

ISSN 2312–7821 (Print)
ISSN 2619–1164 (Online)

Том 8, № 1

Volume 8, No. 1

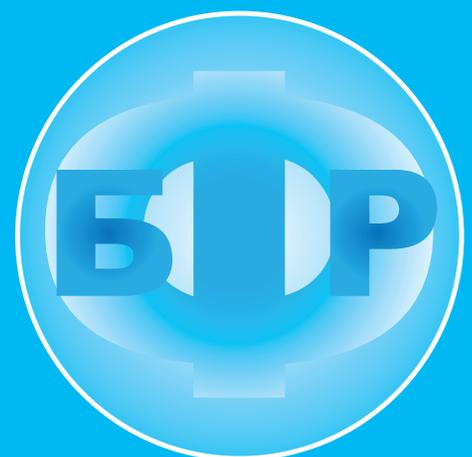
2020

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal
Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation



Архив журнала размещен в российских и международных реферативных и индексных базах данных:
Chemical Abstracts (CAS),
«Российский индекс цитирования» (РИНЦ)
«КиберЛенинка», Российская государственная библиотека, Академии Google (Google Scholar) и др.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,477

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.risksafety.ru

Все статьи проходят рецензирование не менее чем двумя рецензентами.
Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без ссылки на журнал является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY [BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 1994 г., до 2006 г. назывался «Безопасность лекарств», в 2006–2012 гг. — «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.06 Психиатрия, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.09 Инфекционные болезни, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.30 Геронтология и гериатрия.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Лепакхин Владимир Константинович, главный редактор, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Романов Борис Константинович, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Аляутдин Ренад Николаевич, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Корсун Лилия Владимировна, ответственный секретарь редколлегии, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия);
Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)
Дроздов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсариневич, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)
Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)
Нейман Инесса, д-р фарм. наук, Пфайзер (Нью-Йорк, США)
Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Астахова Алла Васильевна, канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)
Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)
Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)
Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Чельцов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИЯ:

Смирнова Юлия Анатольевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Шестакова Алина Павловна, редактор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)
Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 1994, it was named *Safety of Medicines* in 1994–2006, and *Safety of Medicines and Pharmacovigilance* in 2006–2012.

It is an unparalleled publication covering pharmacotherapy issues that are associated with risks of adverse reactions. The journal publishes materials on medicine efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and streamlining of methods used for disease prevention and treatment, results of studies investigating mechanisms of action and adverse reactions of medicines, updated information about decisions of national regulatory authorities concerning restrictions on the marketing of medicines and variation of patient information leaflets due to changes in the safety profiles.

The journal publishes original research articles, reviews, clinical case studies pertaining to medical research and one of the following specialist fields: 14.03.06 Pharmacology, Clinical Pharmacology, 14.01.04 Internal Diseases, 14.01.05 Cardiology, 14.01.06 Psychiatry, 14.01.08 Pediatrics, 14.01.09 Infectious Diseases, 14.01.11 Nervous Diseases, 14.01.30 Gerontology and Geriatrics.

EDITORIAL BOARD:

Vladimir K. Lepakhin, Editor-in-Chief, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Boris K. Romanov, Deputy Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Renad N. Alyautdin, Deputy Editor-in-Chief, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Lilia V. Korsun, Executive Editor, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medicinal Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Irkutsk, Russia)
Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);
Maxim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia);
Inessa Neyman, Dr. Sci. (Pharm.), Pfizer, Inc. (New York, USA)
Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)
Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL STAFF:

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Alina P. Shestakova, Editor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Коронавирусная инфекция COVID-2019

Б. К. Романов

ОБЗОРЫ

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств

Е. В. Шубникова, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц, Д. А. Каперко, Г. В. Кутехова

Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 1: актуальность, распространенность, причины)

О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Менеджмент риска доклинических исследований в составе интегрированной системы менеджмента организации

М. А. Зайцева, М. Б. Иванов, А. Б. Верведа, Л. В. Лянгинен

Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина

Р. Е. Казаков, О. А. Чеча, И. А. Мазеркина, О. В. Муслимова, Е. Ю. Демченкова, Т. В. Александрова, В. А. Евтеев, С. А. Белков, А. Б. Прокофьев

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мониторинг информации по безопасности лекарственных средств — рекомендации зарубежных регуляторных органов

CONTENTS

EDITOR'S NOTE

Coronavirus Disease COVID-2019

B. K. Romanov

REVIEWS

Immune Checkpoint Inhibitors:

New Risks of a New Class of Antitumor Agents

E. V. Shubnikova, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts, D. A. Kaperko, G. V. Kutekhova

Drug-Induced Heart Failure (Part 1: Urgency, Prevalence and Causes)

O. D. Ostroumova, I. V. Goloborodova

ORIGINAL ARTICLES

Risk Management in Preclinical Trials as Part of an Overall Integrated Quality Management System

M. A. Zaytseva, M. B. Ivanov, A. B. Verveda, L. V. Lianginen

Pharmacogenetic Approaches to Enhancing Efficacy and Safety of Statins as Illustrated by the Example of Atorvastatin

R. Ye. Kazakov, O. A. Checha, I. A. Mazerkina, O. V. Muslimova, E. Yu. Demchenkova, T. V. Alexandrova, V. A. Evteev, S. A. Belkov, A. B. Prokofiev

RELEVANT INFORMATION

Monitoring Drug Safety Information — Recommendations of Foreign Regulatory Authorities

Журнал «Безопасность и риск» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-55538 от 7 октября 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва,

Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — Т57940,

в каталоге «Издания органов НТИ» агентства «Роспечать», агентства «Урал-Пресс» — 57940. Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»:

115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография ООО «Буки Веди»:

115093, Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, стр. 2.

Подписано в печать: 19.03.2020

Journal "Safety and Risk of Pharmacotherapy" is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications.

Certificate PI No. FS77-55538 dated October 7, 2013

Founder: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription indices are provided in the catalogue

"Pressa Rossii"—Т57940, in the Rospechat agency' catalogue

"Izdaniya organov NTI"—57940. Print run: 100 copies. Free price.

