

ISSN 2312-7821

Том 6, № 1  
2018

# 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» —  
рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 2013 году.  
Выходит 4 раза в год.

Подписной индекс  
в первом полугодии 2018 г.: 70988.



Редакция журнала не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Точка зрения авторов может не совпадать с  
мнением редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,  
подготовленные в соответствии с правилами  
для авторов.

Авторские экземпляры не предусмотрены.

С текстом журнала и с правилами для авторов  
можно ознакомиться на сайте журнала:  
[www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

С подробным изложением пунктов  
«Единых требований к рукописям, представляемым  
в биомедицинские журналы», разработанным  
Международным комитетом редакторов  
медицинских журналов, в частности этических  
вопросов, можно ознакомиться на сайте  
[www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

«Безопасность и риск фармакотерапии» — это рецензируемый научно-практический журнал, который ориентирован на специалистов в сфере безопасности лекарственных средств для медицинского применения: клинических фармакологов, специалистов экспертных учреждений, уполномоченных по фармаконадзору фармацевтических организаций, а также сотрудников центров доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов, работников регуляторных и контрольно-надзорных органов в сфере обращения лекарственных средств, сотрудников научно-исследовательских институтов, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических вузов, врачей и провизоров в России и за рубежом.

Первый выпуск журнала «Безопасность лекарств» был осуществлен сотрудниками кафедры общей и клинической фармакологии УДН в 1994 году, в 2006–2012 годах журнал носил название «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Отличительной особенностью издания на протяжении нескольких десятилетий является то, что этот журнал является единственным в России и в государствах — членах ЕАЭС периодическим изданием, посвященным одному из бурно развивающихся разделов клинической фармакологии — фармаконадзору (выявление, оценка и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных средств).

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ЖУРНАЛА:

- Редакторская колонка
- Обзоры
- Оригинальные статьи
- Актуальная информация
- Разное

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

**Лепахин Владимир Константинович**,  
д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН,  
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

**Романов Борис Константинович**, д-р мед. наук,  
доцент, ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

**Дармостукова Мария Андреевна**,  
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

**Аляутдин Ренад Николаевич**, д-р мед. наук,  
профессор, ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

## РЕДАКТОР:

**Вельц Наталья Юрьевна**, канд. биол. наук, доцент,  
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Букатина Татьяна Михайловна**, канд. мед. наук,  
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

**Затолочина Карина Эдуардовна**, канд. мед. наук,  
РУДН, Москва, Россия

**Казаков Александр Сергеевич**, канд. мед. наук,  
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

**Максимов Максим Леонидович**, д-р мед. наук,  
доцент, ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» Казань, Россия

**Меркулов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук,  
профессор, ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

**Пастернак Евгения Юрьевна**, канд. мед. наук,  
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

**Снегирева Ирина Илларионовна**, канд. мед. наук,  
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

**Халин Игорь Владимирович**, PhD, Университет  
Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, ФРГ

**Зиганшин Айрат Усманович**, д-р мед. наук,  
профессор, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Казань,  
Россия

**Переверзев Антон Павлович**, канд. мед. наук,  
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва,  
Россия

**Морохина Светлана Юрьевна**, канд. фарм. наук,  
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,  
Москва, Россия

**Коробов Николай Васильевич**, канд. мед. наук,  
ФБУ «ГИЛСНП», Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

**Исмаил Нафиза Мухаммад**, профессор, IMU,  
Куала-Лумпур, Малайзия

**Каспаров Сергей Ашотович**, д-р мед. наук,  
University of Bristol, Бристоль, Великобритания

**Муравьев Юрий Владимирович**, д-р мед. наук,  
профессор, ФГБУ «НИИР им. В. А. Насоновой»,  
Москва, Россия

**Немировский Александр Юрьевич**, канд. мед. наук,  
UCLA, Лос-Анджелес, США

**Олефир Юрий Витальевич**, д-р мед. наук,  
ст. науч. сотр., ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

**Стен Олссон**, MB, ChB, FRCP (Lond), FRACP, UMS,  
Уппсала, Швеция

**Айвор Ральф Эдвардс**, UMS, Уппсала, Швеция

**Сеткина Светлана Борисовна**, канд. фарм. наук,  
«ЦЭИЗ», Минск, Республика Беларусь

**Спасов Александр Алексеевич**, д-р мед. наук, про-  
фессор, академик РАН, ВГМУ, Волгоград, Россия

**Ястребова Надежда**, канд. фарм. наук, UMS,  
Уппсала, Швеция

# SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice journal

---

«Safety and Risk of Pharmacotherapy» is a peer-reviewed scientific and practical journal aimed at specialists in the field of drug safety — clinical pharmacologists, specialists of expert institutions, pharmacovigilance commissioners of pharmaceutical organizations, as well researchers of preclinical and clinical trial centers, employees of regulatory and supervisory bodies in the sphere of medicinal products circulation, research institutes, teachers and students of medical and pharmaceutical universities, doctors and pharmacists in Russia and abroad.

The first issue of the journal «Safety of medicines» was carried out by the teaching staff of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Friendship University of Peoples in 1994, in 2006–2012 the journal was called «Safety of medicines and pharmacovigilance». A distinctive feature of the publication for several decades is that this journal in Russia and EEC states devoted to the important parts of of clinical pharmacology — drugs safety and pharmacovigilance (detection, assessment and prevention of undesirable consequences of the use of medicines).

## SECTIONS:

- Editorial
- Reviews
- Original articles
- Relevant information
- Other

---

## EDITOR-IN-CHIEF:

**Lepakhin Vladimir K.**, MD, PhS, Dsc, Professor, academician of the RAS, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF:

**Romanov Boris K.**, MD, DSc (Med), FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

## EXECUTIVE EDITOR:

**Darmostukova Maria A.**, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

## SCIENTIFIC EDITOR:

**Alyautdin Renad N.**, MD, PhS, Dsc, Professor, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

## EDITOR:

**Velts Natalia Y.**, PhD, Associate Professor, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

## EDITORIAL BOARD:

**Bukatina Tatyana M.**, PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

**Zatolochina Karina E.**, PhD, EIHE «PFUR», Moscow, Russia

**Kazakov Alexander S.**, PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

**Maksimov Maxim L.**, MD, DSc (Med), Associate Professor, GAUZ «Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», Kazan, Russia

**Merkulov Vadim A.**, MD, PhS, Dsc, Professor, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

**Pasternak Evgenia Y.**, PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

**Snegireva Irina I.**, PhD, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

**Khalin Igor V.**, PhD, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

**Ziganshin Airat U.**, MD, PhS, Dsc, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Pereverzev Anton P.**, PhD, FSBI «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov», Moscow, Russia

**Morokhina Svetlana Y.**, PhD, FSBI «The First Moscow State Medical University named after IM Sechenov», Moscow, Russia

**Korobov Nikolai V.**, PhD, scientific secretary of the FSI «The State Institute of Medicines and Good Practices», Moscow, Russia

## EDITORIAL COUNCIL:

**Astakhova Alla V.**, PhD, Associate Professor, «PFUR», Moscow, Russia

**Ismail Nafiza Muhammad**, Professor of International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia

**Kasparov Sergey A.**, MD, PhS, Dsc, Professor, the University of Bristol, Bristol, United Kingdom

**Muraviev Yuri V.**, MD, PhS, Dsc, Professor, FSBI «NIIR named after V. A. Nasonova», Moscow, Russia

**Nemirovsky Alexander Y.**, PhD, UCLA, Los Angeles, USA

**Olefir Yuri V.**, MD, Dsc, FSBI «SCEEMP», Moscow, Russia

**Stan Olsson**, MB, ChB, FRCP (Lond), FRACP, UMS, Uppsala, Sweden

**Ivor Ralph Edwards**, UMS, Uppsala, Sweden

**Setkina Svetlana B.**, PhD, the Republican Unitary Enterprise «Center for Expertise and Testing in Health Care», Minsk, Republic of Belarus

**Spasov Alexander A.**, MD, Dsc, Professor, Academician of the RAS, Honored Scientist of Russia, VSMU, Volgograd, Russia

**Yastrebova Nadezhda**, PhD, UMS, Uppsala, Sweden



ISSN 2312-7821

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 6, № 1  
Январь – март 2018

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

## СОДЕРЖАНИЕ

Редакторская колонка . . . . . 5

### Оригинальные статьи

Подготовка периодического отчета по безопасности лекарственного препарата  
*Б. К. Романов, Р. Н. Аляутдин, С. В. Глаголев, В. А. Поливанов, А. Е. Крашенинников* . . . . . 6

Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения  
*Н. Ю. Вельц, Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина, Г. В. Кутехова* . . . . . 11

Никотиновая зависимость и нейropsychические эффекты варениклина  
*Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Р. Н. Аляутдин, Т. В. Романова, И. И. Снегирева* . . . . . 19

Безопасность воспроизведенного финголимода  
*О. М. Коваль, Н. В. Хачанова, М. В. Журавлева, А. Г. Фисун, М. В. Давыдовская, К. А. Кокушкин* . . . . . 23

Случай динамической непроходимости кишечника,  
обусловленной индивидуальной непереносимостью винкристина у ребенка 5 лет  
*С. С. Постников, В. А. Стрыков, М. Н. Костылева, Е. С. Ильина, А. Н. Грацианская, А. Б. Строк* . . . . . 32

### Актуальная информация

Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов . . . . . 36

### Разное

Карта-извещение о НР . . . . . 42

Правила для авторов . . . . . 44

### Учредитель

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

### Издатель

ООО «Ваше Цифровое Издательство»

### ISSN

2312-7821

### Периодичность

4 раза в год

### Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-54707 от 17.07.2013 г.

### Адрес редакции

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

### Тел.

+7 (495) 234-61-04, доб. 61-85

### E-mail

birf@expmed.ru

### Онлайн-версия журнала

www.risksafety.ru

### Подписано в печать

05.02.2018

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2018



ISSN 2312-7821

# SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 6, No. 1

January – march 2018

## CONTENTS

Editorial . . . . . 5

### Original Articles

Preparation of a Periodic Safety Update Report

*B. K. Romanov, R. N. Alyautdin, S. V. Glagolev, V. A. Polivanov, A. E. Krashenninnikov* . . . . . 6

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Problems of Safe Use

*N. Yu. Velts, E. O. Zhuravleva, T. M. Bukatina, G. V. Kutekhova* . . . . . 11

Nicotine Dependence and Neuropsychotic Effects of Vareniclin

*T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, R. N. Alyautdin, T. V. Romanova, I. I. Snegireva* . . . . . 19

Safety of Generic Fingolimod

*O. M. Koval, N. V. Khachanova, M. V. Zhuravleva, A. G. Fisun, M. V. Davydovskaya, K. A. Kokushkin* . . . . . 23

The Case of Dynamic Intestinal Obstruction,

Caused by an Individual Intolerance to Vincristine in a Child of 5 Years

*S. S. Postnikov, V. A. Strykov, M. N. Kostyleva, E. S. Ilina, A. N. Gracianskaya, A. B. Strock* . . . . . 32

### Relevant Information

Analysis of the Decisions of Foreign Regulatory Authorities . . . . . 36

### Other

Adverse Drug Reaction Reporting Form . . . . . 42

Information for Authors . . . . . 44

#### Founder

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

#### Publisher

«Your Digital Publishing» LLC

#### ISSN

2312-7821

#### Publication Frequency

Quarterly

#### Mass media registration certificate

PI № FS77-54707 dated 17 July 2013

#### Address

8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051

#### Tel.

+7 (495) 234-61-04, ext. 61-85

#### E-mail

[birf@expmed.ru](mailto:birf@expmed.ru)

#### On-line version of the journal

[www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

#### Passed for printing

05/02/2018

© FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, 2018

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Почти 25 лет журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» остается уникальным русскоязычным изданием, информирующим клинических фармакологов о потенциальных рисках возникновения нежелательных реакций на лекарственную терапию.

С 1994 года трижды менялось название журнала, менялись его издатели, более чем в три раза увеличилась номенклатура лекарственных препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре Российской Федерации, неоднократно менялись нормативные требования в части контроля безопасности лекарственных средств.

Неизменными остались проблемы врачей лечебных специальностей и их пациентов, которые ежедневно рискуют столкнуться с побочным действием лекарственных препаратов. Поэтому редакция журнала продолжает обращать внимание всех субъектов обращения лекарственных средств на один из основных принципов лечения — «не навреди».

В 2018 году мы планируем познакомить наших читателей с новыми актуальными аспектами проблемы рисков фармакотерапии и ждем от вас оригинальные статьи и обзоры по вопросам, связанным с лекарственной безопасностью.

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

## ПОДГОТОВКА ПЕРИОДИЧЕСКОГО ОТЧЕТА ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

\* Б. К. Романов<sup>1,2</sup>, Р. Н. Аляутдин<sup>2</sup>, С. В. Глаголев<sup>3</sup>, В. А. Поливанов<sup>4</sup>,  
А. Е. Крашенинников<sup>5</sup>

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

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

<sup>3</sup> Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения,  
Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе,  
учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора,  
Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

<sup>5</sup> Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»,  
Российская Федерация, 127051, Москва, Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2

**Резюме.** Статья является продолжением публикации «Типовая форма периодического отчета по безопасности лекарственного препарата» в предыдущем номере журнала. Представлен рекомендуемый авторами подход к подготовке периодических отчетов по безопасности (ПОБ) лекарственных препаратов, обеспечивающий надлежащую разработку этого отчетного документа держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) лекарственных препаратов для последующего его представления в федеральную базу данных «Автоматизированная система «Фармаконадзор»». ПОБ прикрепляется в раздел «Периодический отчет» для последующей оценки в ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора представленной в нем информации научного и клинического характера. Даны практические рекомендации для уполномоченных по фармаконадзору ДРУ и медицинских авторов.

**Ключевые слова:** периодический отчет по безопасности лекарственного средства; периодический отчет по безопасности лекарственного препарата (ПОБ); Россия; держатель регистрационного удостоверения; лекарства

**Для цитирования:** Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Крашенинников АЕ. Подготовка периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 6–10. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-6-10

\* Контактное лицо: Романов Борис Константинович Romanov@exrmed.ru

## PREPARATION OF A PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT

\* B. K. Romanov<sup>1,2</sup>, R. N. Alyautdin<sup>2</sup>, S. V. Glagolev<sup>3</sup>, V. A. Polivanov<sup>4</sup>,  
A. E. Krasheninnikov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University  
named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor),  
4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording  
and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor,  
4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation

<sup>5</sup> Independent Noncommercial Organization «National Research Center of Pharmacovigilance»,  
2/2 Malaya Sukharevskaya square, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** This article is a continuation of the publication «Standard form of a Periodic safety update report» in the previous issue of the journal. This article recommendations for the preparation of Periodic safety update report (PSUR) to ensure the development of this report document license holders of certificates of registration of drugs for subsequent submission to the section «Periodic report» Federal Database «Automated system of Pharmacovigilance» and subsequent evaluation of the Roszdravnadzor the information of scientific and clinical nature are presented. This practical advices with step by step recommendations for medical authors are presented.

**Key words:** periodic safety update report; Russia, license holders; drugs; PSUR

**For citation:** Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA, Krashennnikov AE. Preparation of a Periodic Safety Update Report. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(1): 6–10. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-6-10

\* **Contact person:** Romanov Boris K. Romanov@expmed.ru

Статья является продолжением публикации «Типовая форма периодического отчета по безопасности лекарственного препарата» в предыдущем номере журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» [1].

Целью данной работы является представление рекомендаций по подготовке Периодического отчета по безопасности (ПОБ) лекарственных препаратов, обеспечивающих надлежащую разработку этого отчетного документа.

