



# ФАРМАЦИЯ

УДК: 618.2:615.2-06(470.344)

Код специальности ВАК: 14.03.06

## СООБЩЕНИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Л.В. Тарасова<sup>1,4</sup>, Т.Н. Маркова<sup>2</sup>, С.М. Жучкова<sup>1,3</sup>, Е.И. Бусалаева<sup>1,4</sup>, М.Ю. Анисимова<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,

<sup>3</sup>Чувашский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, г. Чебоксары

<sup>4</sup>ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

*Жучкова Светлана Михайловна – e-mail: crista007@mail.ru*

Дата поступления  
20.02.2018

**Введение.** Почти у 80% лекарственных препаратов (ЛП), находящихся в обращении на фармацевтическом рынке в настоящее время, сведения о безопасности применения во время беременности являются недостаточными. Около 5% всех врожденных аномалий развития плода связаны с приемом лекарственных препаратов. **Целью исследования** явилось проведение ретроспективного анализа информации, поступившей в Чувашский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ЧРЦМБЛС), о случаях развития нежелательных реакций, возникших при применении ЛП во время беременности. **Материал и методы.** Приводятся данные ретроспективного анализа спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных препаратов в период гестации и при подготовке к родам, поступивших за девять лет в ЧРЦМБЛС. **Выводы.** Зарегистрированы случаи применения медикаментов небезопасных для плода. Нет повторного предоставления информации об исходах беременности при назначении потенциально опасных препаратов.

**Ключевые слова:** беременность, фармаконадзор, метод спонтанных сообщений, инструкция по применению лекарственного препарата.

**Introduction.** Almost 80% of drugs circulating at the pharmaceutical market nowadays are not supported by sufficient data concerning their safe use during pregnancy. About 5% of all congenital anomalies of fetal development are associated with taking drugs. **The aim of the study** was to conduct a retrospective analysis of the information received by the Chuvash regional center for monitoring the safety of drugs safety on cases of undesirable reactions that develop while using drugs during pregnancy. **Materials and methods.** The article quotes retrospective analysis of spontaneous reports on undesired reactions which developed when drugs were administered to pregnant women at the period of gestation and before delivery. The data have been collected within nine years by the Chuvash regional centre for monitoring drugs safety. **Conclusions.** The cases of the use of medications that are unsafe for a fetus have been reported. There is no re-provision of information on pregnancy outcomes when prescribing potentially dangerous drugs.

**Key words:** pregnancy, pharmacovigilance, spontaneous reporting method, the card-notice, drug use instruction.

### Введение

На фармацевтическом рынке присутствует множество лекарственных препаратов (ЛП) различных классов, которые отпускаются без рецепта, применяются бесконтрольно и не всегда обоснованно, в том числе и во время беременности. Взаимоотношения лекарств и развивающегося плода в настоящее время является глобальной проблемой.

Несмотря на то, что ни один ЛП не внедряется в широкую практику без предварительной оценки его эмбриотоксичности и тератогенности, установлено, что около 5%

всех врожденных аномалий развития связаны с приемом ЛП [1]. По этическим соображениям клинические исследования у беременных в качестве испытуемых не проводятся, за исключением необходимости оценки ЛП специально предназначенных для применения именно в период гестации [2, 3]. По данным ряда международных исследований, около 80% женщин, будучи беременными, принимают один и более ЛП [4, 5]. В то же время для 80% ЛП, находящихся в обращении, сведения об их безопасном

применении во время беременности являются неполными [6].

Чувашский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ЧРЦМЛС) функционирует в Чувашской Республике девять лет. За это время накоплена определенная информация о развитии нежелательных реакций (НР) при использовании ЛП женщинами во время беременности.

**Целью исследования** явилось проведение ретроспективного анализа информации, поступившей в ЧРЦМБЛС, о случаях развития НР, возникших при применении ЛП во время беременности.

**Материал и методы**

Осуществлен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в ЧРЦМБЛС за период с 01.09.2008 по

31.12.2017. Критерием включения в исследование являлось наличие в карте-извещении информации о применении ЛП во время беременности и в родах. Повторные и неважные сообщения из дальнейшей обработки исключались. ЛП рублифицировались с учетом АТХ-классификации. Степень серьезности случая оценивалась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2]. Категории возможных рисков для плода оценивались в соответствии с классификации FDA [7].