Publisher "NEICON ISP" LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office "Buki Vedi" LLC:

1/58 Partiyiny lane, Moscow 115093

Passed for printing: March 19, 2020

Коронавирусная инфекция COVID-2019

Б. К. Романов

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

Резюме. Представлена информация об инфекции COVID-2019, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, до 11 февраля 2020 г. носившим временное название 2019-nCoV. Вспышка пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань в Китае, официальные сведения о которой были впервые опубликованы 31 декабря 2019 г. китайским офисом Всемирной организации здравоохранения, привлекла внимание не только узких специалистов, но и всей мировой общественности и 30 января 2020 г. была признана чрезвычайной ситуацией в здравоохранении, имеющей международное значение. Первые случаи заболевания были зарегистрированы 12 декабря 2019 г. в Китае, а 31 января 2020 г. было сообщено о случаях выявления данной инфекции на территории России у двух граждан Китая. Возбудитель инфекции — новый коронавирус SARS-CoV-2, который ранее не выявлялся, был идентифицирован китайскими исследователями 7 января 2020 г. Цель работы: систематизация информации о коронавирусной инфекции COVID-2019 с начала эпидемии до начала марта 2020 г. Представлены общие сведения о коронавирусах, хроника эпидемии COVID-2019, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, и оценка глобальной эпидемической ситуации. Приведены рекомендации национальных регуляторных органов и Всемирной организации здравоохранения по лечению заболеваний и септического шока, вызванных SARS-CoV-2, в том числе целевые значения системной гемодинамики у пациентов, перечень рекомендуемых лекарственных средств, способы их применения и ограничения фармакотерапии. **Ключевые слова:** коронавирус; коронавирусная инфекция; COVID-2019; SARS-CoV-2; 2019-nCoV; пневмония; лечение; безопасность

Для цитирования: Романов БК. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(1):3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>

Контактное лицо: Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

Coronavirus Disease COVID-2019

B. K. Romanov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The paper presents data on the coronavirus disease COVID-2019 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which was temporarily named 2019-nCoV (2019 novel coronavirus) until 11 February 2020. An outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan (Hubei province of China) which was first described in an official publication of the Chinese Office of the World Health Organization on December 31, 2019, attracted attention of both dedicated experts and the entire international community. On January 30, 2020 it was recognised as a public health emergency of international concern. The first cases were reported on December 12, 2019 in China, and on January 31, 2020 Russia reported its first two cases of the infection in two Chinese citizens staying in Russia. The causative agent is the new SARS-CoV-2 coronavirus. It had not been detected before, and was first identified by Chinese researchers on January 7, 2020 under the temporary name 2019-nCoV. The aim of the study was to summarise information about coronavirus disease COVID-2019 beginning from the onset of the epidemic until early March 2020. The paper provides general information about coronaviruses, developments of the COVID-2019 epidemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, and gives an assessment of the global epidemiological situation. It cites the recommendations of national regulatory authorities and the World Health Organization on the treatment of various forms of coronavirus infection and septic shock caused by SARS-CoV-2, including target values of systemic hemodynamics, a list of recommended medicines, methods of their use, and limitations of pharmacotherapy.

Key words: coronavirus; coronavirus disease; COVID-2019; SARS-CoV-2; 2019-nCoV; pneumonia; treatment; safety

For citation: Romanov BK. Coronavirus disease COVID-2019. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(1):3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>

Corresponding author: Boris K. Romanov; Romanov@expmed.ru

Официальная информация о вспышке пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань (Wuhan City), столице провинции Хубэй (Hubei Province of China), появилась впервые 31 декабря 2019 г. из центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Китае (WHO China Country Office)¹.

3 января 2020 г. это новое заболевание было подтверждено у 44 пациентов². Все они — взрослые жители города Ухань, связанные с местным рынком животных и морепродуктов Хуанань. Симптомы заболевания у этих пациентов возникли между 12 и 29 декабря 2019 г. Инкубационный

¹ Wuhan Municipal Health Commission briefing on the pneumonia epidemic situation. 31 December 2019 (in Mandarin). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>

² Pneumonia of unknown cause — China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>

период длился от 2 до 14 суток, лихорадочный период — от 10 до 14 суток.

7 января 2020 г. учеными из Шанхайского клинического центра общественного здравоохранения и Школы общественного здравоохранения была установлена полная геномная последовательность возбудителя этой пневмонии — нового штамма коронавируса, получившего временное название 2019 Novel coronavirus (2019-nCoV), который, по мнению экспертов ВОЗ, не был ранее идентифицирован³.

11 февраля 2020 г. новая коронавирусная инфекция получила название COVID-2019 (Corona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 года), а вызывающий ее вирус был переименован в SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома)⁴.

Начиная с 21 января 2020 г. ВОЗ ежедневно публикует отчеты о текущей ситуации (Situation reports) Чрезвычайного комитета в рамках Международных медико-санитарных правил по пневмонии, вызванной новым коронавирусом 2019-nCoV (далее — ЧК ММСП), содержащие сведения о количестве подтвержденных случаев заболевания, летальных исходов, уровне риска, а также рекомендации по контролю инфекции и другую актуальную информацию⁵.

22 и 23 января 2020 г. генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус провел первое экстренное заседание ЧК ММСП по пневмонии, вызванной новым коронавирусом 2019-nCoV. По итогам первого заседания вспышка пневмонии не была объявлена чрезвычайной ситуацией санитарно-эпидемиологического характера, имеющей международное значение, так как большинство заболевших было локализовано в Китае⁶.

24 января 2020 г. Роспотребнадзор разместил на своем веб-сайте Постановление главного санитарного врача России от 24.01.2020 № 2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и

распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV»⁷.

25 января 2020 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации опубликовало на своем веб-сайте презентацию «Информация о новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV»⁸, а 30 января руководители Минздрава и Роспотребнадзора утвердили первую версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)»⁹.

30 января 2020 г. на втором заседании ЧК ММСП ВОЗ эпидемия, вызванная коронавирусом 2019-nCoV, была объявлена «чрезвычайной ситуацией в здравоохранении, имеющей международное значение»¹⁰.

В России первые случаи инфекции, вызванной коронавирусом 2019-nCoV, были зафиксированы 31 января 2020 г. у двух граждан Китая.

Эпидемия привлекла к себе внимание специалистов здравоохранения и населения во всем мире, так как ранее коронавирусные инфекции у людей не выходили за пределы допустимого уровня биологического риска. Однако последствия произошедших мутаций этих вирусов указывают на то, что трансформации последних могут приводить к чрезвычайным ситуациям¹¹.

Так, во время эпидемической вспышки коронавирусной пневмонии в 2002–2003 гг., прошедшей из китайской провинции Гуандун и охватившей более 30 стран, было инфицировано свыше 8000 человек (наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре и Канаде), из них около 800 человек умерли [1]. С сентября 2012 г. на Ближнем Востоке регистрировались случаи новой инфекции, вызванной коронавирусом, при этом летальность, по данным ВОЗ¹², составляла порядка 35%.

Цель работы — систематизация информации о коронавирусной инфекции COVID-2019 с начала эпидемии до начала марта 2020 г.

³ Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947.3>

⁴ [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

⁵ Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

⁶ https://rospotrebнадзор.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=13524

⁷ https://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=13554

⁸ https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/090/original/2019-nCoV_%D0%B2%D0%B5%D1%80_3.pdf?1579987641

⁹ <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>

¹⁰ Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January 2020. WHO. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

¹¹ Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January 2020. WHO. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

¹² Коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ). 21 января 2019 г. ВОЗ. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))

Коронавирусы — большое семейство РНК-содержащих вирусов, являющихся возбудителями зоонозных инфекций, которые передаются между животными (цветковые кошки, верблюды-дромадеры и др.) и людьми¹³. Коронавирусы были впервые выделены в 1975 г., в настоящее время их делят на 4 подсемейства (альфа, бета, дельта и гамма) и более 30 видов, список которых постоянно пополняется. Причина появления новых коронавирусов, вызывающих тяжелые и быстро распространяющиеся заболевания, — спонтанные мутации. Поэтому все виды коронавирусов потенциально могут быть опасными для человека.