Подготовка ПОБ осуществляется на основании Приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 по форме и в сроки, приведенные в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Правила НПФ ЕАЭС) держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) всех зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения [2–5].

ПОБ представляются ДРУ рекомендуемым способом — автоматической регистрацией в разделе «Периодический отчет» федеральной базы данных АИС Росздравнадзора. Оценка ПОБ проводится экспертной организацией ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора в течение 60 рабочих дней с даты их поступления. При выявлении несоответствия представленного ПОБ требованиям Правил НПФ ЕАЭС — Росздравнадзор направляет ДРУ запрос о внесении изменений в ПОБ в срок, не превышающий 30 рабочих дней с даты получения запроса. При выявлении нежелательных реакций и иной информации по безопасности и эффективности, не содержащейся в инструкции по медицинскому применению, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, Росздравнадзор вправе запросить у держателя регистрационного удостове-

ния лекарственного препарата внеочередной ПОБ [2–5].

Алгоритм надлежащей подготовки ПОБ может быть представлен в виде 17 рекомендаций следующим образом.

1. Необходимо заблаговременно отслеживать сроки подготовки ПОБ и планировать рабочий график таким образом, чтобы у составителей было достаточно времени на сбор материала, его обработку и оформление. Авторы рекомендуют начинать подготовку за несколько дней до закрытия отчетного периода (сроки зависят от квалификации составителя, его загруженности и объема и сложности обрабатываемого материала).

2. Квалификация составителя ПОБ должна обеспечивать понимание им актуальных нормативных требований, знания всей необходимой для включения в ПОБ информации и методов работы с этой информацией.

3. Для подготовки и ознакомления с основными разделами ПОБ может быть использована типовая форма, размещенная в открытом доступе на Яндекс-диске (логин: M20171123, пароль: 20171123).

4. При ознакомлении с типовой формой составителем должно быть проверено ее соответствие актуальным нормативным требованиям — законодательству Российской Федерации и ЕАЭС.

5. При необходимости типовая форма ПОБ должна быть изменена или дополнена составителем ПОБ для приведения ее в соответствие с нормативными требованиями, актуальными на момент его подготовки. Рекомендуется следующий порядок этой работы для программы Word: в Windows — подстановкой ссылок в режиме «Рецензирование», для MacOS — вставкой примечаний в режиме «Вставка».

6. Для разных государств — членов ЕАЭС могут быть использованы разные норматив-

ные правовые акты. На момент подготовки статьи, для Российской Федерации — это Правила НПФ ЕАЭС [2] и Приказ Росздравнадзора № 1071 [3].

7. Необходимо проверить соответствие оформления, названий разделов, их порядка представления и содержания соответствующим нормативным требованиям (которые в различных странах могут отличаться друг от друга), заполняя в этом шаблоне своими данными вариативную часть, отмеченную курсивом.

8. Общие формальные требования к оформлению ПОБ при представлении документа в формате Word (\*.rtf, \*.doc, \*.docx):

- размер листа бумаги: А4;
- поля (для вертикальной ориентации листа): левое — 3 см, правое — 1,5 см, верхнее и нижнее — 2 см;
- шрифт: Times New Roman;
- размер шрифта: 12 пт;
- нумерация: нумеруется каждая страница, начиная с первой;
- колонтитулы: обязательны верхний или нижний, с кратким отражением содержания;
- сокращения: расшифровывать при их первом упоминании;
- ссылки: приводятся в соответствии с действующей редакцией Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы Международного комитета редакторов медицинских журналов [6].

9. Для достижения цели подготовки ПОБ необходимо установление соответствия информации по безопасности ЛП в течение отчетного периода ранее имевшейся информации и, в случае необходимости, принятия на основании новых данных решения о внесении изменений в регистрационную документацию.

10. Необходимо заполнить все разделы типовой формы ПОБ, используя официальную терминологию фармаконадзора на русском языке и универсальные методы проведения интегрированного анализа с установлением степени риска по всем показаниям, зарегистрированным для данного ЛП, с целью итогового определения соотношения «польза — риск», обеспечивающие прозрачность принятия решений, позволяющие учитывать количественные и качественные данные и обладающие возможностью интегрирования математических методов расчета и внедрения моделей, а также наличием детальных руко-

водств по использованию, например метод ProACT-URL, который является структурным методом оценки, включающим положения теории принятия решений (принципы, процессы, инструменты) включающим 8 последовательных шагов: оценка проблемы, оценка целей, альтернатив, последствий, выгод, неопределенностей, соотношений рисков между собой и связанные с этим решения [1].

11. При указании общего количества пациентов, подвергшихся воздействию ЛП по данным его применения на рынке используется установленная суточная доза ЛП (DDD (Defined Daily Dose), которая является расчетной средней поддерживающей суточной дозой ЛП, применяемого по основному показанию у взрослых массой 70 кг. Установленная суточная доза ЛП — это техническая единица измерения, которая не аналогична рекомендуемой суточной дозе, зависящей от степени тяжести, характера течения заболевания, массы тела пациента и т.д. Она определяется только для наиболее широко используемых комбинированных лекарственных препаратов, которым присвоен код Анатомо-терапевтической классификации (АТХ).

12. Обобщенные табличные данные для ПОБ должны быть подготовлены в соответствии с терминологическим классификатором Медицинского Словаря для Регулятивной Деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) актуальной версии [7].

13. Отнесение к числу серьезных нежелательных реакций и непредвиденных нежелательных реакций должно соответствовать методике, используемой для оценки индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях с использованием критериев серьезности и предвиденности, установленных законодательством [2, 3].

14. Поиск в научной и медицинской литературе публикаций, содержащих важную информацию о безопасности применения ЛП, должен включать сведения в базах данных Medline®, eLibrary и EMBASE® за отчетный период.

15. Обнаружение сигналов по безопасности ЛП должно осуществляться методом анализа электронной базы данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ведущейся ДРУ, сформированной на основе индивидуальных сообщений, полученных из спонтанной системы репортирования

и опубликованной медицинской литературы и иных источников информации.

16. При оценке эффективности мер минимизации риска необходимо учитывать возможное нахождение под дополнительным мониторингом, запросы ПОБ и Плана управления рисками Министерством здравоохранения Российской Федерации за предшествующий и отчетный период, осуществление мониторинга за безопасностью ЛП в рамках рутинного фармаконадзора — доступность информации о препарате для врачей и пациентов; адекватность информации о возможных рисках при применении препарата, а также мерах их минимизации в Инструкции по медицинскому применению и Листке-вкладыше; ограничении чрезмерного применения препарата размером упаковки.

17. Заключение ПОБ о соотношении «польза — риск» делается на основании результатов проведенного ДРУ комплексного анализа информации о пользе и риске, а также новых и накопленных (кумулятивных) данных по безопасности применения ЛП. Заключение должно содержать информацию о наличии либо отсутствии оснований для проведения дополнительных мероприятий по минимизации рисков при применении ЛП или внесения изменений в информацию по профилю его безопасности.

*Авторы не заявили о конфликте интересов*  
*The authors did not declare a conflict of interest*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Романов БК, Аляутдин РН, Дармостукова МА, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовая форма периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 148–160. [Romanov BK, Alyautdin RN, Darmostukova MA, Glagolev SV, Polivanov VA. Standard form of the Periodic Safety Update Report. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2017; 5(4): 148–160. (In Russ.)]
2. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [Интернет] (дата обращения: 01.12.2017). Доступно на: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/39003>. [Order of Roszdravnadzor of 15.02.2017 № 1071 «On approval of the Procedure of pharmacovigilance». [Internet] (cited 2017 December 1). Available from: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/39003>. (In Russ.)]
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [Интернет] (дата обращения: 01.12.2017). Доступно на: [http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd\\_21112016\\_87](http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87). [The decision of the Board Eurasian economic Commission of 3.11.2016 № 87 «About approval of Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union». [Internet] (cited 2017 December 1). Available from: [http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd\\_21112016\\_87](http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87). (In Russ.)]
4. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31. [Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky ON, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 27–31. (In Russ.)]
5. Benefit-risk methodology project. Work package 3 report: Field tests [Internet] (cited 2017 December 1). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/09/WC500112088.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112088.pdf).
6. Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций [Интернет] (дата обращения: 01.12.2017). Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf>. [Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: preparation and editing of biomedical publications [Internet] (cited 2017 December 1). Available from: <http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf> (In Russ.)]
7. Медицинский Словарь для Регулятивной Деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) [Интернет] (дата обращения: 01.12.2017). Доступно на: <https://www.meddra.org/> [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [Internet] (cited 2017 December 1). Available from: <https://www.meddra.org/> (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

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

*Романов Борис Константинович.* Профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, д-р мед. наук

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

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

*Аляутдин Ренад Николаевич.* Начальник управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Российская Федерация. 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

*Глаголев Сергей Владимирович.* Заместитель начальника управления — начальник отдела организации фармаконадзора, канд. мед. наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора. Российская Федерация. 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

*Поливанов Виталий Анатольевич.* Директор Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств

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

*Крашенинников Анатолий Евгеньевич.* Генеральный директор, канд. фарм. наук

*Статья поступила 02.12.2017*  
*Article was received 2 December 2017*

## AUTHORS

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

*Romanov Boris K.* Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Pediatrics. MD, DSc (Med)

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

*Romanov Boris K.* Deputy General Director for Science Research. MD, DSc (Med)

*Alyautdin Renad N.* Director for Centre for Expert Evaluation of Drug Safety. MD, DSc (Med), prof.

Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), 4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation

*Glagolev Sergey V.* Deputy Head of Department — Chief of Department of Pharmacovigilance, PhD

Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor, 4/1 Slavjanskaja square, Moscow 109074, Russian Federation

*Polivanov Vitaly A.* Director of the Centre for Monitoring Effective, Safe and Rational use of Medicinal Products

Independent Noncommercial Organization «National Research Center of Pharmacovigilance», 2/2 Malaya Sukharevskaya square, Moscow 127051, Russian Federation

*Krashennnikov Anatoly E.* General Director, PhD

*Принята к печати 15.01.2018*  
*Accepted for publication 15 January 2018*

## НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

\* Н. Ю. Вельц, Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина, Г. В. Кутехова

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

**Резюме.** Статья посвящена проблемам безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Проведен анализ 3963 спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных (АИС Росздравнадзора) за период с 07.12.2008 по 31.08.2017, с целью выявления информации о нежелательных реакциях, возникавших при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По анализируемым сообщениям наиболее часто нежелательные реакции регистрировались на препараты ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, ибупрофена, кеторолака. Всего было зарегистрировано 6257 нежелательных реакций. Наибольший удельный вес среди всех случаев нежелательных реакций составили нарушения со стороны иммунной системы, со стороны кожи и подкожных тканей и со стороны желудочно-кишечного тракта. Отсутствие терапевтической эффективности применения лекарственного средства была зарегистрировано в 280 случаях. Наиболее часто отмечены такие нежелательные реакции на НПВП, как ангионевротический отек, крапивница, гастрит эрозивный, кожная сыпь, повышение артериального давления. При условии безрецептурного отпуска лекарств и самолечения медицинским работникам необходимо проводить работу с населением для формирования ответственного отношения к применению лекарственных средств, предупреждения о возможных осложнениях самолечения и состояниях, требующих обязательного обращения к врачу.

**Ключевые слова:** НПВП; безрецептурный отпуск; нежелательные реакции; анализ спонтанных сообщений; АИС Росздравнадзора; безопасность применения лекарственных препаратов  
**Для цитирования:** Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ, Кутехова ГВ. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 11–18. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

\* Контактное лицо: Вельц Наталья Юрьевна Velts@expmed.ru

## NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: PROBLEMS OF SAFE USE

\* N. Yu. Velts, E. O. Zhuravleva, T. M. Bukatina, G. V. Kutekhova

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

**Abstract.** The article is devoted to the problems of safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The analysis of 3,963 spontaneous reports to the Russian database for the period from December 7, 2008 to August 31, 2017, with the aim of identifying information on adverse reactions that have occurred during the application of NSAIDs is presented. Most often unwanted reactions were registered for preparations of acetylsalicylic acid, diclofenac, ibuprofen, ketorolac. A total of 6,257 adverse reactions were recorded. The greatest specific weight among all cases of undesirable reactions were disorders of the immune system, skin, subcutaneous tissues and gastrointestinal tract. The lack of therapeutic effectiveness of drugs was recorded in 280 cases. Most often, such ADR on NSAIDs were angioedema, urticaria, erosive gastritis, skin rash, increased blood pressure. In case of using of the over-the-counter drugs and self-medication it is necessary to work with the population to form a responsible attitude to the use of medicines, warn of possible complications of self-medication and conditions requiring compulsory medical attention.

**Key words:** NSAIDs; over-the-counter drugs; undesirable reactions; analysis of spontaneous reports; AIS Roszdravnadzor; safety of drug use

**For citation:** Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Kutekhova GV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(1): 11–18. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

\*Contact person: Velts Natalia Yu. Velts@expmed.ru

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются вторыми по объемам применения после антибиотиков. Более 30 миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40 % — это пациенты в возрасте старше 60 лет [1, 2].

Первый представитель НПВП появился на фармакологическом рынке в конце XIX в., и в настоящее время данная группа препаратов является лидером среди ненаркотических анальгетиков [3, 4].

Известно, что основным элементом механизма действия НПВП является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназа (ЦОГ). Установлено, что существуют как минимум два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВП. ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирующих синтез факторов, обеспечивающих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, агрегацию тромбоцитов и почечный кровоток, а ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. При этом активность ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а экспрессируется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию [5].

Сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего действия, удобство использования, обусловленное разнообразием лекарственных форм, и доступность препаратов в аптечной сети определили большую популярность НПВП среди населения [6, 7].

Значительная доля НПВП доступна без рецепта. Этот фактор во многом определяет дополнительные требования к безопасности препаратов. Доступность НПВП определяет высокий уровень внимания к интегративным показателям нежелательных реакций при использовании этой фармакологической группы [8].

Целью нашего исследования стал анализ информации о нежелательных реакциях (НР), развившихся при применении НПВП, которая поступила в российскую базу спонтанных сообщений АИС Росздравнадзора.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших

в базу АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» в период с 07.12.2008 по 31.08.2017.

За указанный период в российскую базу поступило 3963 сообщения о нежелательных реакциях, возникших при применении НПВП, что составляет 2,82 % от всех сообщений, поступивших за этот период в указанную базу. Критерием включения в исследование являлось наличие в сообщениях информации о применении нестероидных противовоспалительных препаратов, повлекшем в последующем развитие нежелательной(-ых) реакции(-й) (НР).

Нами не учитывались дублирующие сообщения, невалидные сообщения, а также сообщения с применением комбинированных препаратов, в состав которых входил НПВП [9, 10].

Степень серьезности НР на ЛС определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [11].

При анализе клинической картины применялась классификация НР на ЛС в соответствии с классификатором поражений органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности — MedDRA® [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что в сообщениях, содержащих информацию о НПВП, присутствовали препараты с 12 МНН: ацетилсалициловая кислота, бензидамин, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам, нимесулид и эторикоксиб.

Количество торговых наименований по отдельным препаратам варьировалось от 13 до 1 (табл. 1).

Наиболее часто нежелательные реакции регистрировались на препараты ацетилсалициловой кислоты (21,62 %), диклофенака (18,55 %), ибупрофена (13,55 %), кеторолака (11,56 %).

Необходимо отметить, что некоторые препараты ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, ибупрофена, на которые было получено наибольшее количество сообщений о НР, могут отпускаться без рецепта. Безопасность их применения является важной современной задачей.

**Таблица 1.** Количество торговых наименований НПВП

МНН	Количество торговых наименований
Диклофенак	13
Кетопрофен	12
Ацетилсалициловая кислота	11
Ибупрофен	11
Мелоксикам	11
Кеторолак	5
Нимесулид	5
Диацереин	4
Индометацин	3
Декскетопрофен	2
Бензидамин	2
Эторикоксиб	1
Всего:	80

Подробная информация по количеству сообщений по каждому МНН представлена в табл. 2.

**Таблица 2.** Количество сообщений в базе за исследуемый период

МНН	Количество сообщений	%
Ацетилсалициловая кислота	857	21,62
Диклофенак	735	18,55
Ибупрофен	537	13,55
Кеторолак	458	11,56
Кетопрофен	358	9,03
Мелоксикам	334	8,43
Нимесулид	315	7,95
Эторикоксиб	166	4,19
Индометацин	101	2,55
Декскетопрофен	59	1,49
Бензидамин	37	0,93
Диацереин	6	0,15
Всего:	3963	100

Оценить истинную частоту нежелательных реакций не представляется возможным, так как нет информации об объемах потребления.

Всего было зарегистрировано 6257 нежелательных реакций. Они были распределены по 22 системно-органным классам согласно

классификации MedDRA и отдельно — случаи недостаточного терапевтического действия лекарственных средств (ЛС) (рис. 1). Наибольший удельный вес среди всех случаев нежелательных реакций составили нарушения со стороны иммунной системы (29,25 %), со стороны кожи и подкожных тканей (20,60 %) и со стороны желудочно-кишечного тракта (14,53 %).

Результаты представлены в табл. 3.

Отсутствие терапевтической эффективности применения лекарственного средства было зарегистрировано в 280 случаях: диклофенак — 59 случаев, эторикоксиб — 52, мелоксикам — 42, кетопрофен — 35, ибупрофен — 29, нимесулид — 21, кеторолак — 15, ацетилсалициловая кислота — 9, индометацин — 9, декскетопрофен — 7, бензидамин — 2 случая. На диацереин случаев неэффективности отмечено не было.

Наибольшее число НР было зарегистрировано у лекарственных препаратов, содержащих диклофенак, меньшее — диацереин (табл. 4).

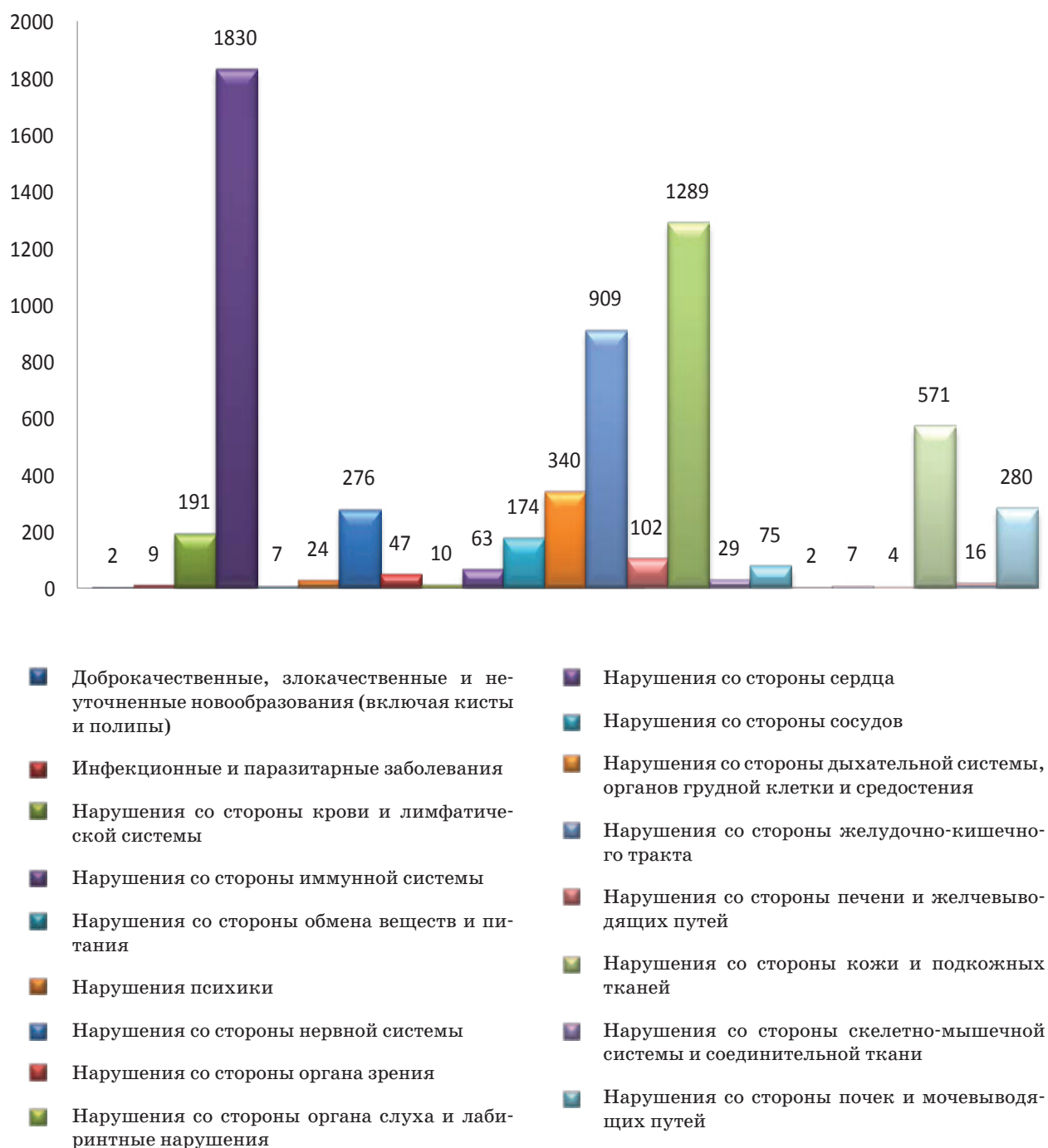
Анализ НР показал, что наиболее часто при применении НПВП развивались нарушения иммунной системы, которые носили схожий характер и проявлялись в форме кожной сыпи, ангионевротического отека, в том числе отека гортани.

Наиболее часто были отмечены нарушения со стороны иммунной системы у диацереина (55 %) и бензидамина (44 %), меньше всего — общие расстройства и нарушения в месте введения у кетопрофена (9 %) и мелоксикама (9 %) (табл. 5).

В системе АИС Росздравнадзора наиболее часто отмечены такие НР на НПВП, как ангионевротический отек, крапивница, гастрит эрозивный, кожная сыпь, повышение артериального давления (АД). Также были отмечены отсутствие терапевтической эффективности ЛС.

Наиболее часто был выявлен ангионевротический отек у диацереина (27,27 %) и бензидамина (22,58 %), меньше всего — повышение АД у эторикоксиба (6,17 %) (табл. 6).

Установлено, что из всех зарегистрированных в национальной базе сообщений о развитии НР при применении НПВП за указанный период в 47 случаях исходом стала смерть, из них 38 сообщений с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (БСД ПСС) «ЛС–SUSAR».



**Рис. 1.** Количество случаев НР, зарегистрированных в базе АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» в период с 07.12.2008 по 31.08.2017

**Таблица 3.** Количество сообщений по системно-органным классам

Системно-органный класс (MedDRA)	Количество сообщений	%
Нарушения со стороны иммунной системы	1830	29,25
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1289	20,60
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	909	14,53
Общие расстройства и нарушения в месте введения	571	9,13
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	340	5,44
Нарушения со стороны нервной системы	276	4,41
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	191	3,05
Нарушения со стороны сосудов	174	2,78
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	102	1,63
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	75	1,20
Нарушения со стороны сердца	63	1,01
Нарушения со стороны органа зрения	47	0,75
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	29	0,46
Нарушения психики	24	0,38
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	16	0,26
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	10	0,16
Инфекционные и паразитарные заболевания	9	0,14
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	7	0,11
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	7	0,11
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	4	0,06
Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния	2	0,03
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	2	0,03
Отсутствие терапевтической эффективности	280	4,48
Всего:	6257	100

**Таблица 4.** Количество нежелательных реакций на НПВП в базе АИС Росздравнадзора

МНН	Количество НР	%
Диклофенак	1238	19,78
Ацетилсалициловая кислота	1004	16,05
Кеторолак	862	13,78
Ибупрофен	846	13,52
Кетопрофен	597	9,54
Мелоксикам	563	9,00
Нимесулид	534	8,53
Эторикоксиб	227	3,63
Индометацин	192	3,07
Декскетопрофен	121	1,93
Бензидамин	62	0,99
Диацереин	11	0,18
Всего:	6257	100

Таблица 5. Количество наиболее часто встречаемых нежелательных реакций по системам (%)

НПВП	Нарушения со стороны				
	иммунной системы	желудочно-кишечного тракта	кожи и под-кожных тканей	дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	общие расстройства и нарушения в месте введения
Ацетилсалициловая кислота	26	23	13		
Бензидамин	44		23	18	
Декскетопрофен	30	13	19		11
Диацереин	55		27		
Диклофенак	27	12	19		17
Ибупрофен	35		35		
Индометацин	18	15	27		10
Кетопрофен	26	17	28		9
Кеторолак	34	10	20	10	
Мелоксикам	26	23	14		9
Нимесулид	34	15	20		
Эторикоксиб	19	15			

Таблица 6. Количество наиболее часто встречаемых нежелательных реакций (%)

ЛС	Наиболее часто встречающиеся НР					Отсутствие терапевтической эффективности
	ангионевротический отек	крапивница	гастрит эрозийный	кожная сыпь	повышение АД	
Ацетилсалициловая кислота	8,06	10,46	6,78			
Бензидамин	22,58			8,06		
Декскетопрофен	9,92	6,61				5,79
Диацереин	27,27	27,27				
Диклофенак	12,12	9,53				4,76
Ибупрофен	15,48	138		8,04		
Индометацин	10,42	5,73				4,69
Кетопрофен	13,23	10,05				5,86
Кеторолак	15,19	10,55				
Мелоксикам	14,56	8,53	8,35			
Нимесулид	17,98	14,04				
Эторикоксиб	13,66				6,17	22,91

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*Пациентка С.К., 7 лет.* Поступила в отделение анестезиологии и реанимации детской больницы с диагнозом: синдром Рея, отек мозга.

Из анамнеза известно, что у девочки начался подъем температуры, кашель. Бабушка лечила самостоятельно по 1 таблетке ацетилсалициловой кислоты 3 раза в день, парацетамола по 1 таблетке 3 раза в день. Дополнительно девочка сама пила ацетил-

салициловую кислоту, считая таблетки витаминами (запись в истории болезни). Через 2 дня произошло ухудшение состояния, многократная рвота. Доставлена в клинику с нарушением сознания, дыхания, многократной рвотой, с кровью в моче. Интубирована, переведена на ИВЛ терапию, начат форсированный диурез, введение АЦЦ в 150 мг/кг, очистительная клизма, промывание желудка. Проводилось симптоматическое лечение. Состояние прогрессивно

продолжало ухудшаться: нарастание комы до 3-й степени, развитие гипостатической пневмонии, флегмона правой кисти, нестабильность гемодинамики, нарастание кислородной недостаточности. На 6-й день на фоне нарастания сердечно-сосудистой недостаточности произошла остановка сердца. Реанимационные мероприятия без положительного эффекта, констатирована смерть.

*Пациент Г.А., 3 года.* Поступил в отделение анестезиологии и реанимации детской больницы с диагнозом: отек мозга.

Из анамнеза известно, что ребенок заболел остро с повышением температуры до 39–40 °С. Мать самостоятельно давала мальчику ацетилсалициловую кислоту по 1/2 таблетки от взрослой дозы, при этом не может указать точную суточную дозу (через каждые два-три часа в течение суток). Через 3 дня ребенок стал заторможенным, отмечались кратковременные потери сознания. Впервые обратились к врачу на 4-й день, ребенок был осмотрен и транспортирован в стационар с явлениями токсикоза и отека мозга. На момент поступления диурез был сохранен. На фоне проводимых реанимационных мероприятий на 5-й день больной умер. При патологоанатомическом вскрытии были выявлены признаки острых токсико-дистрофические изменений гепатоцитов, отек мозга.

Приведенные выше истории болезни представлены в данной статье с целью подчеркнуть ситуацию, когда отпускаемый безрецептурно препарат строго противопоказан детям и может вызвать потенциально опасные для жизни осложнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты довольно часто могут вызывать серьезные нежелательные реакции, особенно при условии безрецептурного отпуска этих ЛС.

Медицинским работникам необходимо проводить работу с населением для формирования ответственного отношения к применению лекарственных средств, предупреждения о возможных осложнениях самолечения и состояниях, требующих обязательного обращения к врачу.

Таким образом, корректная оценка факторов риска возникновения побочных эффектов, грамотное назначение и применение НПВП, позволяют существенно увеличить безопасность симптоматического лечения

многих широко распространенных заболеваний человека.

*Авторы не заявили о конфликте интересов*  
*The authors did not declare a conflict of interest*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амелин АВ, Волчков ВА, Дмитриев ВА и др. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. ЮД Игнатова, ВГ Кукеса, ВИ Мазурова. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. [Amelin AV, Volchikov VA, Dmitriev VA, et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ed. YuD Ignatova, VG Kukesa, VI Mazurov. Moscow: GEOTAR Media; 2010. (In Russ.)]
2. Фокина НМ, Дудник ЕН. НПВП: системное и локальное применение (выбор специалиста). Русский медицинский журнал 2013; 6: 320–321. [Fokina NM, Dudnik EN. NSAIDs: systemic and local application (specialist choice). Russian Medical Journal 2013; 6: 320–321. (In Russ.)]
3. Каратеев АЕ. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. Русский медицинский журнал 2015; 7: 392–398. [Karateev AE. Modification of traditional NSAIDs as a method of increasing their safety and ease of use. Russian Medical Journal 2015; 7: 392–398. (In Russ.)]
4. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Краткий курс истории НПВП. Научно-практическая ревматология 2012; 50(3): 101–116. [Karateev AE, Uspensky YP, Pakhomova IG, Nasonov EL. A concise course of the history of NSAIDs. Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(3): 101–116. (In Russ.)]
5. Фармакология / под ред. РН Аляутдина. М.: ГЭОТАР Медиа; 2004. [Pharmacology. Ed. RN Alautdin. Moscow: GEOTAR Media; 2004. (In Russ.)]
6. Каратеев АЕ. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? Русский медицинский журнал 2013; 13: 673–680. [Karateev AE. What is better for the prevention of NSAIDs-gastropathy: coxibs or a combination of «traditional» NSAIDs and gastroprotector? Russian Medical Journal 2013; 13: 673–680. (In Russ.)]
7. Шварц ГЯ. Фармакогенетические особенности метаболизма современных НПВП и риск гастротоксических осложнений. Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия 2010; 1(1): 65–70. [Schwartz GYa. Pharmacogenetic features of the metabolism of modern NSAIDs and the risk of gastro-toxic complications. Medicines: applied pharmacology and personalized pharmacotherapy 2010; 1(1): 65–70. (In Russ.)]
8. Красных ЛМ, Смирнов ВВ, Василенко ГФ, Горошко ОА, Егоренков ЕА, Зозина ВИ. Разли-

