

Таким образом, содержание ФVIII в СЗП, хранившейся после размораживания при температуре 4°C в течение 3 суток, соответствует нормативным требованиям. При хранении размороженной плазмы в течение 5 суток нормативным требованиям соответствуют 85% образцов плазмы.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 №363 "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови". <http://www.garant.ru>.
- [Health Ministry's order of the Russian Federation from 25.11.2002 №363 On approval of the Instruction on the use of blood components]. (in Russian) <http://www.garant.ru>.
2. Приказ Минздрава России от 02.04.2013 N 183н. Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов. <http://www.garant.ru>.
- [Order of the Russian Ministry of Health of 02.04.2013 №183n On approval of rules for the clinical use of blood and (or) its components]. (in Russian) <http://www.garant.ru>.
3. United Kingdom Blood Transfusion Services/National Institute for Biological Standards and Control. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom. 2005. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/228828/0117033715.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/228828/0117033715.pdf).
4. American Association of Blood Banks. In: Triulzi D.J., ed. *Blood transfusion therapy: a physician's handbook*. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2002. <http://gut.bmj.com>.
5. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 4: 71–7. [Zhiburt E.B. Management patient's blood at critical bleeding and massive transfusion. *Vestnik N.I. Pirogov Natsionalniy mediko-khirurgicheskii tsentr*. 2013; 4: 71–7]. (in Russian)
6. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента. *Здравоохранение*. 2014; 4: 58–67. [Zhiburt E.B. Management patient's blood. *Zdravookhranenie*. 2014; 4: 58–67]. (in Russian)
7. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А. *Менеджмент крови пациента*. М.: Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова; 2014. [Zhiburt E.B., Madzaev S.R., Shestakov E.A., Vergopulo A.A. *Management patient's blood*. Moscow: Pirogov's National Medical and Surgical Center; 2014]. (in Russian)
8. Shehata N., Blajchman M., Heddle N. Coagulation factors in FFP and cryosupernatant. *Transfus. Med.* 2001; 11(5): 391–401.
9. Жибурт Е.Б. *Правила переливания плазмы*. М.: Шико; 2008. [Zhiburt E.B. *Terms of plasma transfusion*. Moscow: Chico; 2008]. (in Russian)
10. Bhakta V., Jenkins C., Ramirez-Arcos S., Sheffield W.P. Stability of relevant plasma protein activities in cryosupernatant plasma units during refrigerated storage for up to 5 days postthaw. *Transfusion*. 2014; 54(2): 418–25.
11. US Department of Health and Human Services. *The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report*. Washington: DHHS; 2013. <http://www.hhs.gov/ash/bloodsafety/2011-nbcus.pdf>.
12. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Рекомендация №R (95) 15-е, 16-е издание. Нанси: Совет Европы; 2011. [Manual the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation № R(95) 15, 16th ed. Council of Europe; 2011]. (in Russian)
13. Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионо-инфузионной терапии: постановление Правительства РФ от 26.01.2010 №29 (ред. от 04.09.2012). <http://www.garant.ru>.
- [According to approval of technical rules on safety requirements of blood and its products, blood-substituting solutions and technical means, it is used in transfusion-infusion therapy: Resolution of the Government of the Russian Federation. №29 (ed. 04.09.2012) 26 Jan, 2010]. <http://www.garant.ru> (in Russian)
14. Жибурт Е.Б. *Трансфузиология*. СПб.: Питер; 2002. [Zhiburt E.B. *Transfusiology*. St.Petersburg: Piter; 2002]. (in Russian)
15. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. *Правила и аудит переливания крови*. М.: РАЕН; 2010. [Zhiburt E.B., Shestakov E.A. *Terms and audit of blood transfusion*. Moscow: RANS; 2010]. (in Russian)
16. Tholpady A., Monson J., Radovancevic R., Klein K., Bracey A. Analysis of prolonged storage on coagulation Factor (F)V, FVII, and FVIII in thawed plasma: is it time to extend the expiration date beyond 5 days? *Transfusion*. 2013; 53(3): 645–50.
17. Lippi G., Rossi R., Ippolito L., Zobbi V., Azzi D., Pipitone S. et al. Influence of residual platelet count on routine coagulation, factor VIII, and factor IX testing in post freeze-thaw samples. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39(7): 834–9.