На долю коронавирусов может приходиться от 10 до 30% ежегодных случаев острых респираторных вирусных инфекций. Коронавирусы могут вызывать у людей заболевания различной степени тяжести: от обычных простудных заболеваний (первое описание случая острого ринита появилось в 1975 г.) до более тяжелых состояний, таких как [2]:

1) Ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome), вызываемый коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-Ков, MERS-CoV), который впервые был диагностирован в Саудовской Аравии в 2012 г.;

2) Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, также «пурпурная болезнь», «атипичная пневмония», в англоязычной литературе — Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), вызываемый коронавирусами SARS-CoV (впервые был диагностирован в 2002 г. в китайской провинции Гуандун, в России единственный случай инфицирования в легкой форме был подтвержден в 2003 г.) и SARS-CoV-2.

Наибольшее число случаев коронавирусной инфекции регистрируется в зимнее и весеннее время. Источник этой инфекции — заболевшие и носители. Пути передачи — воздушно-капельный и контактно-бытовой, реализуемый через контаминированные коронавирусом предметы обихода.

Выделение вируса SARS-CoV-2 от больного максимально в первые 1–3 сут от начала болезни и может начинаться за 48 ч до начала заболевания. Вирус SARS-CoV-2 может быть изолирован из фекалий, но пока нет доказательств реализации фекально-орального механизма передачи — выделение вируса обычно продолжается до 12 сут (в легких и среднетяжелых случаях) и в течение >2 недель (в тяжелых случаях). У выздоровевших пациентов лабораторные тесты могут быть

положительными после исчезновения симптомов. Существенной циркуляции вируса в популяции не наблюдается (0,14% из 320 тысяч протестированных лиц). Подавляющее большинство случаев заражения возникает при контакте с клинически манифестированными случаями (у 1–5% из 38 тысяч близких контактов развивается COVID-19), передача в большинстве случаев осуществляется в семейных кластерах (75–85% кластеров), доказательств передачи инфекции от детей взрослым не обнаружено¹⁴.

Патогенез коронавирусной инфекции: колонизация и разрушение коронавирусами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. При недостаточном иммунитете процесс переходит на альвеолы и сопровождается разрушением сурфактанта, избыточной экссудацией и резким снижением газообмена. У переболевших лиц развивается стойкий типоспецифический иммунитет и происходит замещение пораженных участков стенок альвеол соединительной тканью [3].

Клиническая симптоматика COVID-19: лихорадка (у 87,9% обратившихся за медицинской помощью), обычно субфебрильная (до 37,5 °С у 56,2%); респираторные симптомы: кашель (67,7%); в тяжелых случаях — одышка (18,6%) и симптомы интоксикации: усталость и слабость (38,1%), головная боль (13,6%), диспепсия (5%) и диарея (3,7%). Наиболее частые проявления тяжелых случаев — пневмония (76%) и гипоксия (38%) [4].

Клинические формы COVID-19: бессимптомная (у 1–3%); легкая (с поражением только верхних дыхательных путей); среднетяжелая (пневмония без дыхательной недостаточности); тяжелая (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 30 в минуту, сатурации $\leq 93\%$, индекс оксигенации $PaO_2/FiO_2 < 300$, или появление инфильтратов в легких в виде «матового стекла», занимающих более 50% легких в течение 24–48 ч); очень тяжелая (критическая) форма (пневмония, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность). Летальность при COVID-2019 пропорциональна возрасту пациентов: от 0% у детей до 9 лет до 14,8% у людей старше 80 лет. Беременные болеют COVID-19 легче, чем гриппом. Приблизительно 10–15% легких и среднетяжелых случаев (81–82% от всех инфицированных) переходят в тяжелые¹⁵. Около 15–20% тяжелых случаев становятся очень тяжелыми. К категории высокого риска летальности от COVID-2019 следует отнести пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями,

¹³ Coronavirus. WHO. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>

¹⁴ Особенности эпидемиологии, клиники и стратегии ведения контактных лиц и пациентов с COVID-19 в КНР. Минздрав России; 2020. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/04/13469-predstavlen-otchet-o-rabote-mezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19>

¹⁵ Там же.

особенно с поражением сердечно-сосудистой системы [5].

С 10 января 2020 г. ВОЗ был опубликован ряд руководящих указаний для всех стран и технических документов о подготовке к появлению случаев инфекции, вызванной коронавирусом 2019-nCoV, на их территории, в том числе о методах терапии инфицированных пациентов¹⁶.

11–12 февраля 2020 г. был созван Глобальный научно-инновационный форум для мобилизации международных усилий в ответ на COVID-2019. Согласно разработанному ВОЗ «Стратегическому плану обеспечения готовности и реагирования», на борьбу с этим вирусом с февраля по апрель 2020 г. планируется потратить 675 млн долларов США¹⁷.

ВОЗ размещает на своей веб-странице информацию для населения в доступной форме¹⁸: вопросы и ответы на тему коронавируса, мифы об этой инфекции, сведения о респираторной гигиене, о правильном мытье рук и других мерах профилактики заболевания. Средства этиотропной терапии и специфической профилактики (вакцины) для SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют.

По данным на начало марта 2020 г., ВОЗ не рекомендовала каких-либо ограничений на международные поездки (кроме провинции Хубэй)¹⁹.

Системам здравоохранения рекомендуется повышать готовность к чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения в соответствии с международными медико-санитарными правилами (2005 г.)²⁰.

Стандартные рекомендации ВОЗ по предотвращению заболеваемости и дальнейшего распространения инфекции включают регулярное мытье рук с мылом или их обработку жидкостями на основе спирта, прикрывание рта и носа при кашле и чихании (согнутой локтем или платком, который необходимо немедленно утилизировать после использования), тщательную термическую

обработку мяса и яиц при приготовлении пищи. Следует избегать тесного контакта с людьми, имеющими симптомы респираторных заболеваний (температура, кашель, насморк и чихание), а также прикосновений к глазам, носу и рту. При появлении ощущения жара, кашля и затрудненного дыхания нужно как можно быстрее обратиться за медицинской помощью. При плохом самочувствии рекомендуется оставаться дома, а при появлении описанной симптоматики — обратиться за медицинской помощью.

Для лиц, находившихся в кратковременном контакте с заболевшими, рекомендован 14-дневный домашний карантин, для бывших в длительном контакте с пациентами с подтвержденным случаем COVID-2019 — централизованный карантин на «станциях здоровья» (гостиницы и др.). Ведение нетяжелых форм коронавирусной инфекции (с лихорадкой и кашлем) вне осложнений (бактериальных и др.) предполагает размещение пациентов в сортировочный изолятор²¹.

Лечение нетяжелых форм COVID-2019 — патогенетическое и симптоматическое с использованием оральной регидратации, жаропонижающих средств, средств от насморка и др. При отсутствии осложнений полное выздоровление может наступать в течение 7–10 сут. Тяжелые и осложненные формы коронавирусной инфекции (ТОРС и др.) могут потребовать госпитализации и интенсивной терапии.

Рекомендации по применению различных противовирусных средств для лечения COVID-2019 пока относятся к off-label. Противовирусные средства могут быть использованы для заболевших пациентов с другими основными заболеваниями (СПИД, вирусные гепатиты и др.)²².

Рекомендации ВОЗ по клиническому ведению пациентов с тяжелыми и очень тяжелыми формами коронавирусной инфекции²³ базируются на результатах проведенных ранее исследований,

¹⁶ Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 28 January 2020. WHO. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 4 February 2020. WHO. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)

¹⁷ <https://www.who.int/ru/news-room/detail/05-02-2020-us-675-million-needed-for-new-coronavirus-preparedness-and-response-global-plan>

¹⁸ Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

¹⁹ Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak. 29 February 2020. WHO.

https://www.who.int/ith/2019-nCoV_advice_for_international_traffic-rev/en/

²⁰ Международные медико-санитарные правила. ВОЗ; 2005. https://www.who.int/ihr/IHR_2005_ru.pdf

²¹ Особенности эпидемиологии, клиники и стратегии ведения контактных лиц и пациентов с COVID-19 в КНР. Минздрав России; 2020. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/04/13469-predstavlen-otchet-o-rabote-mezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19>

²² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>

²³ Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim Guidance. 28 January 2020. WHO. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

наблюдений, имеющихся рекомендациях для взрослых²⁴ [6–16] и педиатрической [17, 18] популяций²⁵.

Эти рекомендации включают следующие основные направления:

- ранняя поддерживающая терапия, восстановление и поддержание нормального газообмена в легких и нормального газового состава артериальной крови;
- лечение септического шока.

Терапия тяжелых форм заболевания должна быть очень активной и начинаться без промедления. Пациентам с ТОРС и респираторным дистрессом, гипоксемией или шоком при необходимости назначения кислородной терапии рекомендуется начинать лечение с подачи кислорода (5 л/мин) и изменять поток для достижения целевого уровня периферической кислородной сатурации (SpO_2) $\geq 90\%$ у взрослых (SpO_2 ≥ 92 – 95% — у беременных). Дети с признаками затрудненного или отсутствующего дыхания, тяжелой дыхательной недостаточностью, центральным цианозом, шоком, комой или судорогами должны получать кислородную терапию во время реанимации до достижения целевого уровня SpO_2 $\geq 94\%$. В остальных случаях целевой уровень SpO_2 для детей должен составлять $\geq 90\%$.

Инфузионную терапию у пациентов с ТОРС следует применять с осторожностью, так как она может повышать риск летального исхода из-за ухудшения газообмена и оксигенации, особенно при ограничении механической вентиляции легких.

Рекомендуется проведение эмпирической антимикробной терапии в отношении всех вероятных патогенов, вызывающих ТОРС. Противомикробные средства рекомендуется назначить в течение первого часа после начала лечения пациента с тяжелой формой заболевания.

Лечение антибиотиками должно быть основано на эмпирической клинической диагностике. Эмпирическая терапия на ранних стадиях заболевания может включать применение ингибитора нейраминидазы, если пациент имел контакты с заболевшими гриппом либо совершал путешествия в эпидемически неблагоприятные районы.

Пациентам с острыми респираторными вирусными инфекциями не рекомендуется назначать системные глюкокортикостероиды (если они не используются для терапии других заболеваний), так как результаты систематического обзора наблюдательных исследований указывают на более высокий риск смертности, вторичных инфекций и других рисков (аваскулярный некроз, психоз, диабет и др.) при их применении.

При наличии сопутствующих заболеваний у пациентов с ТОРС во время интенсивной терапии

необходимо принять решение о том, какие хронические заболевания следует продолжать лечить, а терапию каких следует отложить.

При септическом шоке требуется применение вазопрессоров — эпинефрина (адреналин), норэпинефрина (норадреналин) и др., а также проведение антимикробной терапии и инфузионной терапии с использованием центральных венозных и артериальных катетеров.

При реанимации на фоне септического шока взрослым рекомендуется вводить растворы кристаллоидов (изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера) в первые 3 часа в дозе не менее 30 мл/кг. В то же время следует учитывать, что массивная инфузия может привести к перегрузке объемом жидкости, следствием чего может стать развитие дыхательной недостаточности. Если реакция на инфузию недостаточна или отсутствует, но при этом появляются негативные симптомы (вздутие яремной вены, потрескивание при аускультации легких, отек легких на визуализации и др.) — следует уменьшить темп инфузии или прекратить ее.

Препараты на основе крахмала или желатина, гипотонические растворы кристаллоидов при неотложных мероприятиях использовать не рекомендуется. Применение растворов крахмала может быть связано с повышением риска острого повреждения почек и летального исхода по сравнению с растворами кристаллоидов. Целесообразность инфузии растворов на основе желатина также неочевидна, особенно учитывая их более высокую стоимость, чем растворов кристаллоидов. Применение гипотонических растворов для увеличения внутрисосудистого объема жидкости менее эффективно по сравнению с изотоническими.

Цели проводимой терапии: повышение артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. у взрослых или достижение соответствующих возрасту целевых показателей у детей, выделение мочи $>0,5$ мл/кг/ч у взрослых или 1 мл/кг/ч у детей, нормализация уровня лактата в крови, цвета кожных покровов, наполнения капилляров, достижение положительной динамики состояния сознания и общего состояния пациента.

Следует постоянно проводить мониторинг артериального давления и при его повышении снижать дозу вазопрессоров до минимальной, необходимой для поддержания гемодинамики. Норэпинефрин является препаратом первой линии терапии септического шока для взрослых пациентов и для детей с «теплым шоком», а эпинефрин — для детей с «холодным шоком».

²⁴ Infection prevention and control of epidemic-and pandemic prone acute respiratory infections in health care. Geneva: WHO; 2014.

Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: Interim guidance. Geneva: WHO; 2015.

²⁵ Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. Geneva: WHO; 2013.

Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Geneva: WHO; 2016.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематизированные данные о коронавирусах, вызываемых ими инфекциях, особенностях их распространения, патогенезе и клинической симптоматике могут оказать помощь в принятии рациональных решений при выборе терапии инфекционных заболеваний, вызванных коронавирусами, включая новый коронавирус SARS-CoV-2.

По состоянию на начало марта 2020 г., рекомендуется руководствоваться национальными рекомендациями и основными рекомендациями ВОЗ по профилактике и лечению коронавирусной инфекции COVID-2019 и ее осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Покровский ВИ, Киселев ОИ, Назаров ПГ. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. *Цитокины и воспаление*. 2003;2(2):42–51. [Pokrovsky VI, Kiselev OI, Nazarov PG. SARS: severe acute respiratory syndrome. New virus, new disease. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2003;2(2):42–51 (In Russ.)]
2. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
3. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–22.
6. Rosjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):77–85. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>
7. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2129–32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
8. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
9. Rivello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0584OC>
10. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0350-x>
11. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):488–96. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0630CP>
12. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official executive summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):115–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2076ST>
13. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):915–36. <https://doi.org/10.1086/677144>
14. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
15. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1561–71. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3794-1>
16. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):347–55. <https://doi.org/10.7326/M14-0178>
17. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428–39. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>
18. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061–93. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент. Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Статья поступила 10.01.2020
После доработки 04.03.2020
Принята к печати 19.03.2020

Article was received 10 January 2020
Revised 4 March 2020
Accepted for publication 19 March 2020



Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств

*Е. В. Шубникова, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц, Д. А. Каперко, Г. В. Кутехова

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

Резюме. Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1), позволило улучшить прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации. Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Однако ингибирование иммунных контрольных точек может приводить к нарушению регуляции иммунных ответов и возникновению нового вида нежелательных реакций, связанных с изменением активности иммунокомпетентных клеток в организме. Цель работы: анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек. Показано, что структура иммуноопосредованных нежелательных реакций различалась в зависимости от класса ингибиторов иммунных контрольных точек. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных реакций была выше при использовании ингибиторов CTLA-4, чем ингибиторов PD-1/PD-L1, и значительно возрастала на фоне комбинированной терапии. При терапии ингибиторами CTLA-4 чаще наблюдались реакции со стороны кожи (сыпь, кожный зуд), желудочно-кишечного тракта (диарея, колит), эндокринных желез (гипофизит). При лечении ингибиторами PD-1 преобладали нарушения со стороны органов дыхания (пневмонит), реже отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, колит), кожи (сыпь, зуд) и эндокринных желез (гипотиреоз). Терапия ингибиторами PD-L1 сопровождалась развитием пневмонита. При развитии иммуноопосредованных нежелательных реакций может потребоваться прекращение лечения и введение иммунодепрессантов, в связи с этим ранняя диагностика и своевременная терапия осложнений служат важными критериями успешного проведения противоопухолевой терапии. Дальнейшее изучение механизмов развития иммуноопосредованных нежелательных реакций позволит оптимизировать противоопухолевую терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные реакции; профиль безопасности; иммунотерапия опухолей; иммунные контрольные точки; ингибиторы иммунных контрольных точек; ипилимумаб; ниволумаб; пембролизумаб; атезолизумаб; авелумаб; дурвалумаб; CTLA-4; PD-1; PD-L1

Для цитирования: Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Каперко ДА, Кутехова ГВ. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):9–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>

***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; shubnikovaev@expmed.ru

Immune Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumour Agents

*E. V. Shubnikova, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts, D. A. Kaperko, G. V. Kutekhova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The introduction into clinical practice of immune checkpoint inhibitors that block cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), and programmed cell death ligand-1 (PD-L1), has improved the prognosis of patients with malignant neoplasms of different localisation. The antitumour effect of immune checkpoint inhibitors is based on blocking CTLA-4 and PD-1/PD-L1 signaling pathways and enhancing lymphocyte antitumour activity. However, inhibition of immune checkpoints may lead to dysregulation of immune responses and appearance of a new type of adverse reactions resulting from changes in the activity of immunocompetent cells. The aim of the study was to analyse adverse reactions associated with the use of immune checkpoint inhibitors. It was demonstrated that the structure of immune-mediated adverse reactions varied depending on the class of immune checkpoint inhibitors. The incidence of immune-mediated adverse reactions was higher with CTLA-4 inhibitors as compared with PD-1/PD-L1 inhibitors, and increased significantly in the case of combination therapy. The treatment with CTLA-4 inhibitors most often resulted in skin reactions (rash, itching), gastrointestinal tract reactions (diarrhea, colitis), and endocrine gland problems (hypophysitis). The treatment with PD-1 inhibitors most often led to respiratory disorders (pneumonitis), and in some cases to gastrointestinal disorders (diarrhea, colitis), skin reactions (rash, itching), and endocrine gland problems (hypothyroidism), but they were less common. The treatment with PD-L1 inhibitors was associated with the development of pneumonitis. The development of immune-mediated adverse reactions may require discontinuation of treatment and administration of immunosuppressants, therefore early diagnosis and timely treatment of complications are important prerequisites for successful antitumour therapy. Further study of the mechanisms of immune-mediated adverse reaction development will optimise antitumour therapy with immune checkpoint inhibitors.

Key words: immune-mediated adverse reactions; safety profile; tumour immunotherapy; immune checkpoints; immune checkpoint inhibitors; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; atezolizumab; avelumab; durvalumab; CTLA-4; PD-1; PD-L1

For citation: Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, Kaperko DA, Kutekhova GV. Immune checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumour agents. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):9–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>

***Corresponding author:** Elena V. Shubnikova; shubnikovaev@expmed.ru

Показатели онкологической заболеваемости и смертности ежегодно возрастают. По прогнозу, сделанному экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г., число новых случаев онкологических заболеваний к 2030 г. может увеличиться с 18 до 24 млн, а летальность повысится с 9,6 до 13 млн случаев в год¹.

Вместе с тем в последние годы внедрение инновационных методов диагностики, профилактики и лечения в онкологии позволило снизить показатели заболеваемости, смертности и изменить прогноз для многих пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Так, в ежегодном отчете Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) за 2019 г. было отмечено, что в США с 1992 г. наблюдается снижение показателей общей заболеваемости и смертности от всех типов злокачественных новообразований. Более того, к 2026 г. ожидается рост показателя 5-летней выживаемости на 31%, что означает увеличение более чем на 4 млн числа пациентов, переживших рак, в течение менее чем 10 лет².

Наряду с классическими методами лечения в практику онкологов вошла иммунотерапия опухолей. Иммунотерапия, также называемая биологической терапией, является видом лечения злокачественных опухолей, который повышает естественную противоопухолевую защиту организма. Этот метод предполагает использование лекарственных препаратов на основе соединений биологического происхождения или их синтетических производных для повышения способности иммунной системы распознавать и устранять раковые клетки вне зависимости от локализации опухолевого процесса в организме. Существует несколько видов иммунотерапии опухолей: терапия с использованием моноклональных антител, онколитическая вирусная терапия, Т-клеточная терапия, противораковые вакцины³.

Состояние иммунной системы во многом определяет противоопухолевый статус организма. Недостаточный иммунный ответ создает благоприятные условия для развития злокачественных новообразований и инфекций, а слишком сильный может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний [1].

Важную роль в противоопухолевом иммунитете играет клеточно-опосредованный иммунный

ответ. Т-клеточные иммунные реакции начинаются с распознавания рецепторами наивных Т-лимфоцитов процессированных пептидных опухолевых антигенов, представленных на мембране антигенпрезентирующих клеток (АПК), таких как дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги, совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex, МНС) II класса.