- чия в фармакокинетике ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 117–121. [Krasnykh LM, Smirnov VV, Vasilenko GF, Goroshko OA, Egorenkov EA, Zozina VI. Differences in the pharmacokinetics of ibuprofen in mono- and multi-component drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 117–121. (In Russ.)]
9. Казаков АС, Затолочина КЭ, Романов БК, Букатина ТМ, Вельц НЮ. Система управления рисками — важная часть Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP). Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; 1: 21–27. [Kazakov AS, Zatolochina KE, Romanov BK, Bukatina TM, Velts NYu. The risk management system is an important part of the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Rules. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2016; 1: 21–27. (In Russ.)]
10. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2(3): 28–30. [Romanov BK, Tоропова II, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 2(3): 28–30. (In Russ.)]
11. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Интернет]. 2017 (дата обращения: 04.12.2017). Доступно на: <https://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> [Federal Law of April 12, 2010 No 61-FZ «On the circulation of medicine» [Internet]. 2017 (cited 04 December 2017). Available from: <https://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html/> (In Russ.)]
12. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). Москва: 2017. [Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow: 2017. (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

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

*Вельц Наталья Юрьевна.* Старший аналитик научно-методического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент

*Журавлева Евгения Олеговна.* Начальник научно-аналитического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

*Букатина Татьяна Михайловна.* Старший аналитик научно-методического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

*Кутехова Галина Викторовна.* аналитик 1 категории научно-аналитического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

*Статья поступила 07.12.2017*

*Article was received 7 December 2017*

## 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

*Velts Natalia Yu.* Senior Analyst of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

*Zhuravleva Eugenia O.* Head of the Department of Science and Analysis Department of the DEMPS

*Bukatina Tatyana M.* Senior Analyst of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

*Kutekhova Galina V.* Analyst of the 1st category of the Department of Science and Analysis Department of the DEMPS

*Принята к печати 22.01.2018*

*Accepted for publication 22 January 2018*

## НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАРЕНИКЛИНА

\* Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Р. Н. Аляутдин, Т. В. Романова, И. И. Снегирева

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

**Резюме.** Варениклин — частичный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, используемый для терапии никотиновой зависимости. Эффективность и безопасность применения варениклина при лечении никотиновой зависимости были доказаны в клиническом исследовании EAGLES. В статье представлены сообщения регуляторного органа США (FDA) о риске развития нейropsychических нежелательных реакций на фоне приема варениклина. Так, в одном из последних сообщений, за 2016 г., FDA были представлены сведения о риске развития следующих серьезных психоневрологических нежелательных реакций на фоне приема варениклина: депрессия, маниакальный синдром, психоз, галлюцинации, бред, гомицидальные идеи, агрессия, возбуждение, тревога, паника, суицидальные идеи, попытки совершения самоубийства. Данные нежелательные реакции наблюдались как у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе, так и без них.

**Ключевые слова:** никотиновая зависимость; варениклин; нарушения психики; депрессия; суицидальные мысли; суицидальное поведение

**Для цитирования:** Букатина ТМ, Казаков АС, Аляутдин РН, Романова ТВ, Снегирева ИИ. Никотиновая зависимость и нейropsychические эффекты варениклина. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 19–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-19-22

\* **Контактное лицо:** Букатина Татьяна Михайловна Bukatina@expmed.ru

## NICOTINE DEPENDENCE AND NEUROPSYCHOTIC EFFECTS OF VARENICLINE

\* T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, R. N. Alyautdin, T.V. Romanova, I. I. Snegireva

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

**Abstract.** Varenicline is a partial agonist of nicotinic acetylcholine receptors for the therapy of nicotine addiction. The efficacy and safety of the use of varenicline in the treatment of nicotine dependence have been demonstrated in clinical trial EAGLES. These studies describe adverse reactions such as mental disorders: depression, suicidal thoughts, suicidal behavior. However, data on the increase in the incidence of these adverse reactions during longer treatment with varenicline was not obtained. In 2016, the FDA has been presented with information about the risk of development the following serious neuropsychiatric adverse reactions on the using of varenicline: depression, manic syndrome, psychosis, hallucinations, delusions, homicidal ideation, aggression, agitation, anxiety, panic, suicidal ideation, attempt of suicide. These adverse reactions were observed in patients with and without psychiatric disorders.

**Key words:** nicotine dependence; varenicline; psychical disorders; depression; suicidal ideation; suicidal behavior

**For citation:** Bukatina TM, Kazakov AS, Alyautdin RN, Romanova TV, Snegireva II. Nicotine dependence and neuropsychotic effects of varenicline. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(1): 19–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-19-22

\* **Contact person:** Bukatina Tatyana M. Bukatina@expmed.ru

Во всем мире курение остается одной из основных предотвратимых причин заболеваемости и преждевременной смерти. Курение сигарет является фактором риска для различных заболеваний, таких как рак (включая рак легких), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные нарушения [1–3].

Около 1,3 миллиарда человек в мире курят табак. По данным ВОЗ, более 7 миллионов людей ежегодно умирают из-за курения сигарет. При этом более 6 миллионов из этих случаев приходится на непосредственных потребителей и бывших потребителей табака, и около 890 000 — приходится на некурящих людей, подвергшихся вторичному воздействию табачного дыма. Почти 80 % из более чем одного миллиарда курильщиков в мире живет в странах с низким и средним уровнем дохода, на которые и приходится самое тяжелое бремя связанных с табаком болезней и смертности [4, 5].

Лечение различными методами, которое помогает людям успешно бросить курить, оказывает важное влияние на здоровье и продолжительность жизни. Среди медикаментозных средств поддержки отказа от табакокурения достаточно широкую распространенность получила никотиновая заместительная терапия (НЗТ). Несмотря на множество форм выпуска (жевательная резинка, сублингвальные таблетки, пластыри, назальные спреи, ингаляторы) и активную разработку новых лекарственных форм, эффективность НЗТ не превышает 6–8 % [6, 7].

Другой отличимый метод терапии зависимости от табакокурения — использование лекарственных препаратов, механизм действия которых связан с ингибированием никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (НАХР) [7]. Зависимость от никотина обусловлена влиянием препарата на рецепторы в головном мозге, которые стимулируют высвобождение дофамина. Одним из лекарственных средств, относящегося к группе препаратов первого выбора, является варениклин, проявляющего свойства частично агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Этот препарат обладает высоким сродством и избирательностью (селективностью) к  $\alpha 4\beta 2$  НАХР. Варениклин, связываясь с НАХР, препятствует соединению никотина с данными рецепторами, тем самым

проявляя свойства антагониста. При этом, в отличие на реакцию на никотин, дофамин выделяется на 40–60 % меньше. Поэтому у людей с никотиновой зависимостью чувство комфорта сопровождается без возникновения симптомов синдрома отмены при прекращении курения. При табакокурении при приеме варениклина не наблюдается дополнительное увеличение концентрации дофамина. Поэтому курильщики не испытывают чувства удовольствия от никотина, и желание в курении снижается [1, 8].

В 2009 г. Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) опубликовало предупреждение о том, что использование варениклина может привести к поведенческим изменениям, таким как враждебность, возбуждение, депрессия, суицидальные мысли и суицидальное поведение [9].

EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study — оценка нежелательных явлений в рамках глобального исследования средств для борьбы с курением) — крупнейшее международное клиническое исследование одобренных препаратов для борьбы с курением, в котором проводилось сравнение нейropsychической безопасности у взрослых пациентов с наличием психических расстройств и при их отсутствии варениклина и бупропиона с группами плацебо и использующих никотиновый пластырь.

Первичной конечной точкой безопасности в исследовании EAGLES являлось фиксирование хотя бы одного случая возникновения побочных реакций, проявившихся беспокойством, непривычными (странными) ощущениями, враждебностью, депрессией, бредом, галлюцинациями, маниакальным состоянием, состоянием интенсивного страха, психозом, состоянием чрезмерного эмоционального подъема, возбуждением, сопровождавшимся сильным чувством тревоги или страха, склонностью к самоубийству или завершенным самоубийством.

Частота встречаемости нежелательных реакций, включенных в первичную конечную точку эффективности и безопасности, у пациентов, не имевших в анамнезе нарушений со стороны психики, составляла:

- для варениклина — 1,3 %;
- для бупропиона — 2,2 %;
- для никотинового пластыря — 2,5 %;
- для группы плацебо — 2,4 %.

Частота встречаемости данных нежелательных явлений у пациентов с нарушениями психики в анамнезе составляла:

- для варениклина — 6,5 %;
- для бупропиона — 6,7 %;
- для никотинового пластыря — 5,2 %;
- в группе плацебо — 4,9 %.

Разность между рисками у пациентов без наличия в анамнезе нарушений психики была следующей: для групп варениклин — плацебо и бупропион — плацебо в первичной конечной точки эффективности и безопасности —  $-1,28$  (95 % ДИ  $-2,40$  к  $-0,15$ ) и  $-0,08$  ( $-1,37$  к  $1,21$ ); для варениклин — никотиновый пластырь и бупропион — никотиновый пластырь —  $-1,07$  ( $-2,21$  к  $0,08$ ) и  $0,13$  ( $-1,19$  к  $1,45$ ), соответственно. У исследуемых пациентов с расстройствами психики в анамнезе разность между рисками составила: для варениклин — плацебо и бупропион — плацебо —  $1,59$  ( $-0,42$  к  $3,59$ ) и  $1,78$  ( $-0,24$  к  $3,81$ ); для варениклин — никотиновый пластырь и бупропион — никотиновый пластырь —  $1,22$  ( $-0,81$  к  $3,25$ ) и  $1,42$  ( $-0,63$  к  $3,46$ ), соответственно. В обеих группах пациентов 95 % ДИ, связанный с этой разностью рисков, был ниже нуля или включал ноль. Из всех терапевтических групп пациентов, включая группу плацебо, количество нейropsychических нежелательных эффектов было выше в когорте пациентов с нарушениями психики в анамнезе по сравнению с группой пациентов без наличия в анамнезе психических расстройств [10].

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями в данном исследовании, были: у пациентов, принимавших варениклин, — тошнота (25 %); пациентов, принимавших бупропион, — бессонница (12 %); пациентов с никотиновым пластырем — необычные сновидения (12 %) и в группе плацебо — головная боль (10 %) [10].

Несмотря на то что данное исследование не показало значительного увеличения числа серьезных нейropsychических нежелательных явлений при приеме варениклина по сравнению с плацебо и никотиновым пластырем в 2016 г. FDA опубликовало сообщение о риске развития серьезных психоневрологических нежелательных реакций при приеме варениклина: смена настроения (депрессия, маниакальный синдром), психоз, галлюцинации, бред, суицидальные идеи, агрессия, возбуждение, тревога, паника,

суицидальные идеи, попытки совершения самоубийства. Данные нежелательные реакции наблюдались у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе и без них [11].

Зависимость от табакокурения — хроническое состояние, характерное для многих людей, которое требует повторных вмешательств для достижения и поддержания стойкого отказа от курения. Основная причина этого состояния заключается в наличии в табаке никотина, зависимость от которого и приобретается в течение длительного употребления табачных изделий. Никотин обладает свойством изменять состояние психики человека, а также влияет на многие органы и системы организма.

Одним из препаратов с доказанной фармакологической эффективностью в качестве лечения никотиновой зависимости является варениклин [12, 13]. Снижение тяги к курению и поддержание комфортного состояния курильщика происходит за счет активации варениклином  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, тем самым способствуя высвобождению дофамина. Блокируя связывание никотина с данными рецепторами, лекарственный препарат снижает чувство удовольствия, связанное с курением. Таким образом, лечение зависимости от табакокурения становится более эффективным. Однако в связи с тем, что применение данного препарата связано с риском развития нейropsychических нежелательных реакций необходимо это учитывать при назначении варениклина [13, 14].

*Авторы не заявили о конфликте интересов*  
*The authors did not declare a conflict of interest*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crawford P, Cieslak D. Varenicline for Smoking Cessation. Am. Fam. Physician 2017; 96(5): online.
2. Hayato A, Shinji O, Akio N, Kousuke O, Shigeru O, Naoko I, et al. Assessment of the Risk of Suicide-Related Events Induced by Concomitant Use of Antidepressants in Cases of Smoking Cessation Treatment with Varenicline and Assessment of Latent Risk by the Use of Varenicline. PLoS One 2016; 11(9): 1–12.
3. Журавлева МВ, Кулес ВГ, Прокофьев АВ и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 20–24. [Zhuravleva MV, Kules VG, Prokofiev AB, et al. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2015; (2): 20–24. (In Russ.)]

4. Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, et al. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350.
5. Tobacco Fact sheet. WHO; [Internet]. 2017 (cited 10 May 2017). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.
6. Neil M Davies, Taylor G, Amy E Taylor, et al. What are the effects of varenicline compared with nicotine replacement therapy on long-term smoking cessation and clinically important outcomes? Protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5(11): e009665.
7. Родионов АВ. Новые возможности лечения никотиновой зависимости у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: эффективность и безопасность вarenиклина. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология 2016; 42(2): 2–5. [Rodionov AV. New Opportunities of Treatment of Nicotine Addiction in Patients with Cardiovascular Disease: Efficacy and Safety of Varenicline. Effective pharmacotherapy. Cardiology and Angiology 2016; 42(2): 2–5. (In Russ.)]
8. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J. Med. Chem.* 2005; 48(10): 3474–3477.
9. FDA Requires New Boxed Warnings for the Smoking Cessation Drugs Chantix and Zyban (1 July 2009) [Internet]. 2017 (cited 10 May 2017). Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm170906.htm>.
10. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 2016; 387(10037): 2507–2520.
11. Drug Safety Labeling Changes (SLC). CHANTIX (VARENICLINE TARTRATE) (16 December 2016) [Internet]. 2017 (cited 10 May 2017). Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=388>.
12. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). М., 2017. [Avedev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow, 2017. (In Russ.)]
13. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14. [Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring the safety of medicines. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 3(4): 11–14. (In Russ.)]
14. Романов БК, Торопова ИА, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30. [Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 2: 28–30. (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

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

*Букатина Татьяна Михайловна.* Старший аналитик научно-методического отдела Управление экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

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

*Аляутдин Ренад Николаевич.* Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук

*Романова Татьяна Владимировна.* Аналитик первой категории научно-аналитического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

*Снегирева Ирина Илларионовна.* Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

## 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 Tatyana M.* Senior Analyst of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

*Kazakov Alexander S.* Head of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

*Alyautdin Renad N.* Head of the DEMPS. MD, PhD, DSc, prof.

*Romanova Tatyana V.* Analyst of the 1st category of the Department of Science and Analysis Department of the DEMPS

*Snegireva Irina I.* Head of the Department for Evaluation of MIBPs-associated Adverse Effects. PhD

Статья поступила 08.12.2017  
Article was received 8 December 2017

Принята к печати 22.01.2018  
Accepted for publication 22 January 2018

## БЕЗОПАСНОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ФИНГОЛИМОДА

О. М. Коваль<sup>1</sup>, Н. В. Хачанова<sup>2</sup>, \* М. В. Журавлева<sup>3</sup>, А. Г. Фисун<sup>1</sup>,  
М. В. Давыдовская<sup>1</sup>, К. А. Кокушкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»,  
Российская Федерация, 121096, Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Резюме.** Воспроизведенный препарат финголимода (Несклер, Россия) был зарегистрирован в 2014 г. В 2016 г. была инициирована наблюдательная программа оценки безопасности терапии Несклером у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом при переходе с оригинального препарата и при первичном назначении. Данная программа проводилась в 8 клинических центрах в 7 регионах России — Москве, Московской области, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону, Уфе, Челябинске и Кургане. Проведен анализ результатов терапии рассеянного склероза ремиттирующего характера течения у 94 пациентов обоих полов в возрасте  $35 \pm 8,9$  года, получавших финголиمود в течение 12 месяцев. Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование составила  $8,6 \pm 4,9$  года. Первая группа пациентов (74,47 %) получила до этого терапию оригинальным препаратом, 25,53 % пациентов (вторая группа) не получали ранее финголиמוד. Результаты проведенной программы указывают на хороший профиль безопасности, сопоставимый с ранее опубликованными данными по применению оригинального препарата Гилениа.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; финголиمود; Несклер; безопасность; Гилениа

**Для цитирования:** Коваль ОМ, Хачанова НВ, Журавлева МВ, Фисун АГ, Давыдовская МВ, Кокушкин КА. Безопасность воспроизведенного финголимода. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 23–31. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-23-31

\* Контактное лицо: Журавлева Марина Владимировна ZhuravlevaMV@expmed.ru

## SAFETY OF GENERIC FINGOLIMOD

O. M. Koval<sup>1</sup>, N. V. Khachanova<sup>2</sup>, \* M. V. Zhuravleva<sup>3</sup>, A. G. Fisun<sup>1</sup>,  
M. V. Davydovskaya<sup>1</sup>, K. A. Kokushkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Institution of Moscow City  
«Clinical Trails and Healthcare Technology Assessment of Moscow Department of Healthcare»,  
12/2 Minskaja str., Moscow 121096, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
1 Ostrovitjanova str., Moscow 117997, Russian Federation

<sup>3</sup> 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 (Sechenovskiy University),  
8/2 Trubetskaja str., Moscow 119991, Russian Federation

**Abstract.** Generic drug of fingolimod (Nesclair, Russia) receives marketing authorisation in 2014. In 2016, was initiated the Post-authorisation safety study (PASS) to evaluate the safety of Nesclair in patients with remitting multiple sclerosis (MS) vs. original drug and in the primary assignment. This PASS was conducted at 8 clinical centres in 7 regions of Russia — Moscow, Moscow region, St. Petersburg, Rostov-on-Don, Ufa, Chelyabinsk, Kurgan. The results of therapy of MS in 94 patients of both sexes, aged  $35 \pm 8.9$  years, who have got fingolimod for 12 months are presented. The average duration of disease at inclusion in the study was  $8.6 \pm 4.9$  years. 74.47 per cent (1 group) received this therapy with the original drug, 25.53 per cent of patients (group 2) have not received previous fingolimod. The results of the program indicate a good safety profile, comparable with previously published data on the use of the original drug.

**Key words:** multiple sclerosis; fingolimod; Necklair; safety; Gilenia

**For citation:** Koval OM, Khachanova NV, Zhuravleva MV, Fisun AG, Davydovskaya MV, Kokushkin KA. Safety of generic fingolimod. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2018; 6(1): 23–31. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-23-31

**\* Contact person:** Zhuravleva Marina V. ZhuravlevaMV@expmed.ru

Основу патогенетической терапии рассеянного склероза (РС) составляют препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Доминирующее значение среди всех ПИТРС в настоящее время занимают четыре препарата «первой линии» — три бета-интерферона и глатирамера ацетат. Терапевтическая эффективность ПИТРС подтверждена исследованиями, соответствующими современным требованиям доказательной медицины. Результаты двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований доказали, что длительная терапия ПИТРС позволяет значительно уменьшить клиническую и МРТ активность заболевания и ограничить прогрессирование инвалидности пациентов с РС.

После истечения в 2010 г. срока патентной защиты на оригинальные бета-интерфероны на фармацевтический рынок России в рамках федеральной программы начали поступать биоаналоги (биосимиляры) — воспроизведенные биологические лекарственные средства [12]. К 2018 г. в России накоплен значительный положительный опыт применения биоаналогов интерферона бета как зарубежного, так и отечественного производства [10, 13, 14].

В 2016 г. в России было зарегистрировано три российских биоаналога глатирамера ацетата (олигопептида, структурного аналога миелина), результаты использования которых в пострегистрационной практике еще не были опубликованы.

В 2010–2015 гг. арсенал средств терапии РС дополнили препараты для приема внутрь с принципиально новыми механизмами действия: финголимод, терифлуномид, диметилфумарат. Первый из этих препаратов — финголимод (Гилениа, Novartis) был зарегистрирован в России в 2010 г. для лечения ремиттирующего РС. В Европейском союзе и в России финголимод отнесен к препаратам «второй линии», назначаемым при неэффективности препаратов «первой линии», либо при быстро прогрессирующем агрессивном течении РС, либо JC-вирус-положительным пациентам после двух лет терапии натализумабом. К настоящему времени накоплен положительный опыт применения финголи-

мода в крупных центрах лечения демиелинизирующих заболеваний [5, 6, 11].

В 2014 г. в России зарегистрирован первый воспроизведенный отечественный финголимод — Несклер (ООО «БиоИнтегратор», Россия), химически идентичный оригинальному препарату [7]. Финголимод имеет сравнительно простую структуру, поэтому современные методы анализа позволяют проверить идентичность молекул оригинального и воспроизведенного препаратов. Для регистрации воспроизведенных финголимодов требуется подтверждение биоэквивалентности в сравнительных доклинических и клинических исследованиях, идентичности действующего вещества сравнительными физико-химическими исследованиями и соблюдения требований надлежащей производственной практики (GMP) [15].

При этом вопрос о терапевтической эквивалентности подобных препаратов остается открытым, что ведет к терапевтическим рискам и проблемам неэффективного расходования бюджетных средств [9].

Основным источником доказательных данных об эффективности, безопасности и переносимости воспроизведенных лекарственных средств после их регистрации являются фармакоэпидемиологические исследования с открытым дизайном, в том числе основанные на анализе регистров пациентов неинтервенционные исследования (НИИ, Non-Interventional Studies, NIS), или «исследования без вмешательства». Это клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, без активного вмешательства [8].

Российское законодательство определяет такие исследования как «клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления

нежелательных реакций пациентов на его действие» [1]. Для обозначения НИИ в России обычно используются термины «наблюдательный протокол» или «наблюдательная программа», обозначающие исследование зарегистрированного препарата согласно его инструкции по применению без необходимости получения в Минздраве России разрешения на его проведение.

Первый и единственный нормативный акт отечественного законодательства, которым 6 мая 2016 г. был введен термин «неинтервенционные исследования» — Правила Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) государств — членов ЕАЭС, которые содержат следующее определение для НИИ: «Неинтервенционное исследование/испытание соответствует следующим требованиям:

- а) лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- б) решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно Протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- в) к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используют эпидемиологические методы».

В последнее несколько лет НИИ в России получают все большее распространение. Наиболее заинтересованными представителями проведения НИИ традиционно являются зарубежные фармацевтические компании, однако с увеличением количества отечественных лекарственных препаратов на российском рынке отечественные компании также все чаще используют этот вид исследований, имеющих большое медико-социальное значение.

При этом далеко не каждый отечественный производитель готов выступить инициатором проведения НИИ по ряду причин.

1. Лекарственный препарат уже выведен на рынок.
2. Регуляторные органы не требуют проведения НИИ.
3. Реальные результаты, полученные в ходе рутинной практики, могут не оправдать ожиданий компании-производителя.

В то же время без организации и проведения НИИ не представляется возможным получить информацию о результатах применения лекарственных препаратов (ЛП) в реальной практике при естественном течении болезни и в стандартных условиях.

Примером такого НИИ является наблюдательная программа, инициированная в 2016 г. ООО «БиоИнтегратор» (держатель регистрационного удостоверения препарата Несклер), реализованная компанией ООО «Клиника Ресеч Консалтинг».

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности препарата Несклер у пациентов с ремитирующим РС при переходе с оригинального препарата и при первичном назначении.

ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ» провел анализ собранного в рамках этой наблюдательной программы клинического материала, результаты анализа которого представлены в данной статье.

НИИ Несклера проводилось в 8 клинических центрах в 7 регионах России: Москва, Московская область, Челябинск, Ростов-на-Дону, Ленинградская область, Республика Башкортостан, Ростовская область.

В исследование было включено 94 пациента с ремитирующим характером течения РС, получавших Несклер 12 месяцев (табл. 1).

**Таблица 1.** Количество пациентов и их распределение по регионам России

Регион России	Количество пациентов, чел.
Москва	39
Московская область	33
Челябинск	7
Ростов-на-Дону	6
Ленинградская область	5
Республика Башкортостан	3
Ростовская область	1

Средний возраст пациентов на момент включения в НИИ составил  $35 \pm 8,9$  года. Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование —  $8,6 \pm 4,9$  года.

Средний уровень неврологического дефицита по шкале EDSS на момент начала наблюдения составил  $2,83 \pm 1,25$ . Обострения за год до начала исследования наблюдались у 32 % пациентов с разбросом от 1 до 4 обострений в год — средняя частота обострений составила  $2 \pm 1$ .

Несклер назначали в соответствии с инструкцией по применению и Рекомендациями Всероссийского общества неврологов [16] в качестве монотерапии пациентам старше 18 лет с ремиттирующим РС. В программу НИИ были включены пациенты с высокоактивным ремиттирующим РС, а именно:

1. Пациенты, «не ответившие» на полный, адекватно проведенный курс одним видом терапии не менее года лечения, изменяющим течение заболевания: не менее 1 обострения в течение предыдущего года терапии и не менее 9 Т2-очагов, определяемых по данным МРТ головного мозга, или хотя бы 1 очаг поражения, накапливающий гадолиний, или прежняя или увеличивающаяся частота обострений.

2. Пациенты с быстроразвивающимся тяжелым ремиттирующим РС: с двумя и более инвалидизирующими обострениями в течение одного года или с одним или более очагами, накапливающими гадолиний, по данным МРТ головного мозга или со значительным нарастанием Т2-очагов поражения по данным МРТ, по сравнению с данными предыдущего МРТ.

Терапия проводилась по стандартной схеме в рекомендуемой дозировке — по 1 капсуле внутрь 1 раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи. Первую дозу препарата пациент принимал до 12:00 дня под контролем лечащего врача в связи с необходимостью последующего 6-часового наблюдения.

Первая группа пациентов (74,47 %) ранее получали оригинальный препарат финголимода, остальные 25,53 % (вторая группа) получали следующие препараты: интерферон бета-1а — 44 пациента (15,96 %), глатирамера ацетат — 5,31 %, натализумаб — 4,26 %.

Пациенты первой группы имели следующие исходные характеристики: средний возраст на момент включения в исследование —  $34,5 \pm 7,92$  года. Средняя длительность заболевания на момент включения в НИИ составила  $9,07 \pm 4,7$  года. Средний уровень неврологического дефицита по шкале EDSS на момент начала наблюдения составил  $2,75 \pm 1,26$ . Обострения за год до начала исследования наблюдались только у 22,86 % с разбросом от 1 до 2 обострений в год, средняя частота обострений составила  $1,44 \pm 0,89$ .

Исходно пациенты второй группы характеризовались следующими показателями: средний возраст на момент включения в исследования составил  $36,42 \pm 8,56$  года.

Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование составила  $7,58 \pm 5,5$  года. Средний уровень неврологического дефицита по шкале EDSS на момент начала наблюдения составил  $3,04 \pm 1,18$ . Обострения за год до начала исследования наблюдались только у 58,3 % с разбросом от 1 до 4 обострений в год, средняя частота обострений составила  $2,21 \pm 0,97$ .

В рамках разработанной наблюдательной программы, полностью соответствующей программе Плана управления рисками (ПУР) оригинального препарата финголимода, пациенты осматривались лечащим врачом во время визита включения, через 1 месяц и в последующем каждые 3 месяца: на 3, 6, 9, 12-й месяц после начала терапии с обязательной процедурой «приема первой дозы» в медицинском учреждении под контролем лечащего врача, наблюдения на фоне терапии, наблюдения после окончания терапии (2 месяца после получения последней дозы). План минимизации рисков был разработан для обеих групп пациентов: расширенный для группы пациентов, ранее не получавших данный вид терапии (План I), и сокращенный для тех пациентов, которые ранее получали терапию препаратом финголимода (Гилениа) и продолживших терапию препаратом Несклер (План II).

Обследование пациентов до назначения терапии включало: развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АсАТ, АлАТ, билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза); анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатиту В, С, сифилису; рентгенография органов грудной клетки; электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование по показаниям; офтальмологическое обследование (осмотр глазного дна, оценка остроты зрения). При отсутствии указаний в анамнезе на перенесенную ветряную оспу или вакцинацию против вируса *Varicella zoster* перед терапией препаратом Несклер проводили серологическое исследование титра антител к данному вирусу. При получении негативного результата выполняли двукратную вакцинацию против вируса *Varicella zoster* за 1 месяц до начала терапии финголиментом. С женщинами репродуктивного возраста перед назначением финголимода обсуждали вопрос о необходимости соблюдения адекватной контрацепции на

протяжении всего периода терапии и 2 месяцев после окончания терапии.

Первая доза препарата Несклер назначалась в лечебном учреждении под контролем кардиолога и лечащего невролога с возможностью наблюдения за пациентом не менее 6 часов. Перед приемом препарата пациенту проводилась ЭКГ, измеряли АД и частоту пульса. После приема первой дозы пациенту каждый час в течение первых 6 ч проводилось измерение пульса и артериального давления (АД) в положении сидя, клиническое наблюдение за состоянием пациента для исключения симптомов брадикардии (головокружение, усталость, ощущение сердцебиения, боли в груди), запись ЭКГ в конце 6-часового мониторинга. По показаниям было предусмотрено 8- и 24-часовое продолженное наблюдение.

Наблюдение на фоне приема терапии включало: информирование пациентом лечащего врача о возникновении симптомов любого нежелательного явления (включая инфекционные заболевания), исследование функции внешнего дыхания по показаниям, 1 раз в 3 месяца: проведение развернутого общего клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа кро-

ви (АсАТ, АлАТ, билирубин), офтальмологического обследования (осмотр глазного дна и оценка остроты зрения) всем пациентам через 3–4 месяца после начала приема препарата Несклер, а также в любое время при появлении зрительных нарушений для исключения макулярного отека с обязательным исследованием глазного дна, особенно макулярной области; консультаций невролога [17, 18].

На фоне терапии препаратом Несклер обострения РС были отмечены только у 12,77 % пациентов и только в группе пациентов, ранее не получавших терапию препаратом финголигод.

Основным ожидаемым изменением в лабораторных показателях, с учетом механизма действия препарата, было снижение уровня лимфоцитов. Принятый критический уровень абсолютного числа лимфоцитов составлял  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ . Динамика изменения уровня лимфоцитов на фоне терапии препаратом Несклер представлена в табл. 2 и 3.

Переход пациентов с оригинального препарата на Несклер не привел к достоверному изменению уровня лимфоцитов ( $p > 0,05$ ). На фоне терапии в данной группе не было отмечено значимого колебания абсолютного количества лимфоцитов (табл. 2).

**Таблица 2.** Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов первой группы

Показатель	Абсолютное количество лимфоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )				
Период наблюдения	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	1,04	0,99	0,88	0,91	0,91
Стандартное отклонение	0,64	0,46	0,42	0,53	0,52

**Таблица 3.** Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов второй группы

Показатель	Абсолютное количество лимфоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )				
Период	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	2,42	1,14*	1,09	0,85*	0,60*
Стандартное отклонение	1,64	0,60	0,58	0,41	0,07

\* Изменения достоверны по сравнению с исходным периодом ( $p < 0,05$ ).

Терапия Несклером ранее не леченных финголигодом пациентов (вторая группа, табл. 3) приводила к быстрому снижению абсолютного количества лимфоцитов с  $2,42 \pm 1,64$  до  $1,14 \pm 0,6$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) уже через месяц от начала терапии ( $p < 0,05$ ). На фоне последующей терапии во второй группе не было отмечено существенного изменения абсолютного количества лимфоцитов. Таким образом, терапия Несклером не приводила к развитию

выраженной лимфопении у пациентов в течение 12 месяцев терапии.

В соответствии с разработанным ПУР проводилась биохимическая оценка активности маркеров цитолиза гепатоцитов на протяжении всего исследования. В группе пациентов, ранее получающих финголигод (первая группа), повышение уровня печеночных ферментов — индикаторов цитолиза гепатоцитов (АлАТ, АсАТ) отмечалось всего у 12,85 % пациентов (табл. 4, 5).

**Таблица 4.** Ферментативная активность АЛАТ у пациентов первой группы

Показатель	Активность АЛАТ, ед./л				
Период наблюдения	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	77,08	85,60*	77,17*	75,18	84,66*
Стандартное отклонение	26,78	27,84	23,19	28,14	34,67

\* Изменения достоверны по сравнению с исходным периодом ( $p < 0,05$ ).**Таблица 5.** Ферментативная активность АсАТ у пациентов первой группы

Показатель	Активность АсАТ, ед./л				
Период наблюдения	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	42,50	50,25*	45,50*	61,93*	52,00
Стандартное отклонение	1,87	6,01	6,36	5,25	—

\* Изменения достоверны по сравнению с исходным периодом ( $p < 0,05$ ).

В группе пациентов, ранее не получавших финголимод (вторая группа), терапия Несклером сопровождалась изменением уровня печеночных ферментов только у 4 человек из 24 и не превышало 2-й степени токсичности.

В целом в обеих группах пациентов на фоне года терапии колебания уровня активности маркерных ферментов цитолиза гепатоцитов наблюдалось на уровне 1–2-й степени токсичности и не привели к отмене терапии.

В рамках наблюдательной программы на фоне терапии препаратом Несклер у пациентов не было зарегистрировано инфекционных осложнений, явлений макулярного отека. Также не было отмечено каких-либо непредвиденных нежелательных явлений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдательная программа по использованию отечественного воспроизведенного лекарственного препарата финголимода (Несклер, ООО «БиоИнтегратор», Россия) у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом, проведенная в 8 клинических центрах в 7 различных регионах России, продемонстрировала хороший профиль безопасности, сопоставимый опубликованным данным по применению оригинального препарата Гилея [6].

В связи с тем что изучение эффективности препарата Несклер не входило в цели наблюдательной программы, оценка его эффективности по сравнению с оригинальным препаратом у пациентов с ремитирующим РС не проводилась.

Принимая во внимание большое социальное и исследовательское значение неинтер-

венционных исследований, можно выразить надежду на дальнейшее их развитие, а разработка официальных регламентирующих документов для неинтервенционных исследований будет играть важную роль в обеспечении качества проведения исследований и качества научных результатов.

Авторы выражают благодарность руководителям ЛПУ и врачам, принявшим участие в исследовании:

Бахтияровой Кларе Закиевне (ГБУЗ Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, г. Уфа, врач-невролог).

Щуру Сергею Геннадьевичу (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, заведующий МОРС).

Гончаровой Зое Александровне (Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, зав. отделением неврологии, к.м.н.).

Тринитацкому Юрию Владимировичу (ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростовская область, директор центра / главный невролог Ростовской области).

Николаевой Любове Ивановне (МАУЗ ордена Трудового Красного Знамени ГКБ № 1, г. Челябинск, врач-невролог).

Шарановой Светлане Николаевне (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, врач-невролог).

Скорняковой Евгении Алексеевне (ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, врач-невролог).

Якушиной Татьяне Игоревне (ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область, специалист Центра рассеянного склероза Московской области, к.м.н.).

Волкову Андрею Игоревичу (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, заведующий МОРС).

Шатиной Иде Николаевне (Курганская Областная Клиническая Больница, г. Курган, врач-невролог высшей категории, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Курганской области).

*Авторы не заявили о конфликте интересов*  
*The authors did not declare a conflict of interest*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». [Интернет]. 2017 (дата обращения: 21.09.2017). Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350). [Federal Law No. 429-FZ of December 22, 2014 «On Amendments to the Federal Law «On the circulation of medicines». [Internet]. 2017 (cited 4 December 2017). Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350). (In Russ.)]
2. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016». Справочная правовая система «Консультант Плюс». [Интернет]. 2017 (дата обращения 04.12.2017). Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>. [The decision of the Board Eurasian economic Commission № 79 «On approval of Rules of good clinical practice of the Eurasian Economic Union from 03.11.2016». Reference legal system «Consultant Plus». [Internet]. 2017 (cited 4 December 2017). Available from: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>. (In Russ.)]
3. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). М., 2017. [Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow, 2017. (In Russ.)]
4. Полховский АА. К вопросу о лечении пациентов с дисциркулярной энцефалопатией. Медицинский алфавит 2017; 1(2): 5. [Polkhovsky AA. To the question of the treatment of patients with discirculatory encephalopathy. Medical alphabet 2017; 1(2): 5. (In Russ.)]
5. Котов СВ, Федорова СИ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Опыт применения финголимода (гилениа) у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии 2013; 2(2): 74–78. [Kotov SV, Fedorova SI, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. The Experience of using fingolimod (gilenia) in patients with relapsing-remitting course of multiple sclerosis. Journal of neurology and psychiatry 2013; 2(2): 74–78. (In Russ.)]
6. Елисеева ДД, Переседова АВ, Аскарова ЛШ, Адарчева ЛС, Захарова МН, Стойда НИ и др. Российский опыт применения финголимода в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. Эффективная фармакотерапия 2014; 52: 24–29. [Eliseeva DD, Peresedova AB, Askarova LS, Adarcheva LS, Zakharova MN, Stoida NI, et al. Russian experience of using fingolimod in the therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis. Effective pharmacotherapy 2014; 52: 24–29. (In Russ.)]
7. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31. [Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 27–31. (In Russ.)]
8. Белоусов ДЮ. Неинтервенционные исследования. Качественная клиническая практика 2017; 1: 24–33. [Belousov DYU. Reintervention research. Qualitative clinical practice 2017; 1: 24–33. (In Russ.)]
9. Дзанаева АВ, Омельяновский ВВ, Кагермазова СА. Принципы импортозамещения лекарственных препаратов. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2015; 8(2): 38–42. [Janaeva AV, Omel'yanovskiy VV, Kagermazova SA. Principles of import substitution of drugs. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology 2015; 8(2); 38–42. (In Russ.)]
10. Хабилов ФА, Аверьянова ЛА, Бабицева НН, Гранатов ЕВ, Хайбуллин ТИ, Шакирзянова СР. Анализ эффективности и безопасности биоаналога интерферона бета-1а для внутримышечного введения в лечении рассеянного склероза. Современная медицина. Неврология / Психиатрия 2016; 1(1): 21–24. [Khabirov FA, Averyanova LA, Babichev NN, Granatov EV, Khaibullin TI, Shakhirzyanova SR. Analysis of efficacy and safety of bioanalogue interferon beta-1A for intramuscular

- administration in the treatment of multiple sclerosis. *Modern medicine. Neurology / Psychiatry* 2016; 1(1): 21–24. (In Russ.)]
11. Попова ЕВ, Ялымов АА, Бойко АН, Давыдовская МВ, Кольяк ЕВ, Трактирская ОВ и др. Финголимод в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: опыт применения в московском городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет* 2014; 5: 60–62. [Popova EV, Yalymov AA, Boyko AN, Davydovskaya MV, Kol'yak EV, Traktirskaya OV, et al. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: experience in the Moscow city center of multiple sclerosis. *Medical advice* 2014; 5: 60–62. (In Russ.)]
  12. Кутишенко НП, Марцевич СЮ, Вашурина ИВ. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать. *Региональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7(2): 241–245. [Kutishenko NP, Martsevich SYu, Vashurina IV. What is therapeutic equivalence soproizvodnje drug (generic) and how to prove it. *Regional Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; 7(2): 241–245. (In Russ.)]
  13. Борец ОГ, Давыдовская МВ, Демина ТЛ, Лащ НЮ, Попова НФ, Попова ЕВ и др. Опыт применения биоаналогов В-интерферона-1А-синновекса и генфаксона-44 В Московском городском центре рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии* 2015; 115(2–2): 51–56. [Borets OG, Davydovskaya MV, Demina TL, Lasch NYu, Popova NF, Popova EV, et al. The experience of using biosimilar B-interferon-1A-cinnovex and hepaccine-44 In the Moscow city center of multiple sclerosis. *Journal of neurology and psychiatry* 2015; 115(2–2): 51–56. (In Russ.)]
  14. Попова ЕВ, Бойко АН, Давыдовская МВ, Демина ТЛ, Кукель ТМ, Лащ НЮ и др. Опыт применения российского биоаналога интерферона бета-1В (инфибета) в Московском городском центре рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии* 2013; 113(10–2): 93–96. [Popova EV, Boyko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, Kukel TM, Lasch NYu, et al. Experience of application of Russian bioanalogue of interferon beta-1B (infinita) in the Moscow city center of multiple sclerosis. *Journal of neurology and psychiatry* 2013; 113(10–2): 93–96. (In Russ.)]
  15. Приказ Минпромторга России от 14.06.2016 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Справочная правовая система «Консультант Плюс». [Интернет]. 2017 (дата обращения: 04.12.2017). Доступно на: <http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf>. [The order of the Ministry of industry and trade of Russia from 14.06.2016 No. 916 «On approval of Rules of good manufacturing practice». Reference legal system «Consultant Plus». [Internet]. 2017 (cited 4 December 2017). Available from: <http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf> (In Russ.)]
  16. Бойко АН. Рекомендации по использованию препарата финголимод (гилениа) для патогенетического лечения рассеянного склероза. *Медицинский совет* 2012; (4): 77–82. [Boiko AN. Recommendations for the use of the drug fingolimod (gilenia) for pathogenetic treatment of multiple sclerosis. *Medical advice* 2012; (4): 77–82. (In Russ.)]
  17. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14. [Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring the safety of medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 3(4): 11–14. (In Russ.)]
  18. Романов БК, Торопова ИА, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30. [Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EYu. Medication errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 2: 28–30. (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы». Российская Федерация, 121096, Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2

*Коваль Ольга Михайловна.* Заведующая отделом клинических исследований

*Фисун Анна Геннадьевна.* Младший научный сотрудник научно-клинического отдела

*Давыдовская Мария Вафаевна.* Заместитель директора по научной работе, заместитель главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук., профессор

*Кокушкин Константин Александрович.* Директор

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

*Хачанова Наталья Валерьевна.* Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, канд. мед. наук

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

*Журавлева Марина Владимировна.* Профессор кафедры клинической фармакологии, главный внештатный специалист — клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук, профессор

*Статья поступила 08.01.2018*  
*Article was received 8 January 2018*

## AUTHORS

State Budgetary Institution of Moscow City «Clinical Trails and Healthcare Technology Assessment of Moscow Department of Healthcare», 12/2 Minskaja str., Moscow 121096, Russian Federation

*Koval Olga M.* Head of the Division of Clinical Studies

*Fisun Anna G.* Junior researcher of the scientific and clinical department

*Davydovskaya Maria V.* Deputy Director on Scientific Work, Deputy chief off-staff specialist neurologist, Department of Health of Moscow, MD, PhS, DSc, prof.

*Kokushkin Konstantin A.* Director

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Ostrovitjanova str., Moscow 117997, Russian Federation

*Khachanova Natalia V.* Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, PhD, prof.

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 (Sechenovskiy University), 8/2 Trubetskaja str., Moscow 119991, Russian Federation

*Zhuravleva Marina V.* Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Chief freelance specialist clinical pharmacologist Department of health of Moscow, MD, PhS, DSc, prof.

*Принята к печати 05.02.2018*  
*Accepted for publication 5 February 2018*

## СЛУЧАЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ВИНКРИСТИНА У РЕБЕНКА 5 ЛЕТ

С. С. Постников<sup>1,2</sup>, В. А. Стрыков<sup>2</sup>, М. Н. Костылева<sup>1,2</sup>, Е. С. Ильина<sup>2</sup>,  
\* А. Н. Грацианская<sup>1</sup>, А. Б. Строк<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Российская Федерация, 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117

**Резюме.** Одним из ключевых ферментов, участвующих в I фазе биотрансформации ЛС, является цитохром P450 (CYP450), представленный преимущественно в печени. Винкристин метаболизируется в основном CYP3A5 (75 %) и в меньшей степени CYP3A4 (уровень которого снижен у детей). Низкая экспрессия (генотип CYP3A5\*3) или даже отсутствие CYP3A5 (у 80 % населения Кавказа) и возрастное снижение активности CYP3A4 приводит к пятикратному уменьшению клиренса винкристина, его кумуляции и развитию нежелательной реакции (НР) — чаще всего периферической нейропатии, характерным признаком которой является снижение ахилловых рефлексов и дистальные парезы уже после 2–3-го введения препарата. В статье приводится случай редкой НР винкристина — поражение нервного аппарата кишечника с развитием динамической непроходимости. Возникшее осложнение терапии винкристином объяснено этно-зависимым снижением/отсутствием цитохрома P450 3A5, метаболизирующего винкристин, что приводит к кумуляции препарата.

**Ключевые слова:** нейробластома; опсиклонус-миоклонус; винкристин; цитохром P450 3A5; динамическая непроходимость; нежелательная реакция

**Для цитирования:** Постников СС, Стрыков ВА, Костылева МН, Ильина ЕС, Грацианская АН, Строк АБ. Случай динамической непроходимости кишечника, обусловленной индивидуальной непереносимостью винкристина у ребенка 5 лет. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 32–35. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-32-35

\* Контактное лицо: Грацианская Анна Николаевна annagrats@rambler.ru

## THE CASE OF DYNAMIC INTESTINAL OBSTRUCTION, CAUSED BY AN INDIVIDUAL INTOLERANCE TO VINCRISTINE IN A CHILD OF 5 YEARS

S. S. Postnikov<sup>1,2</sup>, V. A. Strykov<sup>2</sup>, M. N. Kostyleva<sup>1,2</sup>, E. S. Iina<sup>2</sup>,  
\* A. N. Gracianskaya<sup>1</sup>, A. B. Strock<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University  
named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation,  
1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Russian Children's Clinical Hospital»  
Ministry of Health of the Russian Federation,  
117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

**Abstract.** One of the key enzymes involved in the first phase of biotransformation of drugs is cytochrome P450 (CYP450), represented predominantly in the liver. Vincristine is metabolized mainly by CYP3A5 (75 %) and to a lesser extent CYP3A4 (whose level is lower in children). Low expression (CYP3A5\*3 genotype) or even absence of CYP3A5 (in 80 % of Caucasians) and an age-related decrease in CYP3A4 activity leads to a five-fold decrease in vincristine clearance, its cumulation and development of an undesirable side reaction (CPD) — most often peripheral neuropathy, but its characteristic feature is the reduction of achilles reflexes and distal paresis after 2–3 injections. The article presents a case of a rare side effect of vincristine — damage to the nervous apparatus of the intestine with the development of dynamic obstruction. The complication of vincristine therapy is explained by the ethno-dependent

*decrease / absence of cytochrome P450 3A5, which metabolizes vincristine, which leads to cumulation of the drug.*

**Key words:** neuroblastom; opsoklonus-myoelonus; vincristine; cytochrome P450 3A5; dynamic obstruction; undesirable side reaction

**For citation:** Postnikov SS, Strykov VA, Kostyleva MN, Ilina ES, Gracianskaya AN, Strock AB. The case of dynamic intestinal obstruction, caused by an individual intolerance to vincristine in a child of 5 years. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2018; 6(1): 32–35. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-32-35

\* **Contact person:** Gracianskaya Anna N. [annagrats@rambler.ru](mailto:annagrats@rambler.ru)

Фармакогенетика изучает генетические основы индивидуальной чувствительности пациента к лекарственным средствам (ЛС), обусловленной, в частности, нарушением активности ферментов, отвечающих за биотрансформацию ЛС, а также исследует возникающие в этой связи патологические состояния, их профилактику и лечение.

Одной из ключевых ферментных систем, участвующих в 1-й фазе биотрансформации ЛС, является цитохром P450 (CYP450), представленный преимущественно в печени. Собственно, цитохром не один фермент, а кластер, суперсемейство, состоящее из 12 классов, и каждый из его членов обозначается буквами и цифрами, например CYP3A4, который метаболизирует около 50 % ЛС.

Винкристин метаболизируется в основном CYP3A5 (75 %) и в меньшей степени CYP3A4 (уровень которого снижен у детей). Низкая экспрессия (генотип CYP3A5\*3) или даже отсутствие CYP3A5 (у 80 % жителей Кавказа) и возрастное снижение активности CYP3A4 приводит к пятикратному уменьшению клиренса винкристина, его кумуляции и развитию нежелательной реакции (НР) — чаще всего периферической нейропатии, а характерным ее признаком является снижение ахилловых рефлексов и дистальные парезы уже после 2–3 введений препарата [1–5].

Мы наблюдали в нашей клинике редкое проявление винкристин-индуцированной нейротоксичности — вегетативный (автономный) ее вариант с симптоматикой паралитической непроходимости из-за поражения нервного аппарата кишки — узлов мейснеровского и ауэрбаховского сплетений.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ребенок К.А. 5 лет, дагестанка.* Проходила лечение в Российской детской клинической больнице (РДКБ) по поводу заболевания опсоклонус-миоклонус, вызванного нейробластомой (паранеопластический синдром).

После оперативного вмешательства — удаления опухоли забрюшинного пространства

(низкодифференцированная нейробластома) были проведены 3 курса полихимиотерапии по протоколу NB-2004 блок № 5, при этом 2 последних курса включали винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> — 1 день и 1,5 мг/м<sup>2</sup> — 1 день.

Через неделю после окончания 3-го курса у ребенка отмечалась задержка стула, вздутие живота, беспокойство, повторная рвота пенным содержимым с примесью желчи. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости выявлены чаши Клойбера. Был выставлен диагноз динамической непроходимости кишечника и проведены мероприятия по ее устранению — пищевая разгрузка, коррекция электролитных нарушений, восполнение объема циркулирующей крови. Для стимуляции двигательной активности кишечника вначале применялся ингибитор холинэстеразы прозерин, но ввиду его низкой эффективности далее использовался стимулятор мотилиновых рецепторов эритромицин фосфат внутривенно [6].

## ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Редкость поражения в данном случае, по-видимому, связана еще с одним генетическим дефектом.

Винкристин является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр), который выполняет функцию своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клеток в просвет кишечника. Р-рр содержится в эндотелиоцитах всех гистогематических барьеров, в мембранах гепатоцитов и энтероцитов. Р-рр кодируется геном множественной лекарственной устойчивости MDR1 (ABCB1), а полиморфный маркер С3435Т этого гена может ассоциироваться с изменением фармакокинетики винкристина, в частности его кумуляцией в энтероцитах вследствие «поломки насоса» [7–11].

Таким образом, в данном случае мы, вероятно, имеем дело с двойным генетическим дефектом: этнозависимым нарушением экспрессии генов, отвечающих за метаболизм винкристина и генов, которые обуславлива-

ют элиминацию винкристина из энтероцитов. Оба процесса ведут к кумуляции препарата с проявлениями у нашего пациента в виде вегетативной нейропатии — паралитической (обратимой) непроходимости.

*Авторы не заявили о конфликте интересов*

*The authors did not declare a conflict of interest*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bosilkovska M, Ing Lorenzini K, Uppugunduri CR, Desmeules J, Daali Y, Escher M. Severe vincristine-induced neuropathic pain in a CYP3A5 nonexpressor with reduced CYP3A4/5. Activity: case study. Clin Ther. 2016 Jan 1; 38(1): 216–220.
2. Saba N, Bhutan R, Nandy SK, Seal A. Differential interactions of cytochrome P450 3A5 and 3A4 with chemotherapeutic agent-vincristine: a comparative molecular dynamics study. Anticancer Agents Med Chem. 2015; 15(4): 475–483.
3. Renbarger JL, McCammack KC, Rouse CE, Hall SD. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatr Blood Cancer. 2008 Apr; 50(4): 769–771.
4. Sims RP. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. J Oncol Pharm Pract. 2016 Feb; 22(1): 76–81.
5. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). М., 2017. [Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow, 2017. (In Russ.)]
6. Политова ЕА. Функциональное состояние периферического нервно-мышечного аппарата у детей и подростков с острыми лейкозами и лимфомами при проведении современной программной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. [Politova EA. Functional state of the peripheral neuromuscular system in children and adolescents with acute leukemia and lymphomas during modern program therapy: author's abstract. dis. ... PhD. Moscow, 2017. (In Russ.)]
7. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА и др. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14. [Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, et al. Monitoring the safety of medicines. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 3(4): 11–14. (In Russ.)]
8. Романов БК, Торопова ИА, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30. [Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 2: 28–30. (In Russ.)]
9. Страчунский ЛС, Козлов СН. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. [Strachunsky LS, Kozlov SN. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk: Rusich, 1998. (In Russ.)]
10. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. Российский медицинский журнал 2008; 3: 29–33. [Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental screening evaluation of the stressprotection action of herbal remedies. Russian medical journal 2008; 3: 29–33. (In Russ.)]
11. Игнатиев ИВ, Сычев ДА, Андреев ДА и др. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт). Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17(1): 41–47. [Ignatiev IV, Sychev DA, Andreev DA, et al. Pharmacogenetic studies of the biotransformation system and transporters for the personalization of pharmacotherapy in cardiology (Russian experience). Clinical pharmacology and therapy 2008; 17(1): 41–47. (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

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

*Постников Сергей Сергеевич.* Профессор кафедры клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

*Костылева Мария Николаевна.* Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент

*Грацианская Анна Николаевна.* Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117

*Постников Сергей Сергеевич.* Клинический фармаколог, д-р мед. наук, проф.

*Стрыков Владимир Александрович.* Заведующий отделением онкологии, канд. мед. наук

*Костылева Мария Николаевна.* Заведующий отделением клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент

*Ильина Елена Степановна.* Заведующий отделением психоневрологии № 2, канд. мед. наук

*Строк Алина Борисовна.* Клинический фармаколог, канд. мед. наук

*Статья поступила 09.01.2018*

*Article was received 9 January 2018*

## AUTHORS

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

*Postnikov Sergey S.* Professor of the Department of Clinical Pharmacology, MD, DSc (Med)

*Kostyleva Maria N.* Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, PhD

*Gracianskaya Anna N.* Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, PhD

Federal State Budgetary Institution «Russian Children's Clinical Hospital» Ministry of Health of the Russian Federation, 117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

*Postnikov Sergey S.* Clinical pharmacologist, MD, DSc (Med)

*Strykov Vladimir A.* Head of the Department of Oncology, PhD

*Kostyleva Maria N.* Head of the Department of Clinical Pharmacology, PhD

*Ilina Elena S.* Head of the Department of Psychoneurology No. 2, PhD

*Strock Alina B.* Clinical pharmacologist, PhD

*Принята к печати 05.02.2018*

*Accepted for publication 5 February 2018*

## АНАЛИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ 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 13 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

### 1. Ибрутиниб

#### Сообщение о внесении изменений в раздел «Меры предосторожности при применении».

*Ибрутиниб* — противоопухолевое средство, применяемое в клинической практике для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой, с хроническим лимфоцитарным лейкозом; для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (MB), которые получили по крайней мере один курс терапии, или в качестве первой линии терапии у пациентов, непригодных для химиотерапии.

#### МНРА, Великобритания

##### *Меры предосторожности при применении Желудочковые тахиаритмии*

В рандомизированных контролируемых исследованиях ибрутиниба выявлен повышенный риск развития желудочковой тахиаритмии. В 2017 г. по результатам постмаркетинговых отчетов и отчетов клинических исследований было выявлено 11 случаев желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков и 6 случаев внезапной сердечной смерти у пациентов на фоне приема ибрутиниба. В 12 из 17 случаев данные НР развивались при отсутствии каких-либо нарушений со стороны сердца в истории болезни пациентов. Также было выявлено два спонтанных сообщения о развитии желудочковой тахиаритмии, роль ибрутиниба в которых не исключалась.

Рекомендуется обновить информацию об ибрутинибе и включить «желудочковые тахиаритмии» как частую нежелательную реакцию. Рекомендуется временно прекратить прием ибрутиниба пациентами при развитии признаков или симптомов желудочковой тахиаритмии: сердцебиение, боль в груди, одышка, головокружение, обморок. Перед возобновлением приема ибрутиниба необходи-

мо провести полную клиническую оценку риска развития данной нежелательной реакции.

#### *Реактивация вируса гепатита В*

Данные о реактивации вируса гепатита В не были доступны из клинических испытаний, поскольку все пациенты были предварительно подвергнуты скринингу на статус гепатита В, и пациенты с положительным результатом были исключены из исследований.

В обзоре было выявлено 8 случаев реактивации вируса гепатита В, в которых роль ибрутиниба считалась вероятной или возможной. Рекомендуется обновить информацию об ибрутинибе и включить «реактивацию вируса гепатита В» как нечастую нежелательную реакцию.

Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам определять серологический статус вируса гепатита В до начала терапии ибрутинибом. Пациентам при положительной серологической реакции вируса гепатита В перед началом лечения необходима консультация соответствующего врача-специалиста.

#### *Опportunистические инфекции*

В постмаркетинговых исследованиях было выявлено 157 случаев аспергиллеза среди пациентов, принимавших ибрутиниб, 43 из которых были смертельными. В обзоре также было выявлено 44 случая пневмоцистной пневмонии Йировеца без летальных исходов. Рекомендуется врачам, в связи с большим количеством смертельных случаев, рассмотреть профилактику в соответствии со стандартом лечения для всех пациентов, которые подвергаются повышенному риску развития опportunистических инфекций.

**Источник:** *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, август 2017 г., <https://www.gov.uk/drug-safety-update>*

## 2. Кларитромицин

**Сообщение о внесении изменений в раздел «Меры предосторожности при применении» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата с МНН — кларитромицин.**

*Кларитромицин* — полусинтетический антибиотик группы макролидов. Применяется для терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами.

### FDA, США

#### *Меры предосторожности при применении*

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами, пурпура Шенлейна — Геноха и острый генерализованный экзантематозный пустулез, необходимо немедленно прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

*Источник: Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июнь 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 3. Умеклидиния бромид

**Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

Умеклидиния бромид — М-холиноблокирующее средство. Применяется в качестве поддерживающей бронхолитической терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких.

### FDA, США

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих умеклидиния бромид:

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: боль в горле.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в желудке, зубная боль.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия.

*Источник: Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июнь 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 4. Интерферон альфа-2b

**Риск реактивации вируса гепатита В.**

*Интерферон альфа-2b* — относится к фармакотерапевтической группе «цитокины». Препарат оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие.

### FDA, США

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон альфа-2b — риск реактивации вируса гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией HCV/HBV.

*Источник: Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июнь 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 5. Валганцикловир (акт. в-во валганцикловира гидрохлорид)

**Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

*Валганцикловир (акт. в-во валганцикловира гидрохлорид)* — противовирусное средство. Применяется для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ)-ретинита у пациентов, больных СПИДом, а также для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у пациентов из группы риска.

### FDA, США

#### *Возможные нежелательные реакции при применении*

*Нежелательные явления, возникшие у ≥ 5 % пациентов с ЦМВ-ретинитом или после трансплантации солидных органов (данные клинических исследований):*

Нарушения со стороны нервной системы: астения, чувство тревоги.

Нарушения со стороны органа зрения: боль в области глаза.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: язвенный стоматит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: озноб.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение клиренса креатинина, гематурия.

*Нежелательные явления, возникшие с частотой менее 5 % у пациентов с ЦМВ-*

ретинитом или после трансплантации солидных органов (данные клинических исследований):

Нарушения психики: расстройство вкуса (дисгевзия).

Нарушения со стороны органа зрения: макулярный отек.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: снижение слуха / глухота.

Нарушения со стороны сердца: аритмии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: целлюлит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в конечностях.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: сепсис, боль в послеоперационном периоде.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: увеличение концентраций аспаратаминоминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови.

*Пострегистрационные данные:*

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, гранулоцитопения.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июнь 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 6. Гидрохлоротиазид + ирбесартан

**Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС с МНН — гидрохлоротиазид + ирбесартан.**

*Гидрохлоротиазид + ирбесартан* — гипотензивное комбинированное средство (антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик). Назначается пациентам, которым показана комбинированная терапия, при артериальной гипотензии умеренной или тяжелой степени тяжести.

**FDA, США**

## **Возможные нежелательные реакции при применении**

*НР, наблюдавшиеся при применении комбинации гидрохлоротиазид + ирбесартан в монотерапии:*

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

НР, наблюдавшиеся при применении ирбесартана в монотерапии:

Нарушения со стороны органа слуха: шум в ушах.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации креатинфосфокиназы.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июль 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 7. Левоцетиризин

**Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС с МНН — левоцетиризин.**

Левоцетиризин — противоаллергическое средство, блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Применяется при аллергическом рините и конъюнктивите, сенной лихорадке, крапивнице.

**FDA, США**

## **Возможные нежелательные реакции при применении**

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих левоцетиризин, информацией о риске развития следующих НР:

Нарушения со стороны нервной системы: фебрильные судороги, двигательные нарушения (включая дистонию, окулогирный криз), экстрапирамидальные симптомы, миоклония, орофациальная дискинезия.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холестаза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: гломерулонефрит.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: мертворождение.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июль 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 8. Перампанел

### Риск развития DRESS-синдрома

Перампанел — противоэпилептическое средство, селективный неконкурентный антагонист ионотропных  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат-(АМРА) глутаматных рецепторов постсинаптических нейронов. Применяется в качестве вспомогательного средства для лечения приступов у пациентов с эпилепсией при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов.

#### FDA, США

##### *Меры предосторожности при применении*

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) были зарегистрированы у пациентов, принимающих перампанел, в том числе с летальным исходом. DRESS-синдром проявляется лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и/или отеком лица, а также развитием гепатита, нефрита, гематологических нарушений, миокардита, миозита. Часто присутствует эозинофилия. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут присутствовать, даже при отсутствии сыпи. При развитии данных признаков или симптомов пациент должен немедленно прекратить прием перампанела и обратиться к врачу.

##### *Возможные нежелательные реакции при применении*

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июль 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 9. Рабепразол (активное вещество: рабепразол натрия)

**Сообщение о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении» и «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС с МНН — рабепразол.**

Рабепразол (акт. в-во: рабепразол натрия) — ингибитор протонной помпы, относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Подавляет секрецию желудочного сока за счет специфического ингибирования  $H^+/K^+$ -АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка.

#### FDA, США

##### *Меры предосторожности при применении*

У пациентов, которые применяли ЛС группы «Ингибиторы протонной помпы» (ИПП), были описаны случаи развития системной красной волчанки и кожной красной волчанки. Данные НР возникали как самостоятельные заболевания, так и как обострение сопутствующих аутоиммунных заболеваний. При приеме ингибиторов протонной помпы в большинстве случаев развивалась кожная красная волчанка.

При непрерывной лекарственной терапии ингибиторами протоновой помпы от нескольких недель до нескольких лет у детей, взрослых и пожилых наиболее чаще развивалась подострая форма кожной красной волчанки.

Системная красная волчанка встречается реже, чем кожная красная волчанка, у пациентов, которые применяют ИПП. Системная красная волчанка развивалась в течение нескольких дней до одного года после начала лечения ИПП. У большинства пациентов наблюдалась сыпь. Так же сообщалось об артралгии, цитопении.

Специалисты здравоохранения не рекомендуют применять ИПП не по медицинскому показанию, также не рекомендуется применять их сверх курса лечения. При развитии системной красной волчанки и кожной красной волчанки у пациентов, принимающих ИПП, необходимо прекратить их прием обратиться к врачу. При отмене ИПП состояние пациентов улучшается через 4–12 недель.

### ***Возможные нежелательные реакции при применении***

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка, кожная красная волчанка, анафилаксия, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина B<sub>12</sub>, гиперамониemia.

Нарушения со стороны психики: делирий, дезориентировка.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная пневмония.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: рабдомиолиз.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, июль 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## **10. Даклизумаб**

**Сообщение о внесении изменений в раздел «Меры предосторожности при применении».**

Даклизумаб — относится к фармакотерапевтической группе «иммунодепрессивное средство». Назначается с целью профилактики острого отторжения органа у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Применяется в рамках иммуносупрессивной терапии вместе с циклоспорином и глюкокортикостероидами.

### **FDA, США**

#### ***Меры предосторожности при применении***

##### ***Поражение печени***

Прием даклизумаба может привести к серьезным повреждениям печени, включая аутоиммунный гепатит и печеночную недостаточность, в том числе с летальным исходом. Необходимо проводить мониторинг уровня печеночных ферментов, чтобы уменьшить риск повреждения печени.

##### ***Иммунообусловленные нарушения***

##### ***Кожные реакции***

У пациентов с кожными заболеваниями, включая экзему или псориаз, применение

даклизумаба может привести к усугублению данных состояний. Также даклизумаб увеличивает риск развития дерматита, экземы, псориаза, лекарственной сыпи, мультиформной эритемы, узловатой эритемы, эксфолиативной сыпи и язвы в полости рта.

##### ***Аутоиммунная гемолитическая анемия***

При развитии признаков или симптомов аутоиммунной гемолитической анемии (например, бледность, усталость, темная моча, желтуха, одышка) необходимо прекратить прием даклизумаба и обратиться к врачу.

##### ***Иммунообусловленный колит***

Известны случаи развития колита, язвенного колита, болезни Крона, микроскопического колита, воспаления кишечника, проктита, проктоколита. При развитии признаков и симптомов колита (например, боли в животе, лихорадка, длительная диарея, кровь в стуле) необходимо обратиться к врачу.

##### ***Инфекции***

Зарегистрированы случаи развития цитомегаловирусной инфекции.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, август 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## **11. Левотироксин натрия**

**Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.**

Левотироксин натрия — является синтетическим левовращающим изомером тироксина. Применяется при гипотиреозе, эутиреоидном зобе; при диффузном токсическом зобе: после достижения эутиреоидного состояния антигипотиреозными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии.

### **FDA, США**

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению

ЛС, содержащих левотироксин натрия, информацией о риске развития следующих НР:

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, гиперактивность, нервозность, тревожность, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, бессонница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: тремор, мышечная слабость, мышечный спазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, боль в животе.

Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение показателей функциональных проб печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: выпадение волос, гиперемия, сыпь, крапивница, зуд.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

**Источник:** *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, август 2017 г. (<http://www.fda.gov>)*

## 12. Зипрасидон

**Риск развития лунатизма, расстройства пищевого поведения во сне.**

Зипрасидон — нейролептик. Применяется для лечения шизофрении у взрослых; для лечения маниакальных и смешанных эпизодов умеренной степени тяжести, вызванных биполярным расстройством.

**Health Canada, Канада**

Было опубликовано сообщение о риске развития лунатизма и расстройства пищевого поведения во сне при приеме зипраси-

дона. Согласно данному сообщению, всего в регуляторный орган Канады поступило 13 сообщений. В 2 случаях связь между приемом атипичных нейролептиков и риском развития НР была вероятной. В 6 случаях — возможной, 5 случаев не смогли оценить, в связи с отсутствием дополнительной информации.

**Источник:** *Summary Safety Review, Health Canada, сентябрь 2017 г., [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_index-eng.php)*

## 13. Лоперамид

**Риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.**

Лоперамид — противодиарейное средство. Применяется в качестве симптоматической терапии острой и хронической диареи различного генеза, а также для регуляции стула у пациентов с илеостомой.

**MHRA, Великобритания**

MHRA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих лоперамид, информацией о риске развития сердечно-сосудистых нежелательных реакций при приеме высоких доз лоперамида или при его злоупотреблении: удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», сердечная недостаточность, в том числе со смертельным исходом.

**Источник:** *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, август 2017 г., <https://www.gov.uk/drug-safety-update>*

*Отчет подготовили сотрудники УЭБЛС*

## ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

☐ Первичное

☐ Дополнительная информация к сообщению  
№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* _____ Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Вес _____ кг							
Возраст _____ Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____ недель							
Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____							
Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производи- тель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата оконча- ния терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция						Дата начала НР	
<b>Описание реакции*</b> (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Критерии серьезности НР:	
						<input type="checkbox"/> Смерть	
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни	
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление	
						<input type="checkbox"/> Инвалидность	
						<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии	
Дата разрешения НР _____						<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие	
						<input type="checkbox"/> Не применимо	
Предпринятые меры							
<input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС							
<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)							
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия							
Исход							
<input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений							
<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____							
<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо							
Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да    Результат _____ <input type="checkbox"/> Не применимо							
<b>Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)</b>							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							
<b>Данные сообщającego лица</b>							
<input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной							
Контактный телефон/e-mail: _____							
ФИО _____							
Должность и место работы _____							
Дата сообщения _____							

\* Поле обязательно к заполнению.

**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 персонифицированного доступа к системе АИС «Нежелательные побочные реакции»

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

К опубликованию принимаются рукописи статей, соответствующие формальным требованиям журнала, прошедшие процедуру двойного слепого рецензирования и получившие рекомендацию к публикации на заседании редколлегии журнала. Решение о публикации принимается с учетом научной значимости и актуальности материалов. Оригинальность текста рукописи должна быть не менее 70 %. Количество ссылок на собственные работы не должно превышать 20 % в списке литературы.

Рукописи статей, отклоненные редакционной коллегией, повторно не принимаются и не рассматриваются. Рукописи статей представляют в электронном виде файла формата MS Word (\*.doc, \*.docx или \*.rtf). Каждая рукопись должна иметь направление от учреждения, в котором выполнена работа.

Объем рукописи экспериментальной работы не должен превышать 6000 слов, объем рукописи обзорной статьи — 9000 слов. Указанный объем включает: текст рукописи, таблицы, подписи к рисункам, резюме, список литературы, в том числе все разделы, переведенные на английский язык. При форматировании текста устанавливаются поля: верхнее и нижнее — 2 см, слева — 3 см, справа — 1,5 см; шрифт Times New Roman, кегль 14 и полутонный интервал между строками — для основного текста рукописи; шрифт Times New Roman, кегль 12 и одинарный интервал между строками — для текста резюме, ключевых слов, таблиц, подписей к рисункам, списка литературы и информации об авторах.

Рукописи должны быть тщательно выверены и отредактированы. Авторы несут полную ответственность за безупречное языковое оформление текста, особенно за правильную научную терминологию. Редакция оставляет за собой право сокращать принятые работы без изменения их смысла.

Редакция просит авторов не включать рекламные материалы в тексты рукописей. В случае обнаружения скрытой рекламы рукописи статьи не будет опубликована.

Если в работе представлены результаты собственных исследований с участием животных или людей как объектов исследования, в рукописи статьи авторы должны указать, что все стадии соответствуют законодательству и нормативным документам исследовательских организаций, а также

одобренны соответствующими комитетами (с указанием названия документа). В рукописи должно быть четко отражено, что от участвующих в исследованиях людей получено информированное согласие.

Плата за публикацию рукописей не взимается.

Рукописи статей по итогам «заочных научных конференций» к публикации не принимаются.

### Структура рукописи

- В левом верхнем углу приводится шифр УДК.
- В правом верхнем углу — шифр специальности (специальностей).
- Название рукописи (полное и сокращенное), сокращенный вариант названия рукописи должен отражать основной смысл названия и быть не более 80 знаков с пробелами — для размещения в колонтитулах на страницах журнала.
- Инициалы и фамилия(и) автора(ов). В верхнем индексе звездочкой отмечается контактное лицо для переписки и цифрой — место работы автора (если разные авторы работают в разных учреждениях).
- Полное название учреждения, в котором была выполнена работа, с указанием ведомственной принадлежности (если учреждений несколько, то аффилиация авторов отмечается верхним индексом после каждой фамилии и перед названием учреждения), адрес с указанием индекса города, названия улицы, номера дома.
- Резюме (150–250 слов, резюме должно максимально характеризовать содержательную часть рукописи, отражать цель работы, методы, полученные результаты и выводы).
- Перечень ключевых слов (должен включать от 5 до 10 слов или словосочетаний из текста рукописи). Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются через точку с запятой. После ключевых слов точка не ставится.
- Выходные данные статьи для цитирования.
- \*Контактное лицо: (ФИО и e-mail).

Продублированные на английском языке: название рукописи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения с полным адресом, резюме, ключевые слова, выходные данные для цитирования, контактное лицо. **Имена и фамилии авторов** рекомен-

дуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.net>.

- Текст рукописи. Редколлегия рекомендует стандартизировать структуру представляемого материала, излагая его в следующей последовательности: «ВВЕДЕНИЕ», заканчивающееся формулировкой цели работы и ее задач; «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ»; «РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ»; «ВЫВОДЫ» или «ЗАКЛЮЧЕНИЕ». Названия разделов в рукописях обзорного характера определяются автором.
- Информация о наличии или отсутствии конфликта интересов и об источнике финансирования (дублируются на английском языке).
- Раздел «ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES» (в порядке цитирования источников в тексте рукописи, для русскоязычных источников — выходные данные дублируются на английском языке).
- Раздел «Об авторах» (указываются полное название учреждения с адресом, фамилии, имена и отчества полностью, должности и названия подразделения в указанном выше учреждении, ученые степени и звания). Продублированные на английском языке сведения об авторах (необходимо приводить полное имя автора, первую букву отчества и фамилию. Пример: Vera I. Ivanova).
- Рисунки и таблицы располагаются в конце рукописи статьи после раздела «об авторах».

**РЕЗЮМЕ** должно быть информативным (не содержать общих слов), содержательным (отражать основное содержание рукописи), структурированным (следовать логике описания результатов в рукописи). Для оригинальных статей резюме должно повторять структуру рукописи, включающей *введение, цель, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение*. Метод или методологию проведения работы в резюме целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом

отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение. Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в рукописи статьи.

В тексте резюме следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке). В качестве помощи для написания резюме можно использовать ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования».

**ВВЕДЕНИЕ** должно содержать краткую оценку современного состояния проблемы, обоснование ее актуальности и формулировку цели и задач работы. Формулировка цели работы должна соответствовать названию рукописи статьи.

Раздел **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ** должен содержать сведения о методах исследования, достаточные для их воспроизведения. Следует приводить детали процесса рандомизации. Необходимо привести методы, использованные для обеспечения «слепого» контроля. При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на актуальные источники. Необходимо указать, какие компьютерные программы применялись в работе.

Раздел **«РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ»** должен быть написан кратко и логично. Данные таблиц и рисунков не должны дублировать друг друга. Изложение результатов должно заключаться в выявлении обнаруженных закономерностей, а не механическом пересказе содержания таблиц и графиков.

Раздел **«ВЫВОДЫ»** (или **«ЗАКЛЮЧЕНИЕ»**) должны соответствовать *цели* исследования; полученные результаты должны демонстрировать решение поставленных задач. Основной вывод должен содержать ответ на вопрос, поставленный во вводной части рукописи.

Обязательным разделом рукописи является информация о наличии/отсутствии конфликта интересов и об источнике финансирования.

Автор рукописи обязан давать ссылки на источник, откуда он заимствует материалы или отдельные результаты. Использование заимствованного материала (частей чужого текста или собственных ранее опубликованных работ, цитат, таблиц, формул, графиков и т.п.) без ссылки на автора и источник заимствования квалифицируется как плагиат, который является безусловным основанием для отказа в публикации статьи.

**Таблицы** должны иметь номер и заголовок. Номер таблицы ставится сверху справа, ниже дается ее название. 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 рукописи необходимо привести ссылку на таблицу.

Материал таблиц (как и рисунков) должен быть понятным и не дублировать текст рукописи. Цифровой материал таблиц должен быть обработан статистически.

**Графики** необходимо представлять в виде вставки из программы Microsoft Excel либо с помощью инструмента «Диаграммы» Microsoft Word в редактируемой форме.

**Математические и химические формулы, уравнения и символы** должны набираться в рамке MathType целиком. *Набор формул из составных элементов, где частью формулы является таблица, или текст, или внедренная рамка, не допускается. Также не допускается вставлять в текст*

**Латинские названия** объектов исследований в названии рукописи и в тексте пишутся с соблюдением общепринятых правил таксономической номенклатуры: бинарные видовые — курсивом (*Drosophila melanogaster*), таксонов более высокого ранга — прямым шрифтом (Drosophila или Drosophilidae).

**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. Сначала приводится название рисунка (фотографии), а затем — расшифровка цифровых или буквенных обозначений. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение, метод окрашивания. Разрешение рисунков и фотографий должно быть не менее чем 300 точек на дюйм, формат JPEG, TIFF, PNG. Необходи-

мо, чтобы все таблицы/рисунки, приложенные к тексту рукописи, были упомянуты в тексте.

**Цитаты**, приводимые в статьях, должны быть выверены. В квадратных скобках обязательно должно быть указание на источник.

**Ссылки на источники литературы** в тексте оформляют номерами в квадратных скобках в порядке их цитирования. При цитировании источников следует отражать актуальные работы не только российских, но и зарубежных коллег за последние 5–7 лет. Если цитируемая статья имеет цифровой идентификатор объекта DOI и/или PMID его/ их необходимо указать в конце ссылки. Необходимо избегать ложного цитирования. Редакция оставляет за собой право выборочно проверять соответствие ссылок цитируемым сведениям. В случае обнаружения ложного цитирования рукопись статьи не публикуется.

В ссылках на рукописи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких рукописей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Раздел «ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES» оформляется 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 запя-

той; номер тома издания, в скобках номер журнала, двоеточие, цифры первой и последней страниц (для последней страницы указываются только изменившиеся цифры, пример: 482–6, вместо 482–486 или 359–63, вместо 359–363).

Названия отечественных журналов следует давать полностью. Исключение составляют журналы, чьи названия зафиксированы в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>) и других аналогичных изданиях.

Если количество авторов не превышает 6 человек, то в библиографическом описании упоминаются все авторы, если авторов больше шести, то указываются 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 рукописи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому для русскоязычных

источников приводится в квадратных скобках перевод на английский язык. Фамилии авторов публикаций, на которые делаются ссылки (если они не транслитерированы) рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт. <http://www.translit.net>.

В переводе заглавий рукописей статей на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Английский перевод русскоязычных ссылок должен иметь ту же структуру, что и оригинал: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (перевод и/или транслитерация), указание на язык статьи в круглых скобках (In Russ.). После закрытия квадратной скобки точка не ставится (для правильного индексирования в e-library).

После перевода на английский язык указываются (если есть) ссылка на электронный ресурс Available from:, или цифровой идентификатор объекта (DOI: и/или PMID:).







# **БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Том 6, № **1**  
**2018**



Подписной индекс  
ОАО Агентство «РОСПЕЧАТЬ»  
в первом полугодии 2018 г.:  
70988