

УДК 615.065:616-006.6:618-19

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность первой и второй линий химиотерапии метастатического трижды негативного рака молочной железы: ретроспективное исследование

О.В. Шаталова , Л.М. Ганичева , М.А. Борискина 

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

✉ Шаталова Ольга Викторовна kfit.kaf@volgmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место в структуре смертности среди женского населения. Трижды негативный РМЖ считается одним из наиболее агрессивных по течению и трудно поддающимся терапии молекулярно-биологическим подтипом заболевания. Терапия метастатической формы трижды негативного РМЖ представляет собой актуальную проблему ввиду влияния многих факторов на эффективность лечения. Анализ и оценка нежелательных реакций химиотерапии пациентов являются ключевыми элементами обеспечения качества лекарственной помощи.

ЦЕЛЬ. Оценка рисков возникновения нежелательных реакций и тяжести их последствий при химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы для обоснования стратегий управления и предупреждения данных нежелательных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Использованы: метод контент-анализа научных публикаций, нормативных актов, национальных стандартов медицинской помощи взрослым при РМЖ, клинических рекомендаций терапии РМЖ взрослым; ретроспективный анализ первичной медицинской документации 120 пациентов с метастатической формой трижды негативного рака молочной железы, проходивших лечение в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областной клинический онкологический диспансер» за 2023–2024 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлены терапевтические стратегии первой (доксорубин + циклофосфамид, доцетаксел) и второй (паклитаксел + карбоплатин, эрибулин) линий лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного РМЖ. Выявлены нежелательные реакции, возникающие при их назначении: фебрильная нейтропения, кардиотоксичность, периферическая нейропатия, лекарственная устойчивость, тошнота и рвота. В категорию наиболее высокого риска для двух линий терапии был отнесен риск развития фебрильной нейтропении, наиболее низкого – проявление тошноты и рвоты.

ВЫВОДЫ. Частота развития и профиль нежелательных реакций существенно варьируют в зависимости от применяемых схем и линий химиотерапии пациентов с метастатической формой трижды негативного РМЖ. При доминировании проявлений гематологической токсичности при назначении каждого из режимов стратегия «антрациклин – циклофосфамид» относится к повышенной категории риска возникновения нежелательных реакций. Наиболее безопасными для пациентов являются монорежимы эрибулина и доцетаксела. Результаты исследования могут быть основой для усовершенствования и оптимизации лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного РМЖ.

Ключевые слова: нежелательные реакции; химиотерапия; трижды негативный рак молочной железы; рак молочной железы; метастатическая форма; фебрильная нейтропения; периферические нейропатии; тошнота; рвота; доксорубин; циклофосфамид; доцетаксел; паклитаксел; карбоплатин; эрибулин

© Шаталова О.В., Ганичева Л.М., Борискина М.А., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Шаталова О.В., Ганичева Л.М., Борискина М.А. Безопасность первой и второй линий химиотерапии метастатического трижды негативного рака молочной железы: ретроспективное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):66–77.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of the First- and Second-Line Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Chemotherapy: A Retrospective Study

Olga V. Shatalova , Ludmila M. Ganicheva , Maria A. Boriskina 

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

✉ Olga V. Shatalova kfit.kaf@volgmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Breast cancer (BC) ranks as second most lethal cancer type among female population. Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive and treatment-resistant molecular biological subtypes. The metastatic form of triple-negative breast cancer (mTNBC) presents an urgent challenge in breast cancer therapy, since the treatment effectiveness depends on multiple factors. Analysis and assessment of adverse chemotherapy reactions is essential for high-quality medical care.

AIM. This study aimed to assess the risks of adverse drug reactions and the severity of their consequences during mTNBC chemotherapy in order to develop management and prevention strategies for these reactions.

MATERIALS AND METHODS. The methods included content analysis of scientific publications, regulations, Russian national standards of BC medical care in adults, clinical recommendations for adult BC therapy and a retrospective analysis of primary medical records covering 120 BC patients at Astrakhan Regional Clinical Oncological Dispensary over 2023-2024.

RESULTS. The study established therapeutic strategies of the first- (doxorubicin + cyclophosphamide, docetaxel) and second-line drug therapy (paclitaxel + carboplatin, eribulin) for mTNBC. Established adverse drug reactions that occur after administration include febrile neutropenia, cardiotoxicity, peripheral neuropathy, drug resistance, nausea, and vomiting. The highest risk category for the two lines of therapy was assigned to febrile neutropenia, the lowest – to nausea and vomiting.

CONCLUSIONS. The incidence and profile of adverse drug reactions vary significantly depending on chemotherapy protocols and lines used in patients with mTNBC. Hematological toxicity being predominant for each of the protocols, anthracycline-cyclophosphamide strategy bears the highest risk of adverse drug reactions. Eribulin and docetaxel monotherapies are the safest options. The study results can serve as a basis for improving and optimising mTNBC chemotherapy.

Keywords: adverse drug reaction; chemotherapy; triple-negative breast cancer; breast cancer; metastatic form; febrile neutropenia; peripheral neuropathies; nausea; vomiting; doxorubicin; cyclophosphamide; docetaxel; paclitaxel; carboplatin; eribulin

For citation: Shatalova O.V., Ganicheva L.M., Boriskina M.A. Safety of the first- and second-line metastatic triple-negative breast cancer chemotherapy: A retrospective study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):66–77.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) у женщин лидирует среди он-

кологических заболеваний (22,5%) и причин смертности (15,9%) [1]. Наиболее агрессивный подтип – трижды негативный рак молочной же-

лезы (ТНРМЖ), составляющий 15–25% всех зарегистрированных случаев РМЖ, характеризуется высоким уровнем метастазирования, молодым возрастом пациентов, резистентностью к гормон- и химиотерапии [2]. Метастатическая форма ТНРМЖ (мТНРМЖ) представляет собой актуальную проблему ввиду отсутствия стандартизованных терапевтических стратегий, молекулярной гетерогенности опухоли, высокой летальности и низкой выживаемости пациентов [3].

Стандартом первой линии химиотерапии при мТНРМЖ являются антрациклины и таксаны, второй — комбинированные режимы с использованием лекарственных препаратов (ЛП) платины или монотерапия эрибулином. Применение указанных схем химиотерапии ограничено выраженной токсичностью (системной, кардио-, нейро-, дермато- и гастроинтестинальной), приводящей к снижению дозы и/или пропуску курса химиотерапии пациентом [4]. Вследствие этого ухудшается прогноз заболевания: снижение химиотерапевтической дозоинтенсивности на 15% при мТНРМЖ сокращает медиану общей выживаемости до 18,64% [5]. Мониторинг нежелательных реакций (НР) применяемых режимов химиотерапии является ключевым этапом разработки стратегий предупреждения риска прерывания лечения и повышения комплаентности пациентов.

Цель работы — оценить риски возникновения нежелательных реакций и тяжести их последствий при химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы для обоснования стратегий управления и предупреждения данных нежелательных реакций.

Задачи:

1. Выявить наиболее распространенные схемы химиотерапии мТНРМЖ на примере государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ АО «ОКОД»).

2. Определить основные НР, частоту их возникновения, тяжесть последствий при применении выявленных схем химиотерапии на основе анализа научных публикаций.

3. Создать матрицу рисков для анализируемых режимов химиотерапии мТНРМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало в себя 3 этапа.

Этап 1. Для изучения структуры назначения химиотерапевтических линий пациентам

с мТНРМЖ был проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 120 пациентов с РМЖ, проходивших лечение в ГБУЗ АО «ОКОД» в 2023–2024 гг.

Критерии включения: женский пол; 4 стадия опухолевого процесса, наличие метастаз в лимфатических узлах и отдаленных метастаз (>N0, >M0); отсутствие в новообразовании рецепторов эстрогена, прогестерона и эпидермального фактора роста 2 типа (HER 2); возраст >18 лет. Критерии не включения: мужской пол, 1–3 стадии опухолевого процесса, отсутствие метастаз в лимфатических узлах и отдаленного метастазирования (N0, M0); наличие в новообразовании рецепторов эстрогена, прогестерона и HER 2; возраст <18 лет.

Этап 2. Для определения основных НР, частоты их возникновения, тяжести последствий при применении установленных терапевтических стратегий использовали метод контент-анализа научных публикаций (всего — 30). Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU за период 2005–2025 гг. по ключевым словам: трижды негативный рак молочной железы / triple-negative breast cancer, метастатическая форма / metastatic form, антрациклины / anthracyclines, циклофосфамид / cyclophosphamide, таксаны / taxanes, лекарственные препараты платины / platinum drugs, эрибулин / eribulin, нежелательные реакции / adverse drug reactions, резистентность / resistance. Также проанализированы нормативные акты, российские национальные стандарты медицинской помощи взрослым при РМЖ¹, клинические рекомендации по терапии РМЖ у взрослых².

Этап 3. Построена матрица рисков по методике, описанной в ГОСТ-Р 58771-2019 «Менеджмент риска. Технологии оценки риска». Установленные риски ранжированы: 1) по вероятности возникновения: весьма вероятные (4 балла), вероятные (3 балла), маловероятные (2 балла), слабо вероятные (1 балл); 2) по тяжести последствий НР: критическая (4 балла), существенная (3 балла) значительная (2 балла), незначительная (1 балл). Для каждого режима терапии установлен показатель Т, который представляет собой границу интервала классификации уровня вероятности развития патологии по данным литературы. В работе применены переменные значения Т для каждого вида токсичности для стандартизации оценки рисков стратегий химиотерапии.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.06.2022 № 376н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке молочной железы».

² Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этап 1

По результатам анализа первичной документации 120 женщин с РМЖ выделена группа 20 человек (16,6%) с мТНРМЖ, из них 13 (64,3%) — с впервые установленным диагнозом, 7 (35,7%) — с прогрессированием рака. Пациенты данной когорты распределены между двумя линиями и четырьмя схемами терапии (табл. 1).

В исследуемой выборке в первой линии терапии преобладала стратегия «антрациклин — циклофосфамид» по сравнению с монотерапией доцетакселом — 45% (9 пациентов) против 25% (5 пациентов), соответственно. Во второй линии терапии различий не выявлено, и для стратегии «паклитаксел 80 мг/м² внутривенно (в/в) + карбоплатин АUC2 в/в 1 раз/нед.» до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности и для терапии эрибулином 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. частота назначения составила 15% (3 пациента).

При исследуемом типе РМЖ в клинических рекомендациях³, помимо применявшихся в ГБУЗ АО «ОКОД», приведены следующие химиотерапевтические стратегии: паклитаксел + альбумин 260 мг/м в/в в 1 день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; паклитаксел 90 мг/м в/в в 1, 8, 15 дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1 и 15 дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждые 21 день до прогрессирования или неприемлемой токсичности; доцетаксел 75 мг/м в/в в 1 день каждые 3 нед. + бевацизумаб

15 мг/кг в/в в 1 день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; (паклитаксел + альбумин) 100 мг/м в/в в 1, 8, 15 дни + атезолизумаб 840 мг в/в в 1 и 15 дни каждые 4 нед., или 1200 мг в/в в 1 день каждые 3 нед., или 1680 мг в/в в 1 день каждые 4 нед. и др.

Этап 2

Нейтропения

Одной из наиболее распространенных НР, индуцированных химиотерапией, является нейтропения, представляющая угрожающее жизни пациента состояние, характеризующаяся лихорадкой (повышением температуры тела пациента до 38,3 °С в течение нескольких часов) на фоне снижения количества нейтрофилов <500 клеток/мкл. Нейтропения 3 и 4 степеней носит название фебрильной нейтропении и непосредственно связана с ЛП, применяемыми для химиотерапии пациентов, а также с индивидуальными факторами риска [12]. Частота возникновения фебрильной нейтропении в зависимости от применяемых схем лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы представлена в таблице S1 (опубликована на сайте журнала⁴).

Анализируемые химиотерапевтические схемы классифицировали в зависимости от вероятности возникновения фебрильной нейтропении на 3 группы риска (в долях единицы): низкий риск (1 балл) — 0,0<T≤0,10; промежуточный риск (2 балла) — 0,1<T≤0,2; высокий риск (3 балла) — T>0,20 (табл. 2).

Таблица 1. Структура терапевтических режимов у пациентов с метастатической стадией трижды негативного рака молочной железы, n=20 (по данным медицинской документации)

Table 1. The structure of prescribing therapeutic regimens in patients with metastatic triple-negative breast cancer, n=20 (as per medical records)

Линия терапии Therapy line	Химиотерапевтический режим Chemotherapy protocol	Частота назначения Prescription frequency	
		%	чел. / pers.
Первая линия First line	Антрациклин — циклофосфамид (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно (в/в) + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в каждые 3 нед.) <i>Anthracycline-cyclophosphamide (doxorubicin 60 mg/m² intravenously (IV) + cyclophosphamide 600 mg/m² IV every 3 weeks)</i>	45	9
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV every 3 weeks</i>	25	5
Вторая линия Second line	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин АUC2 в/в 1 раз/нед.; до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности <i>Paclitaxel 80 mg/m² IV + carboplatin AUC2 IV once weekly; until progression or unacceptable toxicity</i>	15	3
	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. <i>Eribulin 1.4 mg/m² IV on Day 1 and 8 every 3 weeks</i>	15	3

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

³ Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Таблица 2. Оценка риска возникновения фебрильной нейтропении в зависимости от применяемых схем лекарственной терапии пациентов с метастатической формой трижды негативного рака молочной железы

Table 2. Risk assessment of febrile neutropenia depending on the applied chemotherapy protocols in patients with metastatic triple-negative breast cancer

Класс риска по вероятности возникновения <i>Risk classification by probability of occurrence</i>	Химиотерапевтический режим <i>Chemotherapy protocol</i>	Вероятность возникновения <i>Probability of occurrence</i>		Качественный подход к профилактике развития нежелательных реакций <i>Qualitative approach to preventing adverse drug reactions</i>
		балл <i>points</i>	доля единицы <i>decimal fractions</i>	
Высокий <i>High</i>	Антрациклин – циклофосфамид (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно (в/в) + циклофосфамид в дозе 600 мг/м ² в/в каждые 3 нед.) <i>Anthracycline-cyclophosphamide (doxorubicin 60 mg/m² intravenously (IV) + cyclophosphamide 600 mg/m² IV every 3 weeks)</i>	3	0,81	Первичная профилактика фебрильной нейтропении целесообразна, терапия проводится в условиях круглосуточного стационара <i>Primary prevention of febrile neutropenia is advisable; treatment is carried out in a 24-hour hospital</i>
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV every 3 weeks</i>		0,75	
	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. <i>Eribulin 1.4 mg/m² IV on Day 1 and 8 every 3 weeks</i>		0,63	
	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2 в/в 1 раз/нед. <i>Paclitaxel 80 mg/m² IV + carboplatin AUC2 IV once weekly</i>		0,59	
Промежуточный <i>Intermediate</i>	Атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 нед. (1 и 15 дни цикла); наб-паклитаксел 100 мг/м ² в 1, 8 и 15 дни соответственно <i>Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel: atezolizumab 840 mg IV every 2 weeks (Day 1 and 15 of the cycle), albumin-bound paclitaxel 100 mg/m² on Day 1, 8, and 15, respectively</i>	2	0,18	Вторичная профилактика фебрильной нейтропении целесообразна, терапия проводится в условиях круглосуточного стационара <i>Secondary prevention of febrile neutropenia is advisable; therapy is carried out in a 24-hour hospital</i>
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1 день каждые 3 нед. + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1 день каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV on Day 1 + bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 1 every 3 weeks</i>		0,11	
Низкий <i>Low</i>	Наб-паклитаксел 150 мг/м ² в/в 1 раз/нед. <i>Albumin-bound paclitaxel 150 mg/m² IV once weekly</i>	1	0,09	Профилактика фебрильной нейтропении нецелесообразна, возможно амбулаторное лечение или в условиях дневного стационара <i>Febrile neutropenia prevention is not feasible; outpatient treatment or a day patient treatment possible</i>
	Наб-паклитаксел 100 мг/м ² в/в 1 раз/нед. <i>Albumin-bound paclitaxel 100 mg/m² IV once weekly</i>		0,05	
	Наб-паклитаксел 300 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Albumin-bound paclitaxel 300 mg/m² IV every 3 weeks</i>		0,05	

Таблица составлена авторами по данным источников [6–11] / The table was adapted by the authors from [6–11]

В результате проведенного исследования установлено, что все 4 режима лекарственной терапии мТНРМЖ, применявшиеся в ГБУЗ АО «ОКОД», относятся к категории высокого риска и требуют первичной профилактики фебрильной нейтропении и стационарного наблюдения пациентов.

Сердечно-сосудистые осложнения

Не менее серьезной НР химиотерапии является кардиотоксичность, проявляющаяся нарушениями ритма сердца, сократимости миокарда, артериальной гипо- или гипертензией, ишемией

миокарда, легочной гипертензией, поражением клапанов сердца. К основным факторам риска относятся: режим применяемой химиотерапии и дозоинтенсивность, индивидуальные особенности пациента, предшествующая терапия антрациклинами (табл. S2, S3, опубликованы на сайте журнала⁵) [13–16].

Исследуемые химиотерапевтические схемы классифицировали в зависимости от вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 4 группы риска (в долях единицы): нулевой риск (1 балл) – 0,00 – монотерапия эрибулином; низкий риск (2 балла) – 0,01 < T ≤ 0,05; промежу-

⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

точный риск (3 балла) – $0,06 < T \leq 0,10$ – режимы «паклитаксел + карбоплатин» и монотерапия доцетакселом; высокий риск (4 балла) – $T > 0,2$ – доксорубицин + циклофосфамид (табл. 3) [15, 16].

Нейротоксичность

Нейротоксичность является распространенным осложнением химиотерапии, проявляющимся преимущественно периферической – до 40%, реже центральной нейропатией – до 5%. Среди цитостатических ЛП наибольшей нейротоксичностью обладают антрациклины, таксаны, ЛП платины, алкалоиды барвинка; таргетных – ингибиторы протеинтирозинкиназы, BRAF-ингибиторы (табл. 54, опубликована на сайте журнала⁶) [17–25].

Исследуемые химиотерапевтические схемы классифицировали в зависимости от вероятности возникновения периферической нейропатии на 4 группы риска (в долях единицы): к схемам, имеющим низкий риск (2 балла) – $0,05 < T \leq 0,20$ – отнесен режим монотерапии эрибулином; промежуточный риск – $0,2 < T \leq 0,5$ (3 балла) – монотерапия доцетакселом; высокий риск – $T > 0,5$ (4 балла) – доксорубицин + циклофосфамид, паклитаксел + карбоплатин.

Резистентность к химиотерапии

Резистентность к терапии мТНРМЖ определяется как прогрессирование болезни в течение 3 мес. с момента введения последней дозы цитостатиков или во время получения химиотерапии, что может быть обусловлено механизмом действия противоопухолевых ЛП, индивидуальными особенностями пациента, генетической гетерогенностью опухоли, нарушением регуляции клеточного цикла и апоптозом (табл. 55, опубликована на сайте журнала⁷) [26, 27].

Применение культур опухолевых клеток является одним из эффективных способов изучения механизмов резистентности к ЛП. Ввиду отсутствия исследований лекарственной устойчивости *in vitro* для мТНРМЖ и РМЖ, сходного строения опухолевых клеток, неспецифичности исследуемых режимов для определения частоты развития резистентности нами были проанализированы результаты исследования Т.А. d'Amato и соавт. [28]. Анализ клеточной пролиферации и резистентности к химиотерапии 3042 культивированных образцов немелкоклеточного рака легкого выявил высокую устойчивость к карбоплатину у 68% (1056/1565) культур

немелкоклеточного рака легкого, цисплатину – у 63% (1409/2227), доксорубицину – у 75% (1101/1471), этопозиду – у 63% (1581/2505), гемцитабину – у 72% (549/823), винорелбину – у 42% (603/1444), доцетакселу – у 52% (273/521), паклитакселу – у 40% (689/1706), топотекану – у 31% (280/896) [28].

Лекарственная устойчивость также определяется как прогрессирование заболевания в период проведения химиотерапии. В исследовании, проведенном на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского 40 пациенток с метастатической формой РМЖ получали монотерапию эрибулином в дозе $1,4 \text{ мг/м}^2$ на 1 и 8 дни 21-дневного цикла. Средний возраст пациенток составлял 57,1 года (от 34 до 72 лет), исходные стадии опухолевого процесса: II – 22 (55%), III – 16 (40%), IV – 2 (5%). Все пациентки получили в среднем 3 линии предшествующей лекарственной терапии: режимы таксанов – 60%, антрациклинов – 100%, ЛП платины – 35%, антиметаболитов – 50%. Прогрессирование заболевания отмечено у 82,5% пациенток, зарегистрирован один летальный случай [29].

По вероятности возникновения лекарственной устойчивости схемы химиотерапии мТНРМЖ разделены на 5 групп: нулевой риск – $T \leq 0,05$ (0 баллов); низкий риск – $0,05 < T \leq 0,2$ (1 балл); промежуточный риск – $0,2 < T \leq 0,5$ (2 балла); высокий риск – $0,5 < T \leq 0,8$ (3 балла); очень высокий риск – $0,8 < T \leq 1,0$ (4 балла). В результате проведенного анализа 3 схемы химиотерапии, используемые в ГБУЗ АО «ОКОД» (доксорубицин + циклофосфамид, паклитаксел + карбоплатин, монотерапия доцетакселом), отнесены к схемам высокого риска, одна схема (монотерапия эрибулином) – очень высокого риска.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

К НР, индуцированным лекарственной терапией онкологических заболеваний, также относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота и рвота. Каждый ЛП, применяемый для химиотерапии, обладает собственным эметогенным потенциалом – риском развития рвоты пациентов; уровень эметогенности противоопухолевых лекарственных средств указан в таблице 56 (опубликована на сайте журнала⁸) [30].

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Таблица 3. Оценка риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от применяемых схем лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы**Table 3.** Risk assessment of cardiovascular complications depending on the chemotherapy protocols in patients with metastatic triple-negative breast cancer

Классификация рисков по вероятности возникновения <i>Risk classification by probability of occurrence</i>	Химиотерапевтический режим <i>Chemotherapy protocol</i>	Нарушение <i>Disorder</i>	Вероятность возникновения <i>Probability of occurrence</i>		Качественный подход к профилактике <i>Qualitative approach to prevention</i>
			балл <i>points</i>	доля единицы <i>decimal fractions</i>	
Высокий <i>High</i>	Антрациклин – циклофосфамид (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно (в/в) + циклофосфамид в дозе 600 мг/м ² в/в каждые 3 нед.) <i>Anthracycline-cyclophosphamide (doxorubicin 60 mg/m² intravenously (IV) on Day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m² IV on Day 1 every 3 weeks)</i>	Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	4	0,21	В качестве мер профилактики показано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, альфа- и бета-адреноблокаторов, статинов <i>As preventive measures, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, alpha- and beta-blockers, statins are indicated</i>
Промежуточный <i>Intermediate</i>	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин АUC2 в/в 1 раз/нед. <i>Paclitaxel 80 mg/m² IV + carboplatin AUC2 IV once weekly</i>	Ишемия миокарда <i>Myocardial ischaemia</i>	2	0,10	Оценка и сопоставление рисков при применении медикаментозной профилактики <i>Risk assessment and comparison in the drug prevention</i>
Промежуточный <i>Intermediate</i>	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV every 3 weeks</i>	Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	2	0,08	Оценка и сопоставление рисков при применении медикаментозной профилактики <i>Risk assessment and comparison in drug prevention</i>
Нулевой <i>Zero</i>	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. <i>Eribulin 1,4 mg/m² IV on Day 1 and 8 every 3 weeks</i>	Нет <i>No</i>	1	0	В качестве мер профилактики показан мониторинг состояния пациента <i>Monitoring of the patient's condition is indicated as a preventive measure</i>

Таблица составлена авторами по данным источников [13–16] / The table was adapted by the authors from [13–16]

По эметогенному потенциалу схемы химиотерапии подразделены на 4 группы риска: нулевой риск – $\leq 0,10$ (1 балл); низкий риск – $0,10 < T \leq 0,30$ (2 балла); промежуточный риск – $0,3 < T \leq 0,9$ (3 балла); высокий риск – $0,9 \leq T$ (4 балла). Из представленных в ГБУЗ АО «ОКОД» схем химиотерапии мТНРМЖ две отнесены к схемам низкого риска (монотерапия доцетакселом, монотерапия эрибулином), одна – промежуточного риска (паклитаксел + карбоплатин), одна – высокого риска (доксорубин + циклофосфамид).

Этап 3

Для анализа тяжести последствий НР при химиотерапии мТНРМЖ все НР были распределены на следующие группы рисков: № 1 – риск развития фебрильной нейтропении, № 2 – хронической сердечной недостаточности, № 3 – ишемии миокарда, № 4 – периферической нейропатии, № 5 – резистентности, № 6 – тошноты и рвоты.

По тяжести последствий выделены 4 категории (ГОСТ Р 58771-2019): 1) критический риск (4 балла) – угрожающее для жизни пациента состояние, к этой категории отнесены группы риска № 1 и 3; 2) существенный риск (3 балла) – осложнение может привести к инвалидизации, к этой категории отнесены группы риска № 2 и 4; 3) значительный риск (2 балла) – НР укорачивает медиану выживаемости пациента без рецидива не менее чем на 50%; к этой категории отнесена группа риска № 5; 4) незначительный риск (1 балл) – НР ухудшает качество жизни пациента, при этом не представляя угрозу для жизни, не становясь причиной инвалидизации и не укорачивая медиану выживаемости пациента без рецидива; к этой категории отнесена группа риска № 6.

По вероятности возникновения НР группы рисков были распределены на следующие категории: весьма вероятные (4 балла), вероятные (3 балла), маловероятные (2 балла), слабо

вероятные (1 балл). Для каждой из химиотерапевтических схем, применяемых в ГБУЗ АО «ОКОД», нами была составлена матрица рисков (рис. 1 и 2).

Проведенный анализ показал, что параметры исследуемых рисков существенно разнятся в зависимости от линий химиотерапии: комбинированный режим первой линии терапии «антрациклин – циклофосфамид» отличается высокой частотой возникновения НР, применение стратегии «паклитаксел + карбоплатин» в качестве второй линии сопровождается высоким риском развития периферической нейропатии. Монорежимы доцетаксела и эрибулина обладают более безопасным профилем, при этом стратегия эрибулина ассоциирована с повышенным риском развития лекарственной устойчивости. Гематологическая токсичность (фебрильная нейтропения) характерна для всех назначаемых схем химиотерапии.

Одним из направлений будущих исследований является разработка стратегий управления группами рисков высокой и средней категории для пациентов с мТНРМЖ, включающих: оптимизацию лекарственного лечения с применением профилактических схем; внедрение инновационных стратегий; применение персонализированного подхода.

Ограничением исследования является использование данных литературы по безопасности и эффективности анализируемых схем лекарственной терапии для расчета частоты возникновения и степени тяжести НР. Поскольку данные постоянно актуализируются, необходимо проводить мониторинг для корректного использования в реальной клинической практике. Кроме того, первый этап исследования проведен на малой выборке, и матрица риска составлена для ограниченного числа схем.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования было установлено, что в реальной клинической практике при мТНРМЖ наиболее часто применяется режим двух линий лекарственной терапии «антрациклин – циклофосфамид» (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1 день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1 день каждые 3 нед.), реже назначаются режимы: паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин АUC2, монотерапия эрибулином (эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед.).

2. Выявлены наиболее частые НР при применении анализируемых режимов химиотерапии: 1) режим «антрациклин – циклофосфамид»:

фебрильная нейтропения → резистентность к лекарственной терапии → периферическая нейропатия → сердечно-сосудистые осложнения; 2) монотерапия доцетакселом: фебрильная нейтропения → резистентность → периферическая нейропатия → тошнота и рвота → сердечно-сосудистые осложнения; 3) паклитаксел + карбоплатин АUC2: резистентность к лекарственной терапии → периферическая нейропатия → фебрильная нейтропения → тошнота и рвота → сердечно-сосудистые осложнения; 4) монотерапия эрибулином: резистентность к лекарственной терапии → фебрильная нейтропения → периферическая нейропатия → тошнота и рвота.

3. По тяжести последствий при химиотерапии мТНРМЖ все НР были распределены на следующие группы рисков: риск развития фебрильной нейтропении, хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, периферической нейропатии, резистентности, тошноты и рвоты. Проведенный анализ показал, что параметры исследуемых рисков существенно разнятся в зависимости от линий химиотерапии. Наиболее широко назначаемая стратегия первой линии терапии «антрациклин – циклофосфамид» ассоциирована с высокой частотой возникновения НР, применение ЛП платины (паклитаксел + карбоплатин) в качестве второй линии сопровождается риском развития периферической нейропатии. Стратегии монотерапии доцетаксела и эрибулина обладают более безопасным профилем, при этом монорежим эрибулина ассоциирован с повышенным риском развития лекарственной устойчивости. Гематологическая токсичность (фебрильная нейтропения) характерна для всех назначаемых 4 схем химиотерапии (суммарный риск тяжести и вероятности составил 8 баллов во всех схемах).

4. Наиболее безопасная химиотерапевтическая стратегия – монорежим доцетаксела. Данная терапия превосходит режим «антрациклин – циклофосфамид» по совокупности показателей: частота развития фебрильной нейтропении (75 vs 81%), сердечно-сосудистых осложнений (8 vs 21%), периферической нейропатии (41 vs 65%), резистентности к лекарственной терапии (52 vs 75%), тошноты и рвоты (10 vs 90%). При терапии доцетакселом риск развития периферической нейропатии и лекарственной устойчивости ниже, чем при комбинированной химиотерапевтической схеме «паклитаксел + карбоплатин» и монотерапии эрибулином.

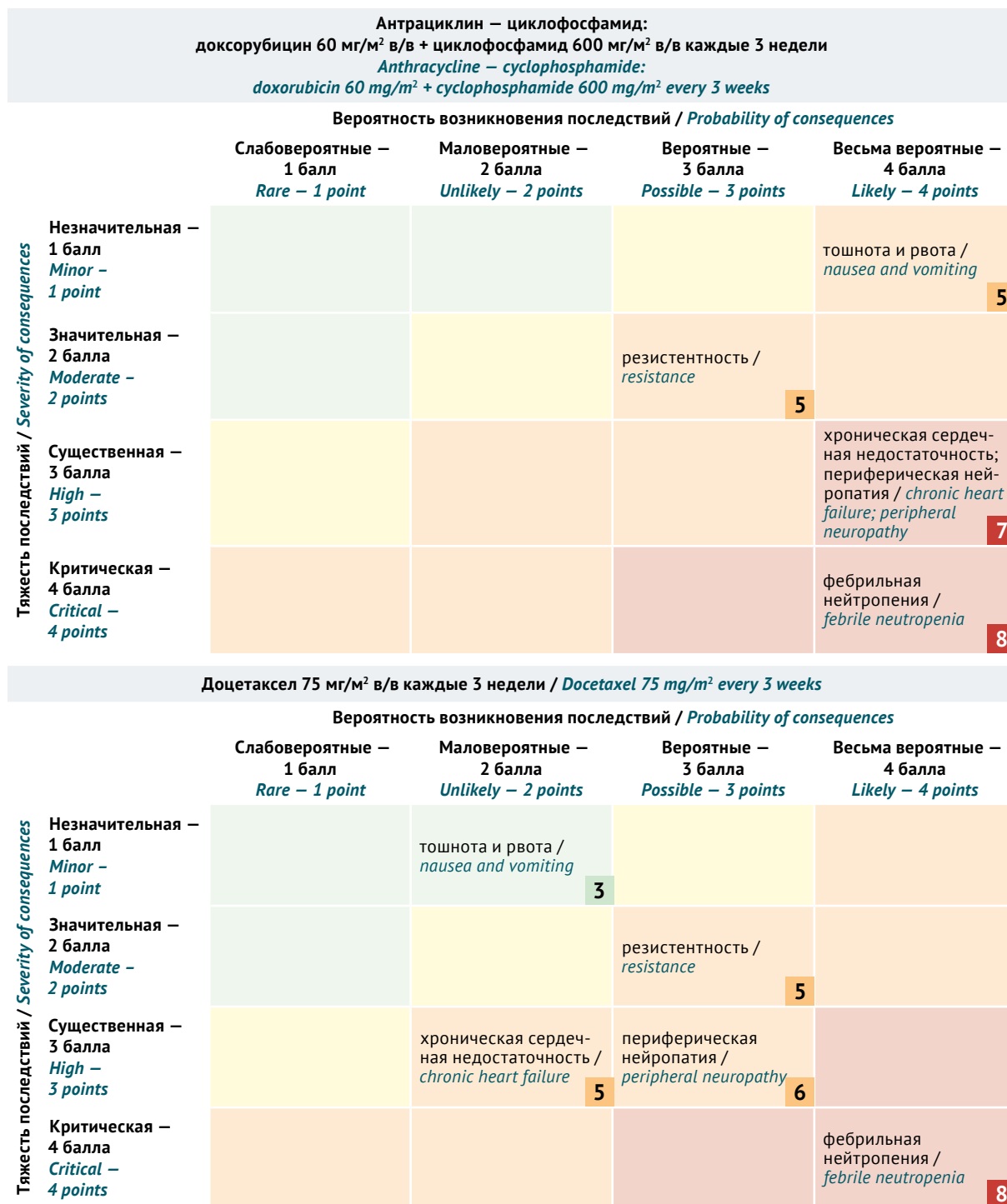


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Матрица рисков режимов первой линии химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы. В правом нижнем углу ячеек указан суммарный риск (баллы). Высокий риск развития патологии – 7–8 баллов (красный цвет), средний – 5–6 баллов (оранжевый цвет), низкий – 4 балла (желтый цвет), очень низкий – 2–3 балла (светло-зеленый цвет)

Figure 1. Risk matrix of the first-line therapy protocols of metastatic triple-negative breast cancer. The total risk (points) is indicated in the bottom right corner of the cells. 7–8 points, severe risk (red); 5–6 points, moderate risk (orange); 4 points, low risk (yellow); 2–3 points, very low risk (light green)

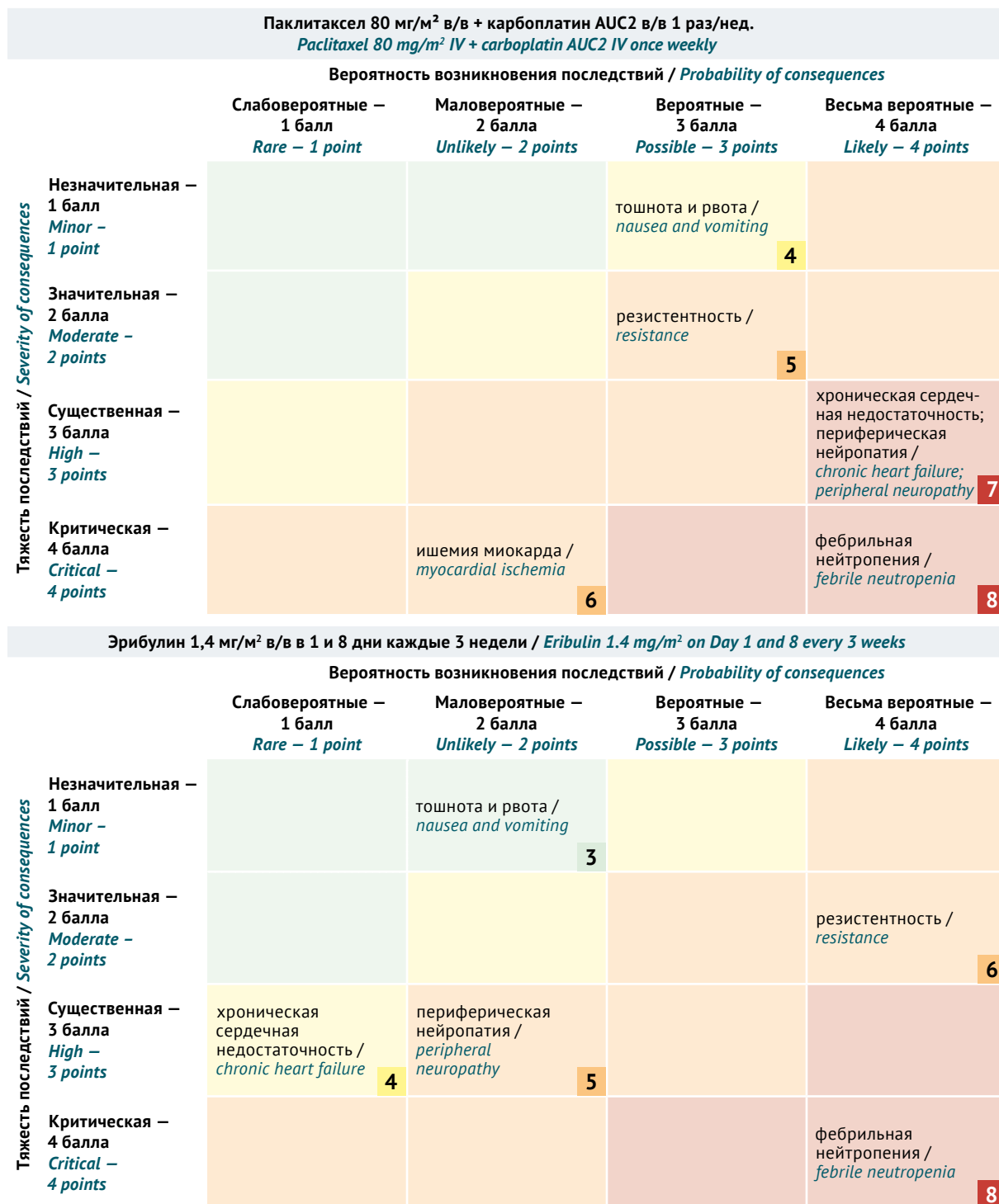


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 2. Матрица рисков режимов второй линии химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы. В правом нижнем углу ячеек указан суммарный риск (баллы). Высокий риск развития патологии – 7–8 баллов (красный цвет), средний – 5–6 баллов (оранжевый цвет), низкий – 4 балла (желтый цвет), очень низкий – 2–3 балла (светло-зеленый цвет)

Figure 2. Risk matrix of the second-line therapy protocols of metastatic triple-negative breast cancer. The total risk (points) is indicated in the bottom right corner of the cells. 7–8 points, severe risk (red); 5–6 points, moderate risk (orange); 4 points, low risk (yellow); 2–3 points, very low risk (light green)

Литература / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. С. 8–31.
- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. *The state of oncological care for the Russian population in 2023*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. P. 8–31 (In Russ.).
- Колбин АС, Виллум ИА, Проскурин МА и др. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы. *Качественная клиническая практика*. 2020;(1):4–21.
- Kolbin AS, Vilyum IA, Proskurin MA, et al. Pharmacoeconomic analysis of atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of the advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Good Clinical Practice*. 2020;(1):4–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-4-21>
- Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>
- Lyman GH. Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology*. 2006;20(14 Suppl 9):16–25. PMID: 17370925
- Ayash LJ, Elias A, Wheeler C, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous marrow and peripheral-blood progenitor-cell support for metastatic breast cancer: a feasibility study. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(1):37–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.1.37>
- Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3114–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.005>
- Cannita K, Paradisi S, Coccione V, et al. New schedule of bevacizumab/paclitaxel as first-line therapy for metastatic HER2-negative breast cancer in a real-life setting. *Cancer Med*. 2016;5(9):2232–9. <https://doi.org/10.1002/cam4.803>
- William J. Gradishar et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3611–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5397>
- Takashima T, et al. A phase II, multicenter, single-arm trial of eribulin as first-line chemotherapy for HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *SpringerPlus*. 2016;5(164):1–8. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1833-1>
- Абрамов МЕ, Машелуева АЮ. Актуальные аспекты применения карбоплатина в современной химиотерапии солидных опухолей. *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии*. 2010;(2):44–67
- Abramov ME, Mascheluyeva AYU. Current aspects of the use of carboplatin in modern chemotherapy of solid tumors. *Effective Pharmacotherapy in Oncology, Hematology, and Radiology*. 2010;(2):44–67 (In Russ.).
- Iwata H, Inoue K, Kaneko K, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a Phase 3 study of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer (IMpassion130). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(12):1083–91. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyz135>
- Сакаева ДД, Борисов КЕ, Булавина ИС и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2):55–63.
- Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, et al. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2):55–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39>
- Когония ЛМ, Русанов МО, Шикина ВЕ. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями. *Онкогематология*. 2022;17(3):127–36.
- Kogonia LM, Rusanov MO, Shikina VE. Cardiotoxicity of anti-tumor drugs and radiation therapy in patients with malignant blood diseases and solid malignant neoplasms. *Oncohematology*. 2022;17(3):127–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136>
- Снеговой АВ, Виценья МВ, Копп МВ и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(2):418–27.
- Snegovoy AV, Vitsenya MV, Kopp MV, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. *Malignant Tumors*. 2016;4(2):418–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41>
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
- Салахутдинова ЛМ. Кардиотоксичность при лечении онкологических пациентов (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2022;15(4):1–24.
- Salakhutdinova LM. Cardiotoxicity in the treatment of cancer patients (literature review). *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2022;15(4):1–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2078-1466-2022-2-93-110>
- Латипова ДХ, Андреев ВВ, Маслова ДА и др. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):304–14.
- Latipova DH, Andreev VV, Maslova DA, et al. Neurological complications of antitumor drug therapy. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2):304–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-302-311>
- Guarneri V, Dieci MV, Barbieri E, et al. Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2013;24(12):2990–4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt364>
- Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7381–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1735>
- Benedsgaard K, Ventzel L, Andersen NT, et al. Oxaliplatin- and docetaxel-induced polyneuropathy: clinical and neurophysiological characteristics. *Peripher Nerv Syst*. 2020;25(4):377–87. PMID: 32902058
- Kandula T, Farrar MA, Kiernan MC, et al. Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy induced neuropathy in cancer. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(7):1166–75. PMID: 28511129
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Ionomou G, et al. Paclitaxel plus carboplatin-induced peripheral neuropathy. A prospective clinical and electrophysiological study in patients suffering from solid malignancies. *J Neurol*. 2005;252(12):1459–64.
- Коваленко ЕИ, Артамонова ЕВ. Эффективность и переносимость эрибулина у пожилых больных. *Медицинский алфавит*. 2020;(38):5–8.
- Kovalenko EI, Artamonova EV. Efficacy and tolerability of eribulin in elderly patients. *Medical Alphabet*. 2020;(38):5–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-5-8>
- Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Локштанова ЛМ, Орлов АЕ. Клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможность их фармакокоррекции (результаты наблюдательной программы Посейдон). *Архив внутренней медицины*; 2018;2:137–44.
- Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Lokshtanova LM, Orlov AE. Clinical manifestations of polyneuropathy in cancer patients on the background of chemotherapy and the possibility of their pharmacocorrection (results of the Poseidon observational program). *Archive of Internal Medicine*. 2018;2:137–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144>
- Коваленко ЕИ, Османова ЛИ, Кононенко ИБ и др. Химиотерапия в сочетании с бевацизумабом при раке молочной железы. Результаты наблюдательного исследования в повседневной клинической практике. *Злокачественные опухоли*. 2017;(2):54–61.

- Kovalenko EI, Osmanova LI, Kononenko IB, et al. Chemotherapy in combination with bevacizumab in breast cancer. Results of the observational study in daily clinical practice. *Malignant Tumours*. 2017;(2):54–61 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-54-61>
26. Кузин КА, Фетисов ТИ, Князев РИ и др. Определение химиорезистентности клеток рака яичников *in vitro*. *Успехи молекулярной онкологии*. 2019;6(4):8–24.
Kuzin KA, Fetisov TI, Knyazev RI, et al. Determination of chemoresistance of ovarian cancer cells *in vitro*. *Advances in Molecular Oncology*. 2019;6(4):8–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-4-8-25>
27. Edwardson D, Chewchuk S, Parissenti AM. Resistance to anthracyclines and taxanes in breast cancer. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance – Progress and Prospects*. 2013;13:227–47.
https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5647-6_13
28. d'Amato TA, Landreneau RJ, McKenna RJ, et al. Prevalence of *in vitro* extreme chemotherapy resistance in resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):446–7.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.08.037>
29. Зуков РА, Зюзюкина АВ. Оценка гематологической токсичности эрибулина при метастатическом раке молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;2(17):16–20.
Zukov RA, Zyuzukina AV. Assessment of hematological toxicity of eribulin in metastatic breast cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;2(17):16–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-2-16-20>
30. Владимиров ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2020;3s2(10):39–49.
Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2020;3s2(10):39–49 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37>

Дополнительная информация. Таблицы S1–S6 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Additional information. Tables S1–S6 are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Шаталова О.В.* – концепция исследования, критический пересмотр текста рукописи; *Ганичева Л.М.* – утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Борискина М.А.* – сбор данных литературы, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga V. Shatalova* conceptualised the study and critically revised the manuscript. *Ludmila M. Ganicheva* approved the final version of the manuscript. *Maria A. Boriskina* collected literary data and drafted the manuscript.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные медицинских карт (архивные материалы), и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data (archived medical records), and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study was exempt from ethics approval.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шаталова Ольга Викторовна, д-р мед. наук, доцент / **Olga V. Shatalova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Ганичева Людмила Михайловна, д-р фарм. наук, доцент / **Ludmila M. Ganicheva**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5647-0568>

Борискина Мария Александровна / **Maria A. Boriskina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9025-3030>

Поступила 10.04.2025

После доработки 03.11.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Received April 10, 2025

Revised November 3, 2025

Accepted December 4, 2025