Однако для полной активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) этого недостаточно, необходим также баланс между дополнительными костимулирующими и коингибирующими сигналами, которые контролируют выраженность и длительность иммунного ответа и толерантность иммунных клеток к собственным антигенам. Семейство рецепторов и лигандов, участвующих в формировании данных регуляторных сигналов, получило название иммунные контрольные точки (ИКТ) [2–4].

Разработка метода лечения опухолей, основанного на применении моноклональных антител — ингибиторов ИКТ, стала существенным прорывом в противоопухолевой терапии и значительно улучшила выживаемость пациентов с меланомой и прогноз при некоторых других злокачественных новообразованиях на поздней стадии болезни [5–8].

Показания к назначению ингибиторов ИКТ постоянно расширяются. Вместе с тем информация о новых формах иммуноопосредованного побочного действия препаратов этого класса все чаще появляется в медицинской литературе, и специалисты должны быть готовы к выявлению их разнородных клинических проявлений у пациентов.

Цель работы — анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Эндогенная система иммунных контрольных точек и фармакологическая регуляция ее функции

Взаимодействие иммунной системы с опухолевыми клетками начинается с поглощения АПК опухолевого антигена, его обработки, фрагментации и презентации в виде пептидных фрагментов в ассоциации с молекулами МНС. АПК представляют

¹ Пак. Всемирная организация здравоохранения; 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
Cancer tomorrow. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype>

² 2019 Clinical Cancer Advances. ASCO's Annual Report on Progress against Cancer. <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/research-and-progress/documents/2019-CCA-full-Report.pdf>

³ Там же.

опухолевые антигены Т-лимфоцитам, в результате чего Т-лимфоциты активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки и клетки памяти. Активированные Т-лимфоциты распознают антигены, расположенные на поверхности клеток опухоли, и, выделяя цитокины, уничтожают опухолевые клетки [9–11].

Для полной активации Т-лимфоцитов необходимо формирование двух сигналов — антиген-специфического (с участием молекул МНС) и положительного костимулирующего. Рецепторы, принимающие участие в формировании этих сигналов (мембранные белки CD28, CD40, экспрессированные на Т-лимфоцитах), относятся к ИКТ. Помимо активирующих сигналов могут возникать отрицательные костимулирующие сигналы, ингибирующие активность клеток иммунной системы, ослабляющие иммунный ответ и предотвращающие развитие аутоиммунных реакций. Характер действий Т-лимфоцитов, таким образом, зависит от баланса активирующих и ингибирующих сигналов [3, 12, 13].

Наиболее изученным в настоящее время и актуальным для противоопухолевой терапии с использованием ингибиторов ИКТ является воздействие на рецепторы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и PD-1 (programmed cell death protein 1).

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) — мембранный ингибирующий рецептор, который экспрессируется CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-супрессоры) Т-лимфоцитами и конкурирует с рецептором CD28 за лиганд семейства B7. CD28 также экспрессируется на Т-лимфоцитах и является костимулирующим сигналом, но CTLA-4 обладает более высокой авидностью для своих лигандов, чем CD28, что свидетельствует о преобладании сигналов ингибирования при активации иммунного ответа. Лигандами для CD28 и CTLA-4 являются белки B7 (классические костимулирующие молекулы), которые экспрессируются АПК. Белки семейства B7 представлены двумя видами — B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Для активации начала пролиферации Т-лимфоцитов нужно, чтобы молекула CD80 или молекула CD86 на поверхности АПК связалась с рецептором CD28 на Т-лимфоците. В то же время при связывании рецептора CTLA-4 и лиганда B7 передача сигнала блокируется. Соотношение количества связей CD28:B7 и CTLA-4:B7 сигнализирует, начнется ли пролиферация Т-лимфоцитов или нет. Связывание этого рецептора CTLA-4 с лигандом B7 на поверхности АПК приводит к понижению Т-лимфоцитарной активности (ингибированию активации и пролиферации Т-лимфоцитов) уже на этапе инициализации иммунного ответа [14–19].

Белок запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) — мембранный рецептор, экспрессируется на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной стадии. PD-1 имеет лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 (programmed cell death ligand 1) и PD-L2 (programmed cell death ligand 2), которые могут находиться на поверхности как АПК, так и опухолевых клеток. Экспрессия PD-1 возрастает вместе со связыванием и активацией Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR). Индукция экспрессии лигандов PD-1 происходит в результате воздействия интерферонов I и II типов, JAK2-ассоциированных цитокинов и лигандов [13, 20–22]. PD-1, связываясь на внутриклеточном уровне с одним из лигандов, инактивирует сигнальный путь рецептора TCR через активацию SHP-2-фосфатазы, тем самым ингибируя фосфорилирование CD3 ζ , ассоциацию Zap70 и сигнального пути PI3K/AKT. Это влечет за собой снижение уровня факторов транскрипции NF κ B и AP-1, уменьшение высвобождения цитокинов, включая интерферон- γ и интерлейкин-2, снижение пролиферативной и функциональной активности Т-клеток, их истощение и апоптоз. PD-1 также может влиять на выживаемость Т-клеток путем подавления активации антиапоптотических белков (таких как Bcl-xL) и на их эффекторные функции за счет снижения уровня факторов транскрипции Т-клеток Tbet, GATA3 и Eomes [13, 20, 23–27].

Физиологическая роль сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 заключается в предотвращении развития избыточно сильного иммунного ответа. Белок CTLA-4 регулирует активацию наивных Т-лимфоцитов в лимфоидных тканях, где инициируется иммунный ответ, а PD-1 ограничивает активность эффекторных Т-лимфоцитов в тканях на периферии, осуществляя контроль над реализацией иммунного ответа, запуская процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов и тем самым ограничивая аутоиммунитет [28–32].

Известно, что опухолевые клетки способны подавлять направленный иммунный ответ, используя различные механизмы защиты. Некоторые из них направлены на уклонение от иммунного надзора путем уменьшения экспрессии на своей поверхности одного или нескольких типов молекул МНС, необходимых для распознавания опухолевых антигенов цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами, или путем продуцирования необычных форм этих молекул. Кроме того, опухолевые клетки могут не экспрессировать молекулы CD80 и CD86, распознаваемые корецептором CD28 на поверхности CD8 Т-лимфоцитов. Без сигнала, поступающего с корецептора, во время презентации

опухолевого антигена CD8 Т-лимфоцитам происходит не активация, а, напротив, полная потеря Т-лимфоцитами способности как воспринимать, так и реагировать на любые сигналы извне (анергия) [33]. Изменение экспрессии молекул МНС выявляется в 20–60% случаев развития опухолевого процесса, в том числе при меланоме, раке легкого, молочной железы, простаты и мочевого пузыря [34].

Другой защитный механизм опухолевых клеток связан с блокировкой активации Т-лимфоцитов и анергией опухоль-специфичных клонов. Вариантом этого механизма является продукция клетками опухоли факторов иммуносупрессии, которые захватываются неактивными Т-лимфоцитами, в результате чего последние преобразуются в Т-регуляторные лимфоциты (regulatory T cells, Treg). Treg подавляют пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов и выработку цитокинов эффекторными клетками, а также угнетают пролиферацию В-лимфоцитов и выработку ими антител [35].

Кроме того, существуют альтернативные механизмы избегания опухолью иммунологического надзора, такие как способность клеток опухоли воздействовать на ИКТ (CTLA-4, PD-1), подавляя функцию цитотоксических Т-лимфоцитов. Природная иммунорезистентность опухоли может быть связана с экспрессией на поверхности злокачественных клеток лигандов PD-L1/L2, которые, связываясь с рецептором PD-1, ингибируют активность цитотоксических Т-лимфоцитов и тем

самым подавляют противоопухолевый иммунный ответ [4, 12, 36–39].

Блок механизмов периферической толерантности, анергии и истощения Т-лимфоцитов ведет к восстановлению их функции, в результате чего происходит регрессия процесса уклонения раковых клеток от иммунного надзора и уничтожение опухоли [13, 40–45].

Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировано шесть ингибиторов ИКТ, которые по механизму действия можно разделить на три группы препаратов моноклональных антител: ингибиторы CTLA-4 (ипилилумаб); ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб); ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) (табл. 1).

Противоопухолевое действие ингибиторов ИКТ основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1, контролирующих разные этапы иммунного ответа. Препараты первой группы (ипилилумаб) блокируют рецептор CTLA-4, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов после их активации. Связывание этого рецептора с молекулой B7 на поверхности АПК приводит к торможению Т-клеточного ответа на этапе его инициализации. Блокада активности CTLA-4 на клетках иммунной системы снижает влияние отрицательной регуляции и позволяет в большей степени реализоваться уже существующему иммунному ответу на опухоль [10, 12].

Таблица 1. Ингибиторы иммунных контрольных точек, одобренные Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США

Table 1. Immune checkpoint inhibitors approved by the US Food and Drug Administration

Препарат	Год регистрации, США	Мишень	Показания к применению
Ипилилумаб	2011	CTLA-4	Меланома
Ниволумаб	2014	PD-1	Меланома, рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома
Пембролизумаб	2014	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, рак желудка с экспрессией PD-L1, аденокарцинома желудка, рак шейки матки, почечно-клеточный рак
Атезолизумаб	2016	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, тройной негативный рак молочной железы
Авелумаб	2017	PD-L1	Карцинома из клеток Меркеля, уротелиальная карцинома
Дурвалумаб	2017	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный рак легкого

Примечание. CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 — лиганд белка программируемой клеточной гибели.

Note. CTLA-4—cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; PD-1—programmed cell death protein 1; PD-L1—programmed cell death ligand 1.

Препараты второй группы (ниволумаб и пембролизумаб) блокируют связывание рецептора PD-1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PD-L1 и PD-L2 (рис. 1), тем самым усиливая иммунный ответ. Препараты третьей группы (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) селективно блокируют лиганд PD-L1 (рис. 1). Лиганды PD-L1 и PD-L2 рецептора PD-1 экспрессируются на поверхности клеток периферических тканей организма, в том числе и на клетках опухоли. Селективная блокада взаимодействий между PD-L1 и PD-1 приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа, который может привести к элиминации опухоли [10, 12].

Первым иммунотерапевтическим препаратом, который был одобрен FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2011 г. для лечения метастатической меланомы, является ипилимумаб. Ипилимумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1 (IgG1) к CTLA-4 на поверхности незрелых Т-лимфоцитов, активирует иммунную систему организма и нацеливает ее на опухолевую ткань.

В России ипилимумаб был зарегистрирован в 2016 г. как препарат для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. В ряде клинических исследований III фазы ипилимумаб показал высокую эффективность, достоверно повышая общую выживаемость пациентов с диссеминированной формой меланомы [5, 35, 37, 46–48].

Препараты моноклональных антител к PD-1 и к PD-L1 были зарегистрированы в США позже, в 2014–2017 гг. Ниволумаб — полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб был одобрен FDA для применения в США с 2014 г. при лечении метастатической меланомы, с 2015 г. — немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и почечно-клеточного рака, с 2016 г. — лимфомы Ходжкина и рака головы и шеи, а с 2017 г. используется также при прогрессировании уротелиальной карциномы⁵ [7, 8, 35, 37, 49–53].

В России ниволумаб был зарегистрирован в 2016 г. в качестве препарата для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы, для лечения неоперабельного или метастатического НМРЛ после прогрессирования на фоне

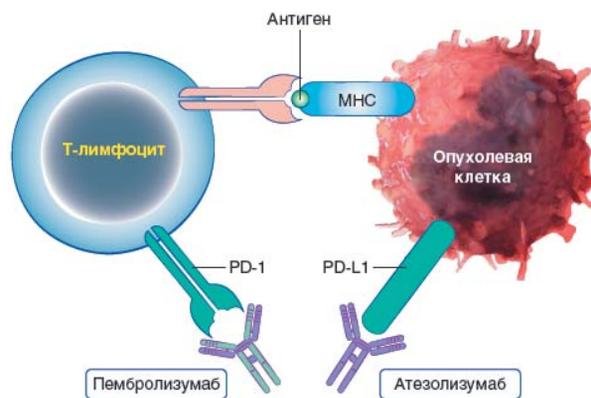


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1⁴. МНС — молекулы главного комплекса гистосовместимости; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 — лиганд белка программируемой клеточной гибели 1.

Fig. 1. Mechanism of action of PD-1/PD-L1 signaling pathway inhibitors⁴. MHC—major histocompatibility complex; PD-1—programmed cell death protein 1; PD-L1—programmed cell death ligand 1.

химиотерапии и распространенного почечно-клеточного рака после предшествующей системной терапии у взрослых пациентов. Основанием для регистрации послужили результаты международных исследований III фазы, в которых была доказана эффективность ниволумаба [35, 37, 51–53].

Пембролизумаб — человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 рецептору. Был одобрен FDA в 2014 г. для применения в США при лечении прогрессирующей меланомы. В 2016–2017 гг. препарат стали применять для лечения НМРЛ, рака головы и шеи, уротелиальной карциномы [6, 54, 55].

В 2016 г. пембролизумаб был зарегистрирован в России в качестве препарата для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также больных с метастатическим НМРЛ, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками и наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины [35, 37].

В 2016 г. FDA было одобрено применение еще трех новых ингибиторов ИКТ (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб). Все препараты представляют собой моноклональные антитела IgG1 каппа к лиганду PD-L1 и селективно блокируют взаимодействие PD-L1 с PD-1, при этом не затрагивая взаимодействие между PD-1 и PD-L2⁶ [56].

⁴ Аляутдин РН, ред. Фармакология. Иллюстрированный учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.

⁵ OPDIVO. Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf

⁶ TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2016. Highlights of Prescribing Information. https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf

IMFINZI™ (durvalumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2017. Highlights of Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s0001b1.pdf

Таблица 2. Органы-мишени для развития иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек [66, 67]

Table 2. Target organs affected by immune-mediated adverse reactions associated with the use of immune checkpoint inhibitors [66, 67]

Система органов	Иммуноопосредованные нежелательные реакции
Кожа и подкожные ткани	Сыпь, зуд, витилиго, буллезные дерматозы, тяжелые кожные нежелательные реакции (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром)
Пищеварительная система	Диарея, колит, гастрит, энтерит, панкреатит
Дыхательная система	Пневмонит, плеврит, саркоидоз
Эндокринная система	Тиреоидит, гипопизит, аутоиммунный диабет 1 типа
Гепатобилиарная система	Трансаминазы, гепатит
Костно-мышечная система	Артрит, миозит, синдром полимиалгии
Мочевыделительная система	Нефрит
Нервная система	Миастения, синдром Гийена–Барре, периферическая невропатия, вегетативная невропатия, асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит
Система кроветворения	Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, апластическая анемия, лимфопения, иммунная тромбоцитопения, приобретенная гемофилия
Сердечно-сосудистая система	Миокардит, перикардит, кардиомиопатия, аритмии, нарушение желудочковой функции с сердечной недостаточностью и васкулитом, венозная тромбоэмболия
Органы зрения	Увеит/ирит, конъюнктивит, склерит, эписклерит, блефарит

Атезолизумаб был зарегистрирован в России как препарат для лечения НМРЛ, уротелиального рака, дурвалумаб — для лечения НМРЛ, а авелумаб — для лечения клеточной карциномы Меркеля⁷. Спектр показаний к применению ингибиторов ИКТ постепенно расширяется.

Анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек

Ингибиторы ИКТ обладают высокой клинической эффективностью, характеризующейся повышением таких показателей, как выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. Однако применение этих препаратов может сопровождаться развитием широкого спектра иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР), возникающих в результате дисрегуляции иммунной системы. Анализ данных клинических исследований показал, что частота развития иоНР при применении ингибиторов CTLA-4 была выше, чем при лечении PD-1/L1, и составляла 90 и 70% соответственно [5, 57].

ИоНР часто являлись дозозависимыми и проявлялись в течение 3–6 месяцев после начала терапии ингибиторами CTLA-4 или PD-1/PD-L1. В отдельных случаях наблюдалось развитие иоНР через год после того, как пациент подвергался воздействию ингибиторов PD-1 [58, 59].

Сигнальные пути CTLA-4 и PD-1/PD-L1 регулируют активность Т-лимфоцитов с помощью

двух различных механизмов. Сигнальный путь CTLA-4 контролирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов в лимфатических узлах на начальных стадиях иммунного ответа, тогда как сигнальный путь PD-1 регулирует активность Т-лимфоцитов в периферических тканях, то есть в фактическом месте опухоли. Поэтому можно одновременно применять ингибиторы ИКТ разных групп для достижения аддитивного или синергического эффекта. Однако применение комбинированных схем лечения сопровождается повышением частоты развития и расширением спектра иоНР по сравнению с монотерапией [60, 61].

Считается, что развитие иоНР является результатом аутореактивного иммунного ответа в отношении здоровых тканей вследствие избыточной стимуляции иммунологической реактивности (гиперактивация Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и высвобождение цитокинов) [62–65].

Органами-мишенями для аутоиммунного воспаления, вызванного применением ингибиторов ИКТ, могут быть кожа, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие и эндокринные железы. Кроме того, описаны случаи поражения других органов и систем, при этом аутоиммунные процессы могут быть множественными и сопровождаться развитием тяжелых угрожающих жизни осложнений (табл. 2).

Наиболее распространенной иоНР среди общих расстройств и нарушения в месте введения препарата, о которой сообщали до 40% пациентов

⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a751629-7520-4f68-8212-3a6cc41a2548&t=

после лечения ингибиторами CTLA-4 и 16–24% — после терапии ингибиторами PD-1/PD-L1, являлась усталость [68–70].

Инфузионные реакции регистрировались у 25% пациентов, получавших авелумаб, и менее чем у 10% пациентов, получавших другие ингибиторы ИКТ. Ведущими симптомами при этом были лихорадка, озноб, зуд, гипотензия, одышка, дискомфорт в груди, тахикардия, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, а также развитие анафилаксии, требующей срочного медицинского вмешательства [71–73].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей на фоне использования ингибиторов ИКТ наблюдались у 30–50% пациентов, чаще при анти-CTLA-4, чем при анти-PD-1/PD-L1 терапии. Большинство иоНР были отнесены к 1–2 степени тяжести⁸ (табл. 3). Наиболее распространенными среди них являлись сыпь, зуд и витилиго. Сыпь имела различные клинические проявления, но преобладали макулопапулезная и папуло-пустулезная сыпь. Зуд, значительно снижающий качество жизни пациентов в связи с его высокой устойчивостью к стандартной противозудной терапии, мог сопровождаться сыпью либо развиваться без нее. В научной литературе были описаны и такие редкие виды реакций со стороны кожи, как лихеноидные, буллезные поражения, включая буллезный пемфигоид [74–78].

Кроме того, было зарегистрировано несколько случаев развития синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза и DRESS-синдрома [70, 89].

Нужно отметить, что токсическое поражение кожи в основном развивалось у пациентов с меланомой. Так, витилиго (гипопигментация) было зарегистрировано приблизительно у 10% пациентов с меланомой [64, 90]. В биоптатах кожи пациентов наблюдалась периваскулярная лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация. В некоторых случаях в инфильтратах преобладали специфические клетки — Melan-A CD8 T-лимфоциты с тропностью к меланинсодержащим клеткам [65, 68, 90, 91]. Имеется предположение, что связь между развитием витилиго и меланомой может быть результатом иммуноопосредованного разрушения меланоцитов вследствие распознавания антигенов, ассоциированных с меланомой, общих для нормальных меланоцитов и клеток меланомы, что может рассматриваться как иммунный ответ на меланому [65, 68].

Среди иоНР со стороны желудочно-кишечного тракта основную часть составляли диарея и колит. По-видимому, этот тип нарушений является

характерным при применении ингибиторов CTLA-4, используемых отдельно или в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1 [70, 92–94]. Диарея и колит выявлялись у 10–20% пациентов на фоне терапии ипилимумабом и только в 1–2% случаев при использовании ингибиторов PD-1/PD-L1 [66, 73, 95].

Диарея, возникающая на фоне терапии препаратами-ингибиторами ИКТ, требует особого внимания, так как в некоторых случаях она может являться симптомом развивающегося аутоиммунного колита, перфорации кишки, которые могут привести к летальному исходу. Отмечены случаи развития энтерита без поражения толстой кишки, который приводил к обструкции тонкой кишки. Колит преимущественно поражал нисходящую кишку [96]. По данным гистологических исследований, колит сопровождался отеком и нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки кишки [97, 98].

Механизмы развития иоНР со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии ингибиторами ИКТ недостаточно изучены. Блокада сигнального пути CTLA-4 может приводить к потере толерантности слизистой оболочки ЖКТ к собственной микрофлоре и к тканеспецифