка, что ведет к блокаде переднего угла тканью радужной оболочки. Некоторые общие факторы значительно увеличи-

вают риск возникновения ЗУГ. К ним относятся возраст, женский пол, гиперметропия, этнические факторы (эскимосы, азиаты, особенно китайцы), наследственность, которая может определять наличие предрасполагающих факторов: укорочение глазного яблока, мелкой передней камеры, сужения дренирующего угла [2, 3].

Очевидно, что лекарственные вещества, обладающие мидриатическим эффектом способны спровоцировать острый приступ ЗУГ. Потенциально таким действием обладают многие местно и системно вводимые ЛП, включая антипсихотические, антигистаминные, противопаркинсонические средства, спазмолитики миотропного действия, противоэпилептические средства, симпатомиметики, ботулинический токсин. Несмотря на различия в химической структуре и фармакологических свойствах, в группу риска в отношении ЗУГ входят большинство антидепрессантов. Основными мишенями ЛП, повышающих ВГД, являются радужная оболочка и ресничное тело. Расширение зрачка создает загиб радужки в сторону хрусталика и при контакте развивается т.н. зрачковый

блок, нарушающий поступление внутриглазной жидкости из задней в переднюю камеру глаза. Это приводит к повышению внутриглазного давления и наложению периферической части радужки на трабекулярную сеть. Как следствие, внутриглазная жидкость не попадает в Шлеммов канал, приводя к развитию патологического круга, что приводит в результате к острому приступу ЗУГ.

Особенности строения глаза, например, плоская радужная оболочка, патологические изменения сосудистой оболочки глаза, опухоли, расположенные в задней камере глаза также могут приводить к развитию блокады угла передней камеры глаза.

В указанную выше фармакологическую группу риска в отношении ЗУГ входят антидепрессанты из различных групп:

- Трициклические антидепрессанты: имипрамин, кломипрамин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина: мапротилин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина: венлафаксин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и дофамина: бупропион;
- Селективные ингибиторы МАО-А: моклобемид.

Механизмы действия (блокада нейронального захвата и блокада ферментов) и мишени (медиаторы) представленных антидепрессантов различны, однако влияние на внутриглазное давление однонаправлено.

Известно, что ЛП могут вызывать ЗУГ посредством следующих механизмов: расширение зрачка за счет снижения тонуса круговых мышц, повышения тонуса радиальных мышц радужной оболочки, а также за счет повышения продукции внутриглазной жидкости [4].

Трициклические антидепрессанты способны вызывать острый приступ глаукомы, особенно при наличии индивидуальной предрасположенности. Это действие, в основном, обусловлено антихолинергическими свойствами этой группы ЛП. Возникающий при этом мидриаз и циклоплегия способствуют повышению ВГД [5–7].

Офтальмологические эффекты СИОЗС включают мидриаз, повышение ВГД и развитие закрытоугольной глаукомы [8]. Возникновение этих побочных эффектов является следствием совокупности их свойств и индивидуальных особенностей пациента. Для СИОЗС характерны выраженные в слабой или умеренной степени антихолинергические и адренергические эффекты, а также серотонинергическое действие. Воздействие на 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С} рецепторы, расположенные на радужной оболочке и ресничном теле, синергично приводят к повышению ВГД. Механизм этого действия заключается в увеличении кровотока в ресничном теле и, как следствие, увеличении продукции внутриглазной жидкости. Возбуждение 5-НТ₇ рецепторов вызывает активацию аденилатциклазы в клетке. В зависимости от локализации клеток возможны два вида действия: в радужке — расслабление сфинктера зрачка (пассивный мидриаз) и в цилиарном теле — увеличение продукции внутриглазной жидкости [9].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин) и норадреналина (венлафаксин) или только норадреналина (мапротилин) оказывают симпатомиметическое действие, вызывая т.н. «активный» мидриаз. При комбинировании депримирующего воздействия серотонинергической системы и активирующего влияния симпатической на гладкие мышцы радужной оболочки, возможно развитие значительного нарушения оттока внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза [10].

В настоящее время СИОЗС являются наиболее часто назначаемой группой антидепрессантов. При этом, как показывает анализ сообщений о нежелательных реакциях, одним из наиболее частых побочных эффектов терапии препаратами СИОЗС является острый приступ ЗУГ. В базе данных VigiBase нами обнаружено 1033 сообщений о нежелательных реакциях, содержащих информацию о развитии приступа закрытоугольной глаукомы на фоне терапии антидепрессантами. Наибольшее количество нежелательных реакций, связанных с повышением ВГД отмечено для СИОЗС — 397 сообщений. Затем следуют трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотони-

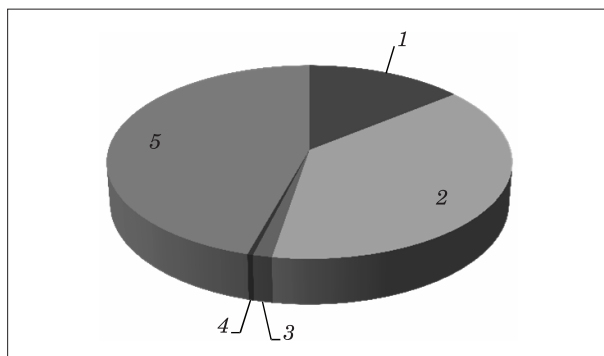


Рис. 1. Развитие острых приступов ЗУГ на фоне терапии антидепрессантами: 1 — трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина 14.6 %; 2 — селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС) 39.7 %; 3 — ингибиторы МАО-А 1.4 %; 4 — антидепрессанты растительного происхождения 0.4 %; 5 — антидепрессанты других групп 47.1 %

на — 146 сообщений. В группах ингибиторов МАО-А и антидепрессантов растительного происхождения меньше всего спонтанных сообщений — 19 сообщений. Частота случаев повышения ВГД представлена на рис. 1.