**Результаты и их обсуждение**

За девять лет в ЧРЦМБЛС зарегистрировано 42 спонтанных сообщения о случаях развития НР при назначении лекарственной терапии женщинам в период гестации и в родах и пять случаев терапевтической неэффективности

**ТАБЛИЦА 1.**

*Группы ЛП, подозреваемые в развитии НР при применении в период гестации и в родах*

Фармакологическая группа ЛП	Количество случаев	Количество ЛП	% от общего количества случаев	% от общего количества ЛП
J – противомикробный препарат для системного применения	18	10	42,86	35,71
B – препараты, влияющие на кроветворение и кровь	7	5	16,67	17,86
A – пищеварительный тракт и обмен веществ	6	6	14,29	21,43
C – сердечно-сосудистая система	5	2	11,90	7,14
G – мочеполовая система и половые гормоны	4	4	9,52	14,29
N – нервная система	2	1	4,76	3,57
Итого:	42	28	100	100

**ТАБЛИЦА 2.**

*Распределение ЛП, приведших к НР, по категориям тератогенности FDA*

Фарм-группа по АТХ	Категория тератогенности					
	A	B	C	D	X	Не определена категория
A	-	Хумалог Левемир флекспен	Атропин НовоРapid ФлексПен			- Дротаверин Гептрал
B	-	Клексан	Феррум Лек	Магния сульфат		- Венофер Ферретаб комб
C	-		Пентоксифиллин, Метопролол			-
G	-	Гинипрал				- Дюфастон Логест
J	-	Амоксилав Цефтриаксон Оксациллин Цефазолин Амосин Цефсон Панклав Азитромицин Цефотаксим Никавир				-
N	-					- Цитофлавин
Итого:	0	14	6	1	0	7
	0%	50%	21,43%	3,57%	0%	25%

**ТАБЛИЦА 3.**

*Принадлежность подозреваемого препарата к категориям риска FDA*

Группа	Триместр беременности	Торговое наименование
A	-	-
	II	Оксациллин Клексан
	III	Амоксилав, Панклав Амоксициллин+Клавулановая кислота-Виал, Цефтриаксон Цефазолин Амосин Цефсон Азитромицин Гинипрал Хумалог Левемир флекспен
	Не указан срок	Амоксилав квиктаб
C	III	Пентоксифиллин Атропин Феррум Лек Метопролол Никавир НовоРapid ФлексПен
D	III	Магния сульфат
X	-	-
Категория не определена	I	Дюфастон Логест
	II	Цитофлавин Гептрал
	III	Венофер Дротаверин Ферретаб комп Цитофлавин

**ТАБЛИЦА 4.**  
**Виды НР при применении ЛП во время беременности**

Система органов	Описание НР	Торговое название
Кожные покровы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперемия, сыпь, кожный зуд</li> <li>• Отек кожи передней поверхности правого предплечья, чувство покалывания, зуд</li> <li>• Зудящие высыпания по типу крапивницы, отёчность век</li> <li>• Болезненное уплотнение в области средней трети предплечья по ходу вены, гиперемия кожи</li> <li>• Узловатая эритема</li> <li>• Мелкоточечные высыпания по всему телу, зуд</li> <li>• Папулезная сыпь, зуд</li> <li>• Крапивница, зуд</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амоксилав</li> <li>• Дюфастон</li> <li>• Цефтриаксон, Оксациллин</li> <li>• Венофер</li> <li>• Логест</li> <li>• Дротаверин</li> <li>• Ферретаб комп.</li> <li>• Цитофлавин</li> <li>• Венофер</li> <li>• Цефтриаксон</li> <li>• Пентоксифиллин</li> <li>• Клексан</li> <li>• Магния сульфат</li> <li>• Азитромицин</li> <li>• Метопролол</li> </ul>
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Приступ удушья при проведении антибиотикотерапии</li> <li>• Затруднение дыхания, отек верхней части шеи</li> <li>• Одышка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цефазолин</li> <li>• Цефтриаксон</li> <li>• Панклав</li> <li>• Гинипрал</li> <li>• Гептрал</li> </ul>
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тошнота, рвота</li> <li>• Боль в животе</li> <li>• Изжога</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пентоксифиллин</li> <li>• Амосин</li> <li>• Цефтриаксон</li> <li>• Пентоксифиллин</li> <li>• Амоксилав</li> <li>• Цитофлавин</li> </ul>
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глубокая брадикардия (ЧСС – 35 уд./мин) с заместительными желудочковыми экстрасистолами</li> <li>• Учащение сердцебиения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атропин</li> <li>• Пентоксифиллин</li> </ul>
Мочевыделительная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Резкие боли в поясничной области</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Феррум Лек</li> </ul>
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Резкая слабость, головокружение, потемнение в глазах</li> <li>• Тремор</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амоксилав</li> <li>• Гинипрал</li> </ul>

ЛП. Это составило 0,03% от общего количества сообщений, поступивших за указанный период. Вероятно, столь малое количество сообщений обусловлено низкой активностью практикующих врачей в регистрации НР [8].

ЛП, подозреваемые в развитии НР, были представлены различными фармакологическими группами АТХ-классификации (таблица 1).

Наибольшее количество случаев было зарегистрировано при применении противомикробных препаратов (42,86%), средств, влияющих на кроветворение и кровь (16,67%) и воздействующих на пищеварительный тракт и обмен веществ (14,29%).

Среди всех случаев 8 (19,05%) были расценены как серьезные, приведшие к госпитализации (логест) или к угрозе жизни (атропин, цитофлавин, пентоксифиллин, амоксилав, цефтриаксон). Летальных исходов зарегистрировано не было.

Каждый четвертый ЛП (25%), приведших к развитию НР, представлял потенциальный риск для плода, то есть относился к категории С и D (таблица 2).

При использовании абсолютно безопасных ЛП, относящихся к категории А, НР зарегистрировано не было. На долю относительно безопасных ЛП (категория В) пришлось 50% всех зарегистрированных случаев НР, а на средства, не включенные в классификацию FDA, – 25%.

Подавляющее большинство НР было выявлено на госпитальном этапе, а именно во II–III триместрах и при подготовке к родоразрешению (таблица 3). Это еще раз под-

тверждает ранее полученные данные о более высокой активности выявления НР врачами стационаров [8].

Среди всех случаев НР на ЛП, применяемые при беременности, чаще всего регистрировались поражения кожных покровов (48,21%), желудочно-кишечного тракта (21,82%) и дыхательной системы (14,12%). Более подробно эти данные представлены в таблице 4.

В 7 случаях (16,7%), приведших к развитию НР, ЛП использовались с нарушением предписаний инструкции по медицинскому применению, в которой конкретно указывалась беременность как противопоказание. Так, применение логеста привело к дебюту узловатой эритемы и госпитализации пациентки. Инфузии пентоксифиллина (всего четыре сообщения) спровоцировали диспепсические явления, тошноту, рвоту (один случай), гиперемию и зуд кожных покровов (один случай), давящие боли за грудиной, чувство учащенного сердцебиения, изжогу (один случай), затруднение дыхания (один случай). Внутривенное вливание цитофлавина явилось причиной развития боли в животе, чувства нехватки воздуха, сопровождавшегося ощущением страха (один случай), кожной сыпи и кожного зуда (один случай).

Повторного предоставления информации об исходах беременности, сопровождавшейся применением ЛП, представляющих потенциальный риск для плода и дальнейшего развития ребенка, в ЧРЦМБЛС не было.

Врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений в результате проводимой фармакотерапии беременным женщинам за 9-летний период не зафиксировано.

Неэффективность или недостаточное действие ЛП было отмечено в отношении следующих средств: бупивакаин бинергия – один случай, ропивакаин каби – один случай, окситоцин – три случая.

#### Выводы

1. Активность практических врачей, особенно в первичном звене здравоохранения, по заполнению карты извещения о нежелательной побочной реакции, остается низкой.

2. На госпитальном этапе зарегистрированы случаи применения ЛП, небезопасных для плода.

3. Проблема развития НР у беременных требует разработки единых рекомендаций, регламентирующих ведение беременности с рядом соматических заболеваний.

4. Нет повторного предоставления информации об исходах беременности, сопровождавшейся применением ЛП, представляющих потенциальный риск для плода и дальнейшего развития ребенка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных. Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. № 2. С. 23–29.

Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Shmykova I.I., Gel'cer B.I. Analiz farmakoterapii u beremennyx. Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor. № 2. S. 23–29.

2. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Российская газета. 2010. № 5157.

Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii ot 12.04.2010 g. № 61-FZ' «Ob obrashhenii lekarstvennyx sredstv». Rossijskaya gazeta. 2010. № 5157.

3. Федеральный закон Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Российская газета. 2014. № 6568.

*Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii ot 22.12.2014 g. № 61-FZ' «O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «Ob obrashhenii lekarstvennykh sredstv». Rossijskaya gazeta. 2014. № 6568.*

4. Daw J.R., Hanley G.E., Greyson D.L., Morgan S.G. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011. № 20. P. 895-902.

5. Lupattelli A., Spigset O., Twigg M.J., Zagorodnikova K., Mardby A.C., Moretti M.E. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014. № 4.

6. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011. № 157. P. 175-182.

7. FDA Pregnancy Categories [Интернет] 2017 (дата обращения 25.11.2017). Доступно на: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

*FDA Pregnancy Categories [Internet] 2017 (data obrashheniya 25.11.2017). Dostupno na: https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html.*

8. Тарасова Л.В., Жучкова С.М., Бусалаева Е.И. Информированность врачей Чувашской Республики о проблеме неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. *Медицинский альманах.* 2017. № 1. С. 91-94.

*Tarasova L.V., Zhuchkova S.M., Busalaeva E.I. Informirovannost' vrachej Chuvashskoj Respubliki o probleme neblagoprijatnykh pobochnykh reakcij lekarstvennykh sredstv. Medicinskij al'manax. 2017. № 1. S. 91-94.*



ВАК: 615.072:543.544:615.281

Код специальности ВАК: 14.04.02

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ю.А. Гончикова<sup>1</sup>, Н.В. Чмелевская<sup>2</sup>, Е.А. Илларионова<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>ГБУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы»

*Гончикова Юлия Анатольевна – e-mail: Gonchikova1984@mail.ru*

Дата поступления  
07.02.2018

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) широко используется для количественного определения лекарственных веществ в субстанциях и лекарственных формах. Нормативная документация на абакавир, ламивудин и зидовудин предлагает для количественного определения их в субстанциях и таблетках использовать метод ВЭЖХ на аппаратном оснащении импортного производства с использованием стандартных образцов производства США. **Цель настоящей работы** состояла в разработке методики количественного определения абакавира, ламивудина, зидовудина в лекарственных формах методом ВЭЖХ на хроматографе российского производства и проведении ее валидационной оценки. **Материал и методы.** Использовалась колонка, заполненная ProntoSIL-120-5-S18 AQ, при элюировании в системе элюент А – [4 М лития перхлорат – 0,1 М хлорная кислота] – вода (5: 95); элюент Б – ацетонитрил. Условия хроматографирования: линейный градиент растворителя – 2000 мкл от 5 до 100% при скорости потока 150 мкл/мин Температура колонки 35°C. Результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы «МультиХром» (ЗАО «Амперсенд», Москва). **Результаты и их обсуждение.** Разработана селективная, экспрессная методика определения абакавира, ламивудина, зидовудина в фармацевтических препаратах методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией на хроматографе отечественного производства. Методика характеризуется хорошей линейностью с коэффициентом корреляции 0,999 в интервале концентраций 0,05–1 мг/мл. Относительная ошибка определения не превышает 1,33%.

**Ключевые слова:** абакавир, ламивудин, зидовудин, высокоэффективная жидкостная хроматография, количественный анализ.

The conditions chosen for quantitative analysis of abacavir, lamivudine and zidovudine in tablets using HPLC. **The aim** is to develop a method of quantitative determination of abacavir, lamivudine, zidovudine in dosage forms by HPLC on a chromatograph of Russian production and to carry out its validation assessment. **Materials and methods.** The quality of the equipment used was a chromatograph liquid microcolonies «Millichrom A-02». Analysis conditions: linear gradient of solvent – 2000  $\mu$ l from 5 to 100%, flow rate 150  $\mu$ l/min in the system of lithium perchlorate, perchloric acid, water and acetonitrile, column temperature 35°C. the standard samples used pharmaceutical substances of abacavir, lamivudine and zidovudine. **Results and discussion.** The method is characterized by good linearity with the correlation coefficient is 0.999 in the concentration range of 0,05–1 mg/ml. The relative error of determination does not exceed 1,33%.

**Key words:** abacavir, lamivudine, zidovudine, high-performance liquid chromatography, quantitative analysis.

**В**ирус иммунодефицита человека – одно из самых тяжелых хронических заболеваний. Антиретровирусная терапия позволяет снизить концентрацию вируса в крови до минимальных показателей, тем самым уменьшая риск развития сопутствующих заболеваний и позволяя иммунитету восстановиться в достаточной степени [1].

Количественный состав лекарственной формы, соответствующий нормативной документации, – это залог успеха

антиретровирусной терапии. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) широко используется для количественного определения лекарственных веществ в субстанциях и лекарственных формах. Данный метод дает возможность разделить исследуемые вещества и определить их количественное содержание [2–4]. Нормативная документация на абакавир, ламивудин и зидовудин предлагает для количественного определения их в субстанциях