Поступила 08.07.15  
Received 08.07.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 616.153.979.733-039.31-02:615.2/3

**РОССИЙСКИЙ РЕЕСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА**

Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Зингерман Б.В., Горгидзе Л.А., Гемджян Э.Г., Галстян Г.М.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, Москва

**Резюме.** Прием порфириногенных лекарственных препаратов является причиной развития приступов острой порфирии (ОП) в 18% случаев. Индуцированные лекарствами приступы ОП отличаются более тяжелым течением, чем приступы порфирии, обусловленные другими факторами. При провокации ОП лекарствами в 100% случаев отмечалось тяжелое течение болезни, а у 45% больных потребовалось длительное, более 2 мес, лечение в стационаре. За 20 лет мы наблюдали 163 больных ОП, и наш перечень порфириногенных препаратов не всегда совпадает со списками, предлагаемыми зарубежными авторами. До 15% препаратов, которые считали безопасными, по нашим данным, провоцировали приступы ОП. Разработана собственная интернет-версия реестра опасных и безопасных для больных порфирией лекарственных препаратов, размещенная на сайтах <http://www.blood.ru> и <http://www.critical.ru>.

**Для корреспонденции:**

Пустовойт Ярослав Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.  
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.  
Телефон: +7(495) 612-23-61.  
E-mail: Cherv21@mail.ru.

**Corresponding author:**

Pustovoyt Yaroslav, MD, PhD, DSc (Cherv21@mail.ru).

За основу взят электронный справочный модуль лекарственных препаратов издания «Видаль». Красным цветом выделены порфириногенные лекарственные средства, зеленым – безопасные препараты, желтым – лекарства, порфириногенность которых до конца не выяснена. Предлагаемый реестр порфириногенных лекарственных препаратов носит рекомендательный характер. По мере появления дополнительной информации планируется обновлять реестр, вносить в него дополнения.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** гем; порфирины; цитохром; лекарственная порфириногенность.

**Для цитирования:** Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Зингерман Б.В., Горгидзе Л.А., Гемдзян Э.Г., Галстян Г.М. Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(3): 38-43.

### THE RUSSIAN REGISTER OF DRUGS USED IN PATIENTS WITH PORPHYRIN METABOLISM DISORDERS

*Pustovoit Ya.S., Surin V.L., Zingerman B.V., Gorgidze L.A., Gemdzhyan E.G., Galstyan G.M.*

*Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia*

**Summary.** Oral porphyrinogenic drugs are responsible for acute porphyria (AP) attacks in 18% cases. Drug-induced AP attacks run a more severe course than porphyria attacks caused by other factors. Drug provocation of AP leads to a severe course of the disease, 45% patients have to be hospitalized for more than 2 months. A total of 163 patients with AP have been observed over 20 years. Our list of porphyrinogenic drugs does not always coincide with the lists suggested by foreign authors. According to our data, up to 15% drugs assumed to be safe provoke AP attacks. We have developed an Internet version of the Register of drugs hazardous and safe for porphyria patients; it is available at <http://www/blood.ru>. Vidal electronic reference modulus for drugs served the base for our site. Porphyrinogenic drugs are shown with red, safe drugs are green, and yellow color presents the drugs with yet unknown porphyrinogenic activity. The Register of porphyrinogenic drugs is recommended for physicians and is planned to be updated.

**Key words:** heme; porphyrins; cytochrome; drug porphyrinogenic activity.

*Citation: Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60(3): 38-43. (in Russian)

Порфирии – группа генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с циклом биосинтеза гема [1, 2] (рис. 1). Развитие любой нозологической формы порфирии является следствием снижения активности одного из ферментов цикла биосинтеза гема, в результате мутации в патогномном гене [2]. Согласно современной классификации [2], порфирии подразделяются:

– по месту преимущественного нарушения метаболизма порфиринов – на эритропоэтические и печеночные порфирии (табл. 1);

– по клиническим проявлениям – на острые формы, протекающие с преимущественным поражением нервной системы, и формы, протекающие с поражением кожи (см. табл. 1).

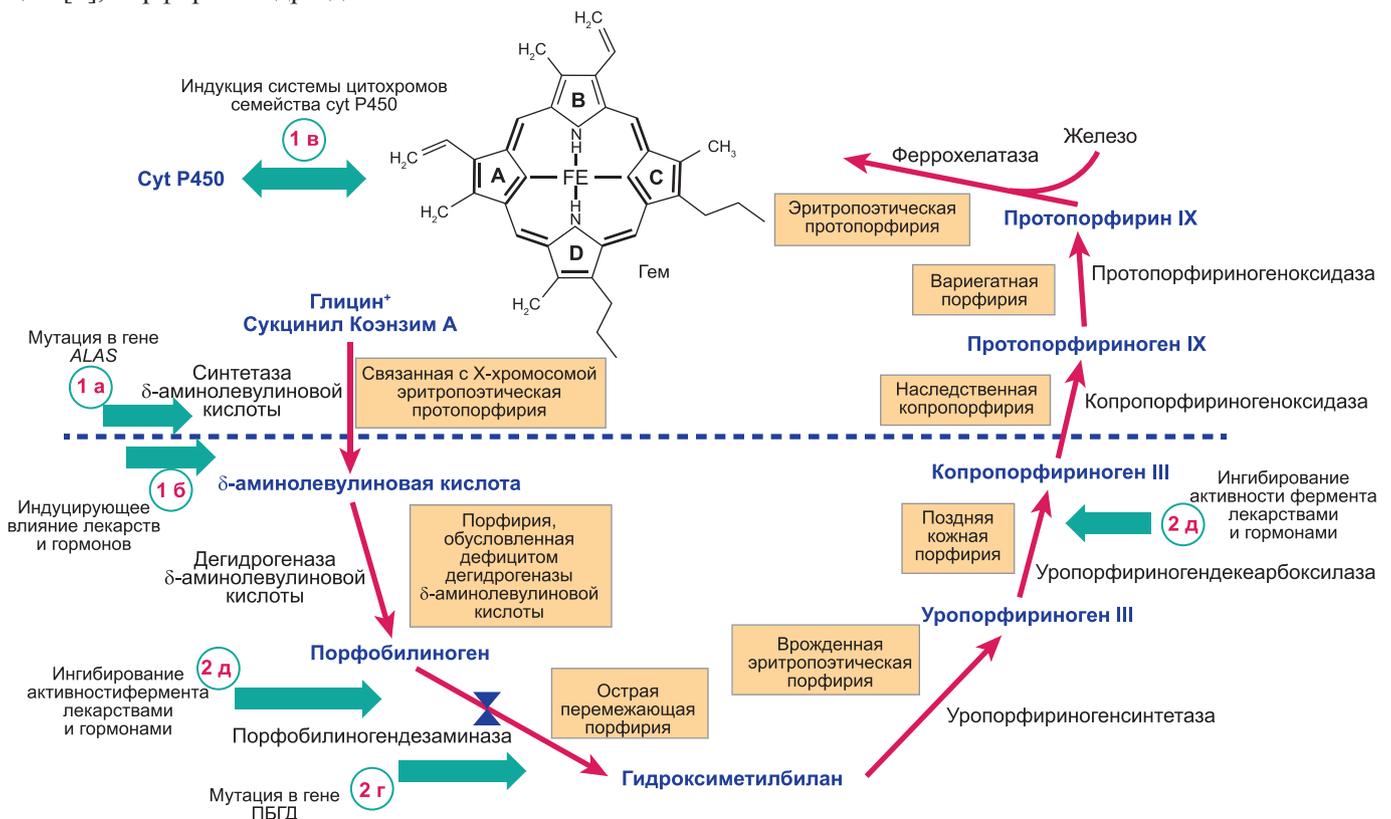


Рис. 1. Схема цикла биосинтеза гема [9] с указанием возможных точек реализации порфириногенных эффектов лекарственных препаратов.

Эти эффекты опосредованы через возможные пути (1a–1в; 2г–2д) влияния на синтетическую активность цикла.

Таблица 1

**Классификация порфирий [10]**

Формы порфирий	Порфирии
Эритропоэтические формы	Врожденная эритропоэтическая порфирия
	Эритропоэтическая протопорфирия
Печеночные формы	Х-сцепленная доминантная протопорфирия
	Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-АЛК
	Острая перемежающаяся порфирия
	Врожденная копропорфирия
	Вариетатная порфирия
Острые формы порфирий	Поздняя кожная порфирия
	Х-сцепленная доминантная протопорфирия
	Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-АЛК
	Острая перемежающаяся порфирия
	Врожденная копропорфирия
Формы, протекающие с поражением кожных покровов	Вариетатная порфирия
	Х-сцепленная доминантная протопорфирия
	Поздняя кожная порфирия
	Врожденная копропорфирия
	Вариетатная порфирия
	Врожденная эритропоэтическая порфирия
	Эритропоэтическая протопорфирия

Различия в клинических проявлениях при различных нозологических формах зависят от уровня цикла биосинтеза гема, на котором функционирует фермент со сниженной активностью, определяющий, какая фракция порфиринов будет преобладать

в формирующемся избытке метаболитов [3]. Если обмен гема заблокирован на высокой ступени цикла, происходит накопление изомеров собственно порфиринов, тропных к дерме и приводящих к фотодерматозу. При ферментативном дефекте, находящемся на начальных этапах цикла биосинтеза гема, среди метаболитов будут преобладать предшественники порфиринов (порфобилиноген и δ-аминолевулиновая кислота, δ-АЛК), обладающие нейротоксическим, демиелинизирующим воздействием, приводящим к сенсорно-моторной полинейропатии [4].

Независимо от тканевой принадлежности или особенностей клинического течения для всех форм порфирий характерны общие звенья патогенеза [5]. Для клинической манифестации любой формы порфирии необходимо, чтобы произошло избыточное накопление порфиринов, как правило, являющееся следствием (см. **рис. 1**):

1. Повышения активности синтетазы δ-АЛК – первого фермента в цикле биосинтеза гема, причинами которого могут быть:

- а) наличие мутации в гене синтетазы δ-АЛК, приводящей к увеличению ее активности;
- б) непосредственное индуцирующее воздействие на фермент факторов эндогенной или экзогенной природы, например, повышение уровня эндогенного прогестерона [6];
- в) повышенное потребление гема – конечного продукта цикла биосинтеза гема, приводящее к активации синтетазы δ-АЛК по принципу обратной связи [6].

МНН (рус)	*	МНН (лат)	▲	Торговые наименования	*	Торговое (лат)	▲
левотироксин натрия	2	levothyroxine sodium		ЭМЛА	1	EMLA	
левофлоксацин	1	levofloxacin		ПРОКТО-ГЛИВЕНОЛ	1	PROCTO-GLYVENOL	
левофлоксацин (в форме г	1	levofloxacin		ЛИДОКАИН	1	LIDOCAIN	
левоцетиризина дигидрохл	2	levocetirizine		ВЕРСАТИС	1	VERSATIS	
лейпрорелина ацетат	2	leuprorelin		ЛИДОКАИН АСЕПТ	1	LIDOCAINE ASEPT	
лейцин	3	leucine		ЭМЛА	1	EMLA	
леналидомид	2	lenalidomide		НЕО-ПЕНОТРАН ФОРТЕ	1	NEO-PENOTRAN FORT	
ленограстим	2	lenograstim					
лерканидипина гидрохлорид	2	lercanidipine					
летрозол	2	letrozole					
лефлуномид	2	leflunomide					
лецитин	3	lecithin					
лецитин (фосфолипиды из	3	lecithin					
лецитин соевый	3	lecithin					
лигнин гидролизный	3	non appropriated					
лидокаин	1	lidocaine					
лидокаина гидрохлорид	1	lidocaine					
лидокаина гидрохлорида м	1	lidocaine					
лизаты бактерий	3	non appropriated					
лизин	3	lysine					
лизин (в форме гидрохлорид	3	lysine					
лизина гидрохлорид	3	lysine					
лизиноприл	3	lisinopril					
лидокаин / lidocaine				ЭМЛА / EMLA			

Рис. 2. Скриншот реестра, на основе модуля лекарственной базы издания «Видаль».

Зеленым цветом выделены разрешенные лекарственные препараты, красным – с высокой порфириногенной активностью, желтым – с недостаточными сведениями о порфириногенности.

Таблица 2

## Порфириногенные факторы [2]

Порфириногенные факторы
Голодание
Инфекции
Алкоголь
Прием лекарств
Репродуктивная функция у женщин
Инсоляция
Психические стрессы
Физические перегрузки

2. Частичное или полное снижение активности одного из ферментов цикла биосинтеза гема, приводящее к накоплению продуктов порфиринового обмена. Возможны следующие причины снижения активности энзима:

г) наличие патологической мутации в гене фермента [1, 2];

д) ингибирующее влияние на фермент экзогенных или эндогенных факторов (например, изолированное снижение активности уропорфириногендекарбоксилазы, приводящее к дебюту спорадической формы поздней кожной порфирии) [7].

Действие известных порфириногенных факторов (табл. 2), приводящее к эскалации синтеза порфиринов, может быть опосредовано через описанные выше пути [8]. Одним из наиболее значимых порфириногенных факторов являются лекарственные препараты [4]. Прием порфириногенных лекарственных препаратов является причиной развития приступов острой порфирии (ОП) в 18% случаев (собственные неопубликованные данные). Индуцированные лекарствами приступы ОП отличаются более тяжелым течением, чем приступы, обусловленные другими факторами. По нашим данным, при провокации ОП лекарствами в 100% случаев отмечалось тяжелое течение болезни, а у 45% больных потребовалось длительное, более 2 мес, лечение в стационаре. У больных с нозологическими формами, протекающими с поражением кожных покровов, прием порфириногенных препаратов приводит к эскалации синтеза порфиринов и последующей манифестации фотодерматоза.

Порфириногенность лекарств реализуется через механизмы, оказывающие влияние на разные звенья порфиринового обмена (см. рис. 1).

Наиболее частым является триггерный механизм, активирующий систему цитохромов P450. Половина лекарств подвергаются окислительному метаболизму в печени с участием системы детоксикации, в которой задействованы ферменты системы цитохрома P450 (СУР). Они катализируют реакции гидроксилирования, эпоксилирования, N-, S-, O-деалкилирования, N-окисления, сульфокисления, дегалогенирования и другие реакции, приводящие к образованию водорастворимых метаболитов [8]. В системе СУР существует 30–100 подтипов ферментов. Изоферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, относятся к 1, 2, 3 и 4 семействам СУР. Продукция апопротеинов СУР на уровне транскрипции гена координируется с продукцией фермента ALAS1, необходимого для гема, входящего в состав холофермента СУР. Следовательно, лекарства, вызывающие индукцию СУР, активируют транскрипцию гена ALAS1. У человека транскрипция почти всех ферментов СУР, вызванная действием лекарств, опосредуется конститутивным активным рецептором – андростановым рецептором (constitutively active receptor, CAR) и прегнановым X рецептором (pregnane xenobiotic receptor, PXR). Лекарственное вещество, которое является лигандом для PXR или CAR, сразу же должно рассматриваться как потенциально

порфириногенный препарат [8]. Для проявления порфириногенного действия лекарственного препарата нужно, чтобы индуцируемый им объем апофермента СУР был достаточен, чтобы вызвать ALAS1-катализ в митохондриях для продукции гема, необходимого для образования холофермента, а также достаточен, чтобы вызывать значительный расход гема в гепатоцитах. Помимо количества вещества, инициирующего этот процесс, большое значение имеет, какие подклассы СУР будут индуцироваться. Практически все порфириногенные лекарства являются индукторами СУР3A4 и/или СУР2C9, например противоэпилептические препараты, блокатор кальциевых каналов нифедипин, сульфадиазин, сульфаметоксазол и рифампицин, фунгицид кетоконазол, прогестерон, тестостерон [8]. В то же время мощные индукторы СУР2E1, 2C19 и 1A1/1A2, например, циметидин, ацетилсалициловая кислота и омепразол, не представляют опасности для больных ОП. Некоторые порфириногенные вещества являются индукторами множества микросомальных ферментов печени, включая изоферменты СУР и уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин). Они воздействуют более чем на одну систему, поэтому их назвали многофункциональными индукторами [8]. Их порфириногенность объясняется интенсивной транскрипцией гена ALAS1, запускаемой одновременной индукцией нескольких подклассов СУР.

Лекарственные препараты могут оказывать непосредственное влияние на синтетическую активность первого фермента цикла биосинтеза гема, в частности гормональные препараты [6]. Например, такие препараты, как производное дезогестрела – регулон.

Лекарственные препараты могут ингибировать активность ферментов цепи биосинтеза. Например, уже упоминавшиеся, оральные контрацептивы.

Кроме перечисленных механизмов действия лекарственных препаратов существуют также разные пути регуляции активности системы биосинтеза гема как в целом, так и отдельных ее частей, что находит отражение в суточных колебаниях экскреции порфиринов и предшественников в моче у больных ОП [2]. Это, в свою очередь, может временно создать более благоприятные предпосылки для реализации лекарственно-индуцированных порфириногенных эффектов.

Для проявления порфириногенности лекарственных препаратов необходимо, чтобы их концентрация в гепатоцитах была не ниже микромолярных. Следовательно, при суточных дозах в миллиграммовом диапазоне и ниже оказываемое воздействие на печень будет недостаточным, чтобы запустить порфириногенную транскрипцию ALAS1. Поэтому имеет значение не только сам факт назначения порфириногенного препарата, но и его дозы, а также путь введения [8]. При пероральном приеме, например аминогликозидных антибиотиков, системное воздействие незначительное и не вызывает приступа ОП. Кроме того, после перорального приема лекарственный препарат подвергается метаболизму в кишечной стенке, что также уменьшает количество неметаболизированного вещества, попадающего в печень через воротную вену. Существуют значительные индивидуальные различия в степени метаболизма ксенобиотика в кишечной стенке, что затрудняет прогноз нагрузки на печень на основании информации о дозе. Примерами таких лекарств служат сальбутамол, верапамил и лидокаин [8]. Препараты попадают в кровь при аппликации на поверхность кожи, местном использовании: нанесении на поверхность кожи, конъюнктивального мешка, роговицы или слизистой оболочки влагалища, прямой кишки, рта или носа. Степень всасывания лекарственного препарата через слизистую прямой кишки, как правило, непредсказуема. Системное воздействие лекарств, которые не вводятся непосредственно в сосудистое русло, в большей степени зависит от васкуляризации ткани, т.е. от места инъекции. Подкожные и однократные перинеуральные инъекции в этом отношении эквивалентны. Ингаляционное введение препаратов, например жидких испаряющихся анестетиков и лекарств для лечения дыхательных путей, также может привести к попаданию в кровь липофильных веществ. Нерастворимые в воде вещества, применяемые в форме аэрозольного порошка, такие как кромогликат натрия, слабо абсорбируются, и их системным воздействием можно пренебречь [8]. Скорость системной резорбции из спинномозговой жидкости зависит от степени связывания препарата с белками, которая различна у разных веществ. При эпидуральном введении концентрация локального анестетика в спинномозговой жидкости намного выше, чем в плазме, а при интратекальном введении концентрация в плазме может не достичь предела определения. Таким образом, эффекты всасывания и распределения могут уменьшить порфириногенность лекарств.

Вопросы подбора лекарственной терапии при ОП актуальны не только в период лечения острого приступа болезни, основной целью которого является профилактика повторных атак на фоне лечения, но и на амбулаторном этапе. По нашим данным, до 40% случаев амбулаторных обращений больных ОП продиктованы появлением вопросов, связанных с лекарственной терапией, таких как:

- подбор лекарственных средств для лечения конкурирующих заболеваний и отсроченных осложнений ОП;

- подбор лекарственного обеспечения при беременности;

- подбор безопасных препаратов для проведения анестезии при плановых оперативных вмешательствах.

Таким образом, информация о порфириногенности различных лекарственных препаратов имеет важное значение. И здесь возможны две крайности. С одной стороны, незнание, недооценка или игнорирование порфириногенности препарата при его назначении могут привести к развитию острого приступа порфирии. С другой стороны, отказ от назначения иногда заведомо порфириногенного препарата по жизненным показаниям может нанести больший ущерб больному, чем его применение (например, назначение онкологических препаратов, в ряде случаев антибиотических препаратов и т.д.). В этих случаях порфириногенные препараты могут назначаться одновременно с аргинатом гема, что позволит уменьшить продукцию токсичных метаболитов порфиринового обмена либо может быть выбран альтернативный путь их введения, что уменьшит их системное действие (ингаляции, инстилляции и др.).

К сожалению, в настоящее время попытки прогнозировать порфириногенность того или иного лекарственного препарата лишь на основании знаний о его метаболизме не всегда успешны. Поэтому создаются списки порфириногенных и безопасных при порфирии препаратов на основании не только участия в их обмене системы цитохрома P450, но и отдельных клинических сообщений, наблюдений. Эти списки публикуются в печати [6] (<http://www.porphyrifoundation.com/drug-database>, <http://www.porphyrria-europe.com/02-for-healthcare/Abstracts/AbstractList.asp>, <http://porphyriadrugs.com>) в виде баз данных, размещенных в интернете [2, 6].

В ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава РФ (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ) накоплен один из самых больших клинических опытов лечения и наблюдения за больными ОП. За почти 20-летний период в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ наблюдалось 163 больных с этим орфанным заболеванием, отмечено множество случаев провокации ОП различными лекарственными препаратами, и наш перечень порфириногенных препаратов далеко не всегда совпадает со списками, предлагаемыми зарубежными авторами. В ряде случаев до 15% препаратов, которые авторы (<http://porphyriadrugs.com/search/?q=cefo>, <http://porphyriadrugs.com/search/?q=lido>) считают безопасными, по нашим данным, провоцируют приступы ОП. Например, такие препараты, как кетонал, лидокаин, цефтриаксон, по данным сайта (<http://porphyriadrugs.com>) считаются безопасными при ОП, по нашим же данным, как и по данным ряда других авторов [8], эти препараты обладают сильным порфириногенным действием. Поэтому мы разработали собственную интернет-версию реестра опасных и безопасных для больных порфирией лекарственных препаратов, доступную для всех врачей, которая размещена на сайте ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (<http://www.blood.ru> и сайте <http://www.critical.ru>). За основу создаваемой базы был взят электронный спра-

вочный модуль лекарственных препаратов, любезно предоставленный редакцией издания «Видаль». Было проанализировано более четырёх тысяч наименований лекарственных средств, из которых отобраны препараты, использовавшиеся в лечении больных в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. Все препараты в зависимости от их порфириногенности выделены разными цветами. Красным цветом выделены лекарственные средства с высокой порфириногенностью, зеленым – безопасные препараты. Желтым цветом окрашены названия лекарств, порфириногенность которых до конца не выяснена. Их приема лучше избегать при наличии безопасного аналога. В базе данных возможен поиск, как по патентованным названиям лекарственных средств, так и по международным неторговым наименованиям (рис. 2).

При назначении того или иного препарата необходимо учитывать, что по витальным показаниям заведомо порфириногенные препараты могут быть назначены одновременно с аргинатом гема. Степень риска гибели от заболевания не должна превышать степень риска развития приступа ОП при использовании порфириногенного средства [6]. В первую очередь это касается терапии шоковых состояний, оказания реанимационного пособия, лечения онкологических заболеваний.

Порфириногенные препараты могут использоваться локально (аппликации, орошения, ингаляции). Поскольку многие инфекционные процессы имеют локальный характер, допустимо успешное использование, в том числе порфириногенных противомикробных средств.

Вакцины, сыворотки, моноклональные антитела считаются непорфириногенными, однако возникающие при их введении иммунологические реакции организма могут спровоцировать приступ ОП.

Предлагаемый реестр порфириногенных лекарственных препаратов носит рекомендательный характер. Принять окончательное решение о назначении того или иного препарата, проанализировав течение заболевания, может только лечащий

врач. По мере появления дополнительной информации планируется обновлять реестр, вносить в него дополнения.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Kappas A., Sassa S., Galbraith R., Nordmann Y. The porphyrias. In: Scriverer C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *Metabolic basis of inherited disease*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1995: 2103–59.
2. Moore M.R., McColl K.E.L., Rimington C., Goldberg A. *Disorders of porphyrin metabolism*. New York: Plenum Co; 1987: 144–54.
3. Карпова И.В., Пустовойт Я.С., Пивник А.В. Порфириновый обмен у больных острой перемежающейся порфирией на разных стадиях течения заболевания. *Гематология и трансфузиология*. 2004; 2: 21–6.
- [Karpova I.V., Pustovoi Ya.S., Pivnik A.V. Porphyrin metabolism in patients with acute intermittent porphyria at different stages of the disease. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2004; 2: 21–6]. (in Russian)
4. With T.K. A short history of porphyrins and the porphyrias. *Int. J. Biochem*. 1980; 11: 189–200.
5. Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Карпова И.В. Клинические проявления и диагностика острых порфирий. *Терапевтический архив*. 1999; 7: 76–80.
- [Pustovoi Ya.S., Pivnik A.V., Karpova I.V. Clinical manifestation and diagnosis of acute porphyria. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1999; 7: 76–80]. (in Russian)
6. Wetterberg L. Report on an international survey of safe and unsafe drugs in acute intermittent porphyria. In: *Porphyrins in Human Diseases – Reports of the Discussions*. Doss M., Nawrocki P., eds. S. Karger; 1976: 191–202.
7. Bygum A., Christiansen L., Petrsen N.E., Horder M., Thomsen K., Brandrup F. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm. Venerol*. 2003; 83(2): 115–20.
8. Thunell S., Pomp E., Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2007; 64(5): 668–79.
9. Singal A.K., Parker C., Bowden C., Thapar M., Liu L., McGuirel B.M. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*. 2014; 60(3): 1082–9. doi: 10.1002/hep.27086.
10. Stein J.A., Tschudy D.P. Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1970; 49(1): 1–16.

Поступила 21.07.15  
Received 21.07.15