Таким образом, при анализе механизмов влияния антидепрессантов на ВГД оказалось, что основными факторами, вызывающими острый приступ ЗУГ, являются мидриаз, возникающий в результате влияния на вегетативную иннервацию радужной оболочки, а также увеличение продукции внутриглазной жидкости за счет воздействия на серотонинергические рецепторы ресничного тела.

ОБ АВТОРАХ

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

Романова Татьяна Владимировна. Студентка фармацевтического факультета 1 МГМУ им. И. М. Сеченова.

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

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.

Пастернак Евгения Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации об изменении инструкции по применению антидепрессантов [Интернет]. 2016 [дата обращения: 15.08.2016]. Доступно на: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/revi-ews-examens/antidepress-eng.php>
2. Lai SM, Gangwani R. Medication-induced acute angle closure attack. Hong Kong Med J. 2012; 18: 139–43.
3. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, et al. Incidence of acute angle-closure glaucoma after pharmacologic mydriasis. Am J Ophthalmol. 1995; 120: 709–17.
4. Tan GS, Wong CY, Wong TY, et al. Is routine pupil dilation safe among Asian patients with diabetes? Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50: 4110–3.
5. Lieberman E, Stoudemire A. Use of tricyclic antidepressants in patients with glaucoma: assessment and appropriate precautions. Psychosomatics 1987; 28: 145–8.
6. Ritch R, Krupin T, Henry C, et al. Oral imipramine and acute angle closure glaucoma. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 67–8.
7. Lowe RF. Amitriptyline and glaucoma. Med J Aust 1966; 2: 509–10.
8. Costagliola C, Parmeggiani F, Sebastiani A. SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. CNS Drugs 2004; 18: 475–84.
9. Patel OP, Simon MR. Oculogyric dystonic reaction to escitalopram with features of anaphylaxis including response to epinephrine. Int Arch Allergy Immunol. 2006; 140: 27–9.
10. Costagliola C, Mastropasqua L, Capone D, et al. Effect of fluoxetine on intraocular pressure in the rabbit. Exp Eye Res. 2000; 70: 551–5.
11. Кошечкин КА, Гладкая ЕВ, Кондратьева ЯЮ. Валидация фармацевтических информационных систем: общие положения. Вестник Научного центра экспертизы медицинского применения 2015; 1: 49–52.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна,
Bukatina@expmed.ru

THE RISK OF AN ACUTE ATTACK OF ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA DURING THE TREATMENT WITH MODERN ANTIDEPRESSANT DRUGS

T. V. Romanova¹, T. M. Bukatina², N. Yu. Velts², E. Yu. Pasternak², A. S. Kazakov²,
M. A. Darmostukova², R. N. Alyautdin², B. K. Romanov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University of the

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary: Despite the differences in the chemical structure and pharmacological properties, the risk group for the occurrence of an acute attack of angle-closure glaucoma includes the majority of modern antidepressants. The possible mechanisms of influence of these psychotropic drugs on the intraocular pressure are discussed.

Key words: pharmacovigilance; antidepressant drugs; SSRI; angle-closure glaucoma.

For citation: Romanova TV, Bukatina TM, Velts NYu, Pasternak EYu, Kazakov AS, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. The risk of an acute attack of angle-closure glaucoma during the treatment with modern antidepressant drugs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 26–30.

REFERENCES

1. Summary Safety Review — Antidepressants. [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 16]. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/antidepress-eng.php>.
2. Lai SM, Gangwani R. Medication-induced acute angle closure attack. *Hong Kong Med J*. 2012; 18: 139–43.
3. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, et al. Incidence of acute angle-closure glaucoma after pharmacologic mydriasis. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120: 709–17.
4. Tan GS, Wong CY, Wong TY, et al. Is routine pupil dilation safe among Asian patients with diabetes? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 4110–3.
5. Lieberman E, Stoudemire A. Use of tricyclic antidepressants in patients with glaucoma: assessment and appropriate precautions. *Psychosomatics*. 1987; 28: 145–8.
6. Ritch R, Krupin T, Henry C, et al. Oral imipramine and acute angle closure glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 67–8.
7. Lowe RF. Amitriptyline and glaucoma. *Med J Aust*. 1966; 2: 509–10.
8. Costagliola C, Parmeggiani F, Sebastiani A. SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. *CNS Drugs* 2004; 18: 475–84.
9. Patel OP, Simon MR. Oculogyric dystonic reaction to escitalopram with features of anaphylaxis including response to epinephrine. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 140: 27–9.
10. Costagliola C, Mastropasqua L, Capone D, et al. Effect of fluoxetine on intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res*. 2000; 70: 551–5.
11. Koshechkin KA, Gladkaya EV, Kondrateva YaYu. Validation of pharmaceutical information systems: general provisions. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2015; (1): 49–52 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Romanova TV. Student of Pharmaceutical Faculty of I. M. Sechenov MSMU.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 – 2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety, PhD.

Velts NYu. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety, PhD.

Pasternak EYu. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety, PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhD, DSc, Prof.

Romanov BK. Deputy Director General of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», DSc.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности, сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 59 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Амитриптилин + хлордiazепоксид

В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению в разделе «Лекарственное взаимодействие» ЛС, содержащих амитриптилин + хлордiazепоксид, информацией о значительном увеличении плазменной концентрации в крови амитриптилина + хлордiazепоксида при совместном применении ЛС, содержащих топирамат. Врачам рекомендуются корректировать дозу амитриптилина + хлордiazепоксида в соответствии с клиническим ответом у пациента на лечение.

Источник: <http://www.fda.gov>

2. Азитромицин

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих азитромицин, информацией о риске развития DRESS-синдрома, в том числе с летальным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

3. Арипипразол, азенапин, zipрасидон, клозапин, кветиапин, луразидон, оланзапин, палиперидон (таблетки)

В августе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих арипипразол, азенапин, клозапин, луразидон, оланзапин, палиперидон (таблетки), кветиапин, zipрасидон (антипсихотические средства) информацией о риске развития синдрома апноэ во сне.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

4. Афатиниб

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 5, 2016) опубликованы сведения о том, что в сентябре 2016 года регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результа-

тов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих афатиниб, информацией о риске развития токсического эпидермального некролиза, многоформной эритемы.

5. Афлиберцепт

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих афлиберцепт (концентрат для приготовления раствора для инфузий), информацией о риске развития сердечной недостаточности, снижения фракции выброса сердца.

Источник: <http://www.fda.gov>

6. Бупропион

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бупропион, информацией о риске развития побочных эффектов со стороны нервной системы: акинезия, афазия, дизартрия, кома, эйфория, экстрапирамидные расстройства (дискинезия, дистония, гипокинезия, паркинсонизм), поздняя дискинезия, повышение либидо, маниакальный синдром, невралгия, невропатия, параноидный синдром, болезни Паркинсона, также специалистами здравоохранения были замечены отклонения от нормы показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Источник: <http://www.fda.gov>

7. Бендамустин

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бендамустин, информацией о риске развития панцитопении, фибрилляции предсердий, застойной сердечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. При совместном применении с аллопу-

ринолом сообщается о возможном развитии синдрома Стивенса-Джонса и токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла).
Источник: <http://www.fda.gov>

8. Бримонидин

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бримонидин (гель для наружного применения), сведениями о риске развития ортостатической гипотензии, ангионевротического отека, бледности и головокружения.

Источник: <http://www.fda.gov>

9. Бупропион, дулоксетин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин, миртазапин, моклобемид, пароксентин, сертралин, тразодон, флуоксентин, циталопрам, флувоксамин, эсциталопрам

В августе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих имипрамин, кломипрамин, мапротилин, миртазапин, моклобемид, флуоксетин, циталопрам, пароксентин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин, тразодон, бупропион (антидепрессанты) информацией о риске развития закрытоугольной глаукомы, которая может привести к потере зрения.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

10. Варфарин

В июле 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих варфарин, о риске развития кальцифилаксии.

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

11. Вода для инъекций

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих воду для инъекций, информацией о риске развития НР - почечная недостаточность, вызванная гемолизом.

Источник: <http://www.fda.gov>

12. Габапентин

В сентябре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о

дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих габапентин, информацией о риске угнетения дыхания.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

13. Гемифлоксацин

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении раздела «Особые указания» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гемифлоксацин в таблетированном виде. Врачам рекомендуется назначать с осторожностью гемифлоксацин пациентам с миастенией gravis, в связи с возможным риском обострения заболевания (усиление мышечной слабости), в том числе с летальным исходом, так как ЛС группы фторхинолонов обладают свойством блокировать нервно-мышечную проводимость. Также были выделены дополнительные факторы риска развития тендинита и разрыва сухожилий: физическая нагрузка, почечная недостаточность, ревматоидный артрит.

Источник: <http://www.fda.gov>

14. Дапаглифлозин

В ноябре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решения о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дапаглифлозин (ингибитор SGLT2), информацией о риске развития переломов костей, в связи с уменьшением минеральной плотности костной ткани, у пациентов с заболеванием почек. Кроме того, выделяют факторы риска развития данных НР: гиповолемия, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, совместное применение с диуретиками, ингибиторами АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, НПВС. Врачам рекомендуется предупреждать своих пациентов о необходимости информировать их в случае появления симптомов острого повреждения почек. В случае возникновения осложнений следует прекратить прием дапаглифлозина.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

15. Декслансопрозол

Регуляторный орган США (FDA) принял решение о внесении дополнений в инструк-

цию по медицинскому применению ЛС, содержащих декслансопразол — ингибитор протонного насоса (применение у детей). Возможность использования декслансопразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных от 12 до 17 лет основывается на клинических данных контролируемых исследований, а также на данных фармакокинетики. Эффективность и безопасность декслансопразола у детей младше 12 лет не установлены. Безопасность декслансопразола в виде капсул с модифицированным высвобождением оценивалась в контролируемых клинических испытаниях с участием 166 пациентов от 12 до 17 лет при симптоматическом лечении неэрозивной рефлюксной болезни, для поддерживающей терапии после лечения эрозивного эзофагита и облегчения проявлений изжоги. Профиль неблагоприятных реакций был аналогичен таковому у взрослых. Наиболее распространенными побочными реакциями, которые отмечались у $\geq 5\%$ пациентов, были головная боль, боль в животе, диарея, назофарингит и орофарингеальная боль.

Источник: <http://www.rlsnet.ru/>

16. Деносумаб

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 5, 2016) опубликованы сведения о том, что в октябре 2016 года регуляторный орган Австралии (TGA) принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих деносумаб, информацией о риске удлинения интервала QT, в связи с гипокальциемией.

17. Диклофенак (раствор для внутримышечного введения, суппозитории ректальные, таблетки)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих:

- диклофенак (раствор для внутримышечного введения, суппозитории ректальные) сведениями о риске развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, с возможным смертельным исходом;

- диклофенак (таблетки) сведениями о риске развития сердечно-сосудистых осложне-

ний, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

89. Индометацин (таблетки, суппозитории ректальные)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих индометацин (таблетки, суппозитории ректальные) сведениями о риске развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

19. Ибупрофен (капсулы, таблетки)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих:

- ибупрофен (капсулы) сведениями о риске развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, с возможным смертельным исходом;

- ибупрофен (таблетки) сведениями о риске развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

20. Ингибиторы SGLT₂ (канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин)

Был проведен анализ баз данных нежелательных реакций зарубежных регуляторных органов FDA, EMA, MHRA, Health Canada, указывающих на связь между приемом ингибиторов SGLT₂ (канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин) и развитием диабетического кетоацидоза. На основании результатов пострегистрационных исследований было рекомендовано внести дополнения в инструкции по медицинскому применению ЛС с МНН канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин сведениями о риске развития диабетического кетоацидоза. При этом, как сообщается, у некоторых пациентов диабетический кетоацидоз развивался при умеренно повышенном уровне глюкозы (<14 ммоль/л), что задерживало диагностику и лечение данного осложнения. Чаще всего диабетический кетоацидоз диагностировали в течение пер-

вых двух месяцев с момента начала приема препаратов этой группы, реже - вскоре после их отмены. К выявленным факторам риска диабетического кетоацидоза относились: обширное оперативное вмешательство, инфекции, диета с низким содержанием углеводов, злоупотребление алкоголем, снижение концентрации инсулина в крови. Врачам, назначающим лекарственные препараты данной группы, рекомендуется информировать пациентов о симптомах диабетического кетоацидоза (резкое снижение веса, боли в желудке, слабость, сонливость, запах ацетона изо рта, сладкий или металлический привкус во рту, нарушение ритма дыхания и др.). В случае появления одного из признаков данной НР — проводить лабораторное исследование концентрации кетоновых тел. Представленная информация была принята к сведению. Проведенный анализ действующих на территории РФ инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, показал, что сведения о НР — риск развития диабетического кетоацидоза — указаны в их последних дополненных вариантах.

21. Интерферон бета-1b

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон бета-1b, информацией о риске развития системной красной волчанки. При этом, данная НР сопровождалась сыпью, серозитом, полиартритом, нефритом, феноменом Рейно. Врачам рекомендуется предупреждать своих пациентов о необходимости информировать их в случае появления симптомов системной красной волчанки. В случае возникновения осложнений следует прекратить прием интерферона бета-1b

Источник: <http://www.fda.gov>

22. Интерферон бета 1b, интерферон бета-1a

В ноябре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, со-

держащих интерферон бета-1b, интерферон бета-1a, информацией о риске развития легочной гипертензии.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

23. Ибрутиниб

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ибрутиниб, информацией о риске развития интерстициальных заболеваний легких.

Источник: <http://www.fda.gov>

24. Изониазид

Регуляторный орган США (FDA) принял решение о необходимости внесения изменений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих изониазид (лекарственная форма — таблетки), информацией о риске развития панкреатита, токсического эпидермального некролиза, DRESS-синдрома.

Источник: <http://www.rlsnet.ru/>

25. Каспофунгин

В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих каспофунгин (акт.в-во: каспофунгина ацетат) сведениями о риске развития токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона.

Источник: <http://www.fda.gov>

26. Кеторолак (таблетки)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих кеторолак (таблетки) сведениями о риске развития сердечной недостаточности, кардиоваскулярных осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

27. Канаглифлозин

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении раздела «взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих канаглифлозин, информацией о риске развития нарушений функций почек при совместном применении с

БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина-II), НПВС (нестероидные противовоспалительные препараты).

Источник: <http://www.fda.gov>

28. Канаглифлозин

В июне 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих канаглифлозин о риске ампутаций нижних конечностей (в основном пальцев ног). Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам при возникновении у пациентов язв, остеомиелита, гангрены нижних конечностей прекратить назначение канаглифлозина, по крайней мере, до момента излечения данных осложнений. Так же рекомендуется более тщательное наблюдение за больными, имеющими в анамнезе факторы, повышающие риск ампутации конечностей (например, предшествующие ампутации, поражение периферических сосудов, нейропатии).

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

29. Кодеин

В июле 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих кодеин, информацией о риске угнетения дыхания у детей до 18 лет, с возможным смертельным исходом. Специалисты здравоохранения не рекомендуют использовать препарат в качестве анальгезирующего средства для купирования боли после операции по удалению миндалин и аденоидов у детей и подростков до 18 лет.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

30. Леветирацетам

В октябре 2016 года регуляторный орган ЕС (ЕМА) принял решение о дополнении раздела «Инструкция по дозированию раствора с помощью мерного шприца» ЛС, содержащих леветирацетам (раствор для приема внутрь). Раствор содержит действующее вещество — леветирацетам 100 мг/мл. Дозирование раствора осуществляют с помощью мерных шприцев, входящих в комплект препарата, номинальной вместимостью: 10 мл (соответствует 1000 мг леветирацетама), 3 мл (соответствует 300 мг леветирацетама), 1 мл (соот-

ветствует 100 мг леветирацетама). В связи с неправильным использованием дозированных шприцев (10 мл шприц был использован вместо 1 мл), у детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет были зарегистрированы случаи передозировки (10-кратная передозировка) леветирацетамом, которые проявлялись следующими НР: сонливость, возбуждение, затруднение дыхания, кома. Врачам рекомендуется консультировать пациентов о необходимости использования только дозированных шприцев, входящих в соответствующий комплект леветирацетама.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

31. Леветирацетам и метотрексат

В октябре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о дополнении раздела «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих леветирацетам, метотрексат. При совместном применении леветирацетама и метотрексата, увеличивается содержание метотрексата в крови, что может привести к риску развития острой почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам тщательно контролировать и проводить мониторинг содержания леветирацетама и метотрексата в плазме крови.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

32. Левоцетиризин

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих левоцетиризин, информацией о риске развития артралгии.

Источник: <http://www.fda.gov>

33. Лизиноприл

В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении раздела «Беременность и период грудного вскармливания» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих лизиноприл (таблетки). Как сообщают специалисты здравоохранения, у беременных женщин с гипертонией повышается риск развития преэкламп-

псии, гестационного диабета, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода, внутриутробной гибели плода. Прием лизиноприла беременными женщинами с маловодием, во втором и третьем триместрах беременности может привести к развитию следующих нежелательных реакций: снижение почечной функции у плода, приводящее к анурии и почечной недостаточности, внутриутробная гипоплазия легких, деформация скелета (в том числе гипоплазия черепа), гипотония, смерть плода. Рекомендуется при отсутствии для конкретного пациента альтернативной терапии препаратом, влияющим на ренин-ангиотензиновую систему, предупреждать беременную женщину о возможных потенциальных рисках для плода, проводить ультразвуковое исследование околоплодных вод.

Источник: <http://www.fda.gov>

34. Мацитентан

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих мацитентан, информацией о риске развития симптоматической гипотонии.

Источник: <http://www.fda.gov>

35. Медроксипрогестерон

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих медроксипрогестерон, информацией о риске развития нарушений в месте введения инъекций: чувство боли, атрофия, приобретенная липодистрофия с образованием углублений (впадины, ямочки).

Источник: <http://www.fda.gov>

36. Мелоксикам (таблетки, суспензии)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих мелоксикам (таблетки, суспензии) сведениями о риске развития сердечной недостаточности, кардиоваскулярных осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

37. Метформин

В октябре 2016 года регуляторный орган ЕС (ЕМА) принял решение об обновлении информации инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих метформин. В настоящее время метформин противопоказан пациентам со сниженной функцией почек, поскольку у них повышен риск развития лактацидоза, редкого, но серьезного осложнения. Данная НР может возникнуть по причине нарушения выведения метформина из организма и как следствие — повышения его концентрации. На основании проведенного анализа научной литературы, клинических данных, результатов эпидемиологических исследований ЕМА одобрил возможность применения метформина у пациентов с умеренно сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин) для лечения сахарного диабета 2 типа. Рекомендуется проводить исследование СКФ до начала лечения и периодически (минимум 1 раз в год), осуществлять постоянный контроль дозирования метформина. Метформин по-прежнему не следует применять у больных с резко сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). Также врачам не рекомендуется использовать комбинации дапаглифлозин + метформин у пациентов со СКФ менее 60 мл/мин, канаглифлозин + метформин и эмпаглифлозин + метформин у пациентов со СКФ менее 45 мл/мин, назначать эти комбинации препаратов пациентам со СКФ менее 60 мл/мин.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

38. Напроксен (таблетки), напроксен + эзомерпазол (таблетки)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих напроксен (таблетки), напроксен + эзомерпазол (таблетки) сведениями о риске развития кардиоваскулярных осложнений, включая инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

39. Натрия йодид [¹³¹I]

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению

ЛС, содержащих натрия йодид [^{131}I] (раствор, капсулы) сведениями о риске развития следующих нежелательных реакций: анемия, бронхоспазм, гипертиреоз, тиреотоксический криз, гипопаратиреоз, сиаладенит (воспаление слюнной железы), нарушение функции слюнной железы, боль в груди, тахикардия, зуд, сыпь, крапивница, локальный отек щитовидной железы, дисфункция слезной железы, головная боль, отек головного мозга, хромосомные аномалии, острый лейкоз, солидный рак, бесплодие, радиационный пневмонит, легочный фиброз.

Источник: <http://www.fda.gov>

40. Никотин (терапевтическая трансдермальная система)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих никотин (трансдермальная терапевтическая система), информацией о повышенном риске медленного заживления ран.

Источник: <http://www.fda.gov>

41. Осельтамивир

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих осельтамивир, информацией о риске развития анафилактических/анафилактикоидных реакций, ангионевротического отека (отек лица и языка), гипотермии, желудочно-кишечных кровотечений, геморрагического колита, сердечных аритмий, обострения диабета.

Источник: <http://www.fda.gov>

42. Позаконазол

В сентябре 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела инструкций «Особые указания» по медицинскому применению ЛС, содержащих позаконазол. Позаконазол таблетки (100 мг) и пероральная суспензия (40 мг/мл) не являются взаимозаменяемыми по причине различий в частоте дозирования, применении с пищей, концентрациях в плазме. При замене приема пероральной суспензии позаконазола на таб-

летки возможно возникновение передозировки и развитие побочных эффектов. В противоположном случае (смена приема таблеток на пероральную суспензию) приводит к недостаточному дозированию позаконазола и потенциальному возникновению отсутствия терапевтического эффекта.

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

43. Помалидомид

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих помалидомид, информацией о риске развития опоясывающего герпеса, желудочно-кишечных кровотечений, базально-клеточного рака и плоскоклеточного рака кожи.

Источник: <http://www.fda.gov>

44. Пиперациллин + тазобактам

Регуляторный орган США (FDA) решил дополнить раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих пиперациллин + тазобактам. Ограниченное количество ретроспективных исследований показывают увеличение числа случаев острой почечной недостаточности у пациентов при одновременном применении комбинации пиперациллин + тазобактам и ванкомицина по сравнению с применением только ванкомицина. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам проводить мониторинг функции почек у пациентов при одновременном их применении.

Источник: <http://www.rlsnet.ru/>

45. Пироксикам (капсулы, суппозитории ректальные, таблетки)

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих:

– пироксикам (капсулы, суппозитории ректальные) сведениями о риске развития сердечной недостаточности, кардиоваскулярных осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом;

– пироксикам (таблетки) сведениями о риске развития отеков, кардиоваскулярных осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

46. Риоцигуат

В июне 2016 года регуляторный орган ЕС (ЕМА) провел клинические исследования по медицинскому применению ЛС, содержащих риоцигуат. Специалисты здравоохранения не рекомендуют применять риоцигуат пациентам с симптоматической легочной гипертензией, связанной с идиопатической интерстициальной пневмонией. Рекомендуются досрочное прекращение клинических исследований 2 фазы у данной группы пациентов, так как были случаи с летальным исходом (всего 21 случай: 17 пациентов, принимавших риоцигуат; 4 пациента принимавших плацебо) и развивались СНЯ, такие как: респираторные заболевания легких, легочные инфекции. Врачам рекомендовано соблюдать осторожность при прекращении приема риоцигуата пациентами с симптоматической легочной гипертензией, связанной с идиопатической интерстициальной пневмонией и тщательно контролировать клиническое состояние пациентов.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

47. Сапроптерин

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих сапроптерин, информацией о риске развития ринита.

Источник: <http://www.fda.gov>

48. Тиоктовая кислота

В июне 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих тиоктовую кислоту (альфа-липолевая кислота), информацией о риске развития аутоиммунного инсулинового синдрома у лиц с определенной генетической предрасположенностью. Данная НР может привести к гипогликемии.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

49. Тробальт/Потига (ретигабин/эзогабин)

Компания ЗАО «ГлаксоСмитКляйн» просит принять к сведению информацию, касающуюся исследуемого препарата Ретигабин в

рамках международного исследования по протоколу RTG113413. Компания сообщает о том, что препарат Тробальт/Потига (ретигабин/эзогабин) больше не поступит на рынки после июня 2017 года. Решение об окончательном прекращении выпуска препарата связано с его ограниченным применением и продолжающемся уменьшении назначения препарата новым пациентам. Профиль польза/риск препарата остаются положительными. Решение об отзыве препарата не связано с изменением безопасности применения. Также параллельно с прекращением выпуска препарата планируется завершение проведения клинических исследований ретигабина. Исследователи и лечащие врачи должны незамедлительно начать поиск альтернативного лечения для своих пациентов.

50. Трабектедин

В августе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих трабектедин, информацией о риске развития синдрома повышенной проницаемости капилляров. При этом, данная НР сопровождалась внезапным отеком, одышкой, снижением выделения мочи, падением артериального давления. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам соблюдать осторожность и тщательно оценивать отношение «польза/риск». В случае возникновения осложнений следует предпринять меры по их коррекции.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

51. Флурбипрофен

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих флурбипрофен сведениями о риске развития отеков, сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, с возможным смертельным исходом.

Источник: <http://www.fda.gov>

52. Финголимод

В августе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследова-

ний принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих финголимод информацией о риске развития прогрессивной многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), а также. злокачественных опухолей (рака кожи).

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

53. Цертолизумаб пэгол, голимумаб

В октябре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих цертолизумаб пэгол, голимумаб (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа), информацией о риске развития аутоиммунного гепатита.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

54. Эверолимус

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эверолимус, информацией о риске развития легочной гипертензии, которая может привести к легочной артериальной гипертензии.

Источник: <http://www.fda.gov>

55. Эпинефрин

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «меры предосторожности при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эпинефрин, информацией о риске развития газовой гангрены, некротического фасциита, инфекций кожи и мягких тканей при внутримышечном и подкожном введении для лечения анафилаксии.

Источник: <http://www.fda.gov>

56. Эторикоксиб

В октябре 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) принял решение об обновлении раздела «Способ применения и дозы» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эторикоксиб. Проанализировав результаты клинических исследований, специалисты здравоохранения пришли к выводу, что в связи с длительным приемом и увеличенной дозой, эторикоксиб

при лечении ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита может вызывать желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, язвы, коронарные и цереброваскулярные тромботические осложнения, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь.

Для лечения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита врачам рекомендуется назначать эффективную суточную дозу эторикоксиба — 60 мг, при наличии тяжелых состояний увеличить дозу до 90 мг, при улучшении состояния пациента рекомендуется вновь снизить дозу до 60 мг в сутки.

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

57. Этосуксимид

В мае 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих этосуксимид, информацией о риске развития DRESS-синдрома, в том числе с летальным исходом. При этом, данная НР сопровождалась лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, отеком лица, гепатитом, нефритом, гематологическими нарушениями, миокардитом, миозитом. В редких случаях напоминала вирусную инфекцию. Врачам рекомендовано предупреждать своих пациентов о необходимости информировать их в случае появления симптомов DRESS-синдрома. В случае возникновения осложнений следует прекратить прием этосуксимида.

Источник: <http://www.fda.gov>

58. Этоногестрел

В июне 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих этоногестрел о риске развития диспноэ, гематомы в месте введения.

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

59. Этанерцепт

В августе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований не исключает возможности дополнения раздела «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» инструк-

ций по медицинскому применению ЛС, содержащих этанерцепт, информацией о риске развития врожденных пороков плода. У новорожденных детей были зарегистрированы случаи неправильного развития отдельных частей тела, включая сердце, череп, костей

челюсти. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам соблюдать осторожность и тщательно оценивать отношение «польза-риск» при назначении ЛС с МНН этанерцепт. *Источник:* <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

*Букатина Т. М., Пастернак Е. Ю., Романов Б. К., Аляутдин Р. Н.,
Лепяхин В. К., Казаков А. С., Затолочина К. Э., Снегирева И. И.,
Дармостукова М. А., Колесникова Е. Ю., Журавлева Е. О.,
Романова Т. В., Вельц Н. Ю., Максимов М. Л., Кутехова Г. В.*

ФОРМА ИЗВЕЩЕНИЯ О ПОБОЧНОМ ДЕЙСТВИИ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ОЖИДАЕМОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Дата получения информации:			ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: № амбулаторной карты или истории болезни _____ Пол: ☐ М ☐ Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Беременность ☐ Срок беременности _____ недель Нарушение функции печени ☐ да ☐ нет ☐ не известно Нарушение функции почек ☐ да ☐ нет ☐ не известно Аллергия (указать на что):		
Лечение: ☐ амбулаторное ☐ стационарное ☐ самолечение Сообщение: ☐ первичное ☐ повторное (дата первичного _____)					
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 1, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 2, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 3, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
Описание НР:			Дата начала НР: _____ Дата разрешения: _____		
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС не отменялось ☐ неприменимо					
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС повторно не назначалось ☐ неприменимо					
Предпринятые меры: ☐ Без лечения ☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Снижение дозы подозреваемого ЛС			☐ Отмена сопутствующего лечения ☐ Лекарственная терапия ☐ Немедикаментозная терапия (в том числе хирургическое вмешательство) ☐ Другое, указать _____		
Лекарственная терапия НР (если понадобилась)					
Исход: ☐ выздоровление без последствий ☐ улучшение состояния ☐ состояние без изменений ☐ выздоровление с последствиями (указать) _____			☐ смерть ☐ не известно ☐ не применимо		
Критерий серьезности (отметьте, если это подходит): ☐ смерть ☐ угроза жизни ☐ госпитализация или ее продление			☐ врожденные аномалии ☐ инвалидность / нетрудоспособность ☐ не применимо		
Значимая дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НР (пожалуйста, приведите даты). Сопутствующие заболевания. Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.					

Примечание:

1. Распечатанное и полностью заполненное извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства следует отправить по адресу: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
2. Другим способом отправки извещения является отправка в электронной форме по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.
3. Для медицинских и фармацевтических организаций — рекомендуемым способом отправки является представление этой информации в Автоматизированную информационную систему «Фармаконадзор»: <http://npr.roszdravnadzor.ru>. Для получения доступа к АИС «Фармаконадзор» необходимо направить на адрес pharm@roszdravnadzor.ru сведения по следующей форме для получения на указанный E-mail пароля и логина:

Сведения, необходимые для получения персонализированного доступа к системе АИС «Нежелательные побочные реакции»

Название организации	Ф.И.О. руководителя организации	Юридический адрес	Почтовый адрес	ИНН	ОГРН	ФИО уполномоченного по фармаконадзору	Должность	Телефон	E-mail

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ, НАПРАВЛЕНИЯ,
РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ**

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» является рецензируемым научно-практическим журналом с высоким индексом цитирования (5-летний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 0,32), в котором публикуются оригинальные научные и обзорные статьи, посвященные актуальным и значимым проблемам клинической фармакологии — вопросам безопасности лекарственных средств для медицинского применения. Решение о возможности публикации статьи в журнале принимается главным редактором (заместителем главного редактора) с учетом мнения рецензентов и членов редакционной коллегии. Если рецензии положительны, но содержат замечания и пожелания, редакция направляет их автору для доработки. После доработки или аргументированного ответа по всем пунктам замечаний и предложений, при отсутствии возражений со стороны членов редакционной коллегии решение о публикации статьи принимается главным редактором (заместителем главного редактора). В случае отклонения статьи редакция направляет автору рецензию либо письмо редактора. В случае обнаружения рекламных материалов или скрытой рекламы статья не будет опубликована. Редакция не вступает в дискуссию с авторами отклоненных статей. Рукописи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право изменять принятые работы без существенного изменения их смысла.

При подготовке статьи авторам следует руководствоваться требованиями к рецензируемым научным изданиям, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 25.07.2014 № 793 (в ред. от 03.06.2015) и положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (5-я редакция) — так называемым Ванкуверским стилем (<http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>; <http://www.m-vesti.ru/rules/vankuver.html>).

Статьи представляют в виде бумажной версии (в 1 экземпляре) и электронной версии, полностью идентичной распечатанному на бумаге экземпляру. Каждая статья должна

иметь направление от учреждения, в котором она выполнена. Печатный вариант статьи и сопроводительные документы следует направлять по адресу: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, на имя главного редактора (генерального директора Учреждения).

Электронную версию необходимо представлять в одном из форматов MS Word (*.doc, *.docx или *.rtf) по электронной почте на адрес Alyautdin@expmed.ru или на съемных носителях (CD-диски). При оформлении статьи используется шрифт Times New Roman, размер 14, межстрочный интервал — 1,5 строки. Текст должен располагаться на одной стороне листа, устанавливаются поля следующего размера: верхнее и нижнее — 2 см, слева — 3 см, справа — 1,5 см. Статьи должны быть тщательно выверены и отредактированы. Авторы несут полную ответственность за безупречное языковое оформление текста, особенно за правильную научную терминологию. Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами. Указываются полностью фамилия, имя и отчество, место работы, телефон, почтовый и электронный адреса автора, с которым редакция будет вести переписку.

К статье должно быть приложено резюме на русском языке, объемом 150–250 слов, отражающее основное содержание работы, с указанием названия статьи, фамилий всех авторов, *ключевых слов и словосочетаний* к статье (от 4 до 10). Ключевые слова должны отражать содержание статьи и быть написаны через точку с запятой, что облегчает классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Резюме является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Необходимо помнить, что информация, чтобы попасть в зарубежную базу данных, должна быть понятна и интересна в первую очередь зарубежному медицинскому сообществу, которое, не зная русского языка, могло бы без обращения к полному тексту получить наиболее полное представление о тематике и уров-

не публикуемых исследований российских ученых. Поэтому резюме должно быть информативным (не содержать общих слов), содержательным (отражать основное содержание статьи), структурированным (следовать логике описания результатов в статье).

На первой странице указываются: шифр УДК, название статьи, фамилии, имена и отчества и должности авторов (полностью), полное название учреждения в котором выполнена работа с полным почтовым адресом. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5 слов); на английском языке следует дополнительно представить: название статьи, фамилии, инициалы и должности авторов, название и адрес учреждения в котором выполнена работа, резюме статьи, ключевые слова, и отдельным блоком список литературы в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BGN (<http://www.translit.ru>).

Описание результатов оригинальных научных исследований должно быть структурировано по разделам: обоснование актуальности и новизны, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все обозначения, сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны соответствовать разделу «Обозначения и сокращения» журнала, либо должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными изданиями в открытых источниках.

В конце статьи, после списков литературы, необходимо представить сведения об авторах: название учреждения (полностью) в котором выполнена работа, фамилия, имя, отчество, место работы, должность, номер телефона и адрес электронной почты авторов. Указать также фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес, телефон, адрес электронной почты. Редакция не несет ответственности за

искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

Таблицы помещают в конце статьи, каждая на отдельной странице. Таблицы должны иметь номер и заголовок. Номер таблицы ставится слева от заголовка. Таблицы необходимо формировать, используя опцию Word «таблица» без абзаца в графе. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте статьи необходимо привести ссылку на таблицу. Пустых ячеек в таблице не допускается; в случае отсутствия данных следует указывать НД (нет данных). **Графики** необходимо представлять в программе Microsoft Excel с цифровыми данными. Каждый график в отдельном файле. **Математические формулы и уравнения** следует выделять из текста в отдельную строку. Выше и ниже каждой формулы и уравнения должно быть оставлено не менее одной свободной строки. **Рисунки и фотографии** должны быть содержательными. Они могут быть черно-белыми и цветными. Количество обозначений на рисунке или фотографии необходимо свести к минимуму, все объяснения следует давать в подрисунковой подписи. Электронные варианты рисунков и фотографий должны быть размером не менее чем 9–12 см, 300 точек на дюйм, формат tif, цветовая платформа CMYK. Обязательно наличие распечатки рисунка, представленного в электронном виде. Необходимо, чтобы все таблицы/рисунки, приложенные к тексту статьи, были упомянуты в тексте. **Сокращения слов и аббревиатуры** допускаются по тексту статьи, если первоначально приведено полное название. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ. Статью может сопровождать **словарь терминов** (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении); словарь размещается в конце статьи перед списком литературы.

Цитаты, приводимые в статьях, должны быть выверены и на полях подписаны автором. В сноске обязательно должно быть указание на источник (его наименование, издание, год, том или выпуск, страница). **Биб-**

лиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в порядке их цитирования. Редакция оставляет за собой право выборочно проверять соответствие ссылок цитируемым сведениям. В случае обнаружения ложного цитирования статья не публикуется. В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования.

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Эти правила используются Национальной медицинской библиотекой США (National Library of Medicine США, NLM; <https://www.nlm.nih.gov>).

Библиографическое описание книги: автор(ы), точка, название, точка, город (место издания), двоеточие, название издательства, точка с запятой, год издания. Если ссылка дается на главу книги: автор(ы); название главы; после точки ставится «В кн.:» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

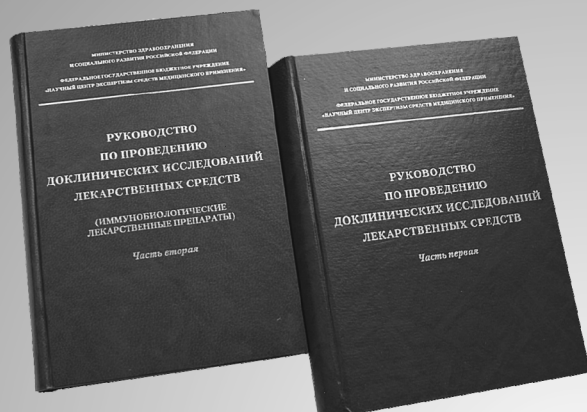
Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы), точка, название статьи, точка, название журнала, год, точка с запятой; номер тома издания, в скобках номер журнала, двоеточие, цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все авторы, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.». Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «eds.» или «ed.», если редактор один. ФИО авторов оформляется прямым шрифтом.

Для учета требований таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus библиографические списки входят в

англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому список литературы должен быть представлен в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные — в романском алфавите), как было принято ранее (**ЛИТЕРАТУРА**); и отдельным блоком тот же список литературы (**REFERENCES**) — в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке на романском алфавите. Фамилии авторов публикаций, на которые делаются ссылки (если они не транслитерированы) рекомендуются транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.net>. В переводе заглавий статей на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме неперебиваемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется неперебиваемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам. Романский текст русскоязычных источников должен иметь следующую структуру: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в круглых скобках (in Russian).

Предоставление статьи в редакцию для публикации подразумевает, что автор(ы) передает(ют) журналу право на издание представленных материалов, гарантирует(ют) оригинальность представленных материалов (они не должны быть переданы в другое издание) согласие автора(ов) с данными правилами.

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

Цена: 934,63 руб.

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты)

Часть вторая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 536 с.

Цена: 1489,71 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств.

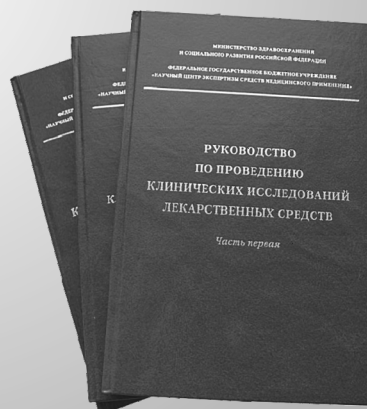
Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 244 с.

Цена: 622,80 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / Под ред. А. Н. Миронова. —

М.: Гриф и К, 2012. — 212 с.

Цена: 622,80 руб.



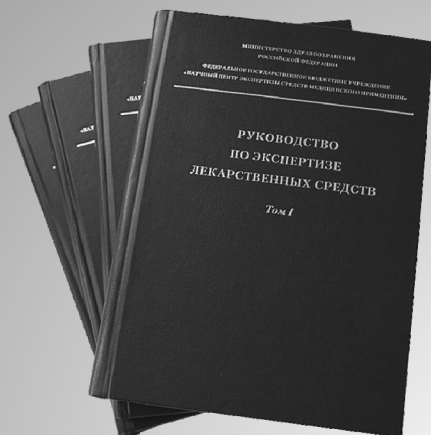
(Цены указаны с учетом НДС)

Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:

+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95

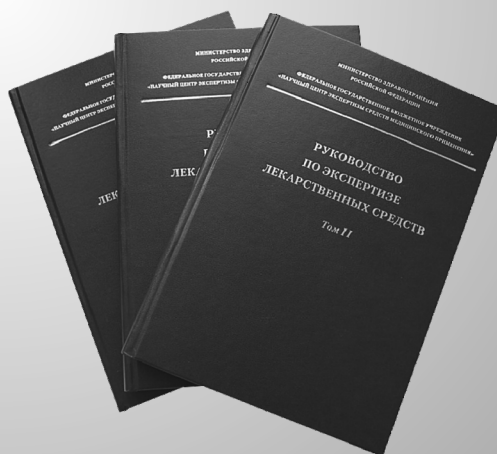
или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



**Руководство по экспертизе
лекарственных средств. Том I. —**
М.: Гриф и К, 2013. — 328 с.

Цена: 748,30 руб.



**Руководство по экспертизе
лекарственных средств. Том II. —**
М.: Гриф и К, 2013. — 280 с.

Цена: 711,47 руб.

(Цены указаны с учетом НДС)

Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:
+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95
или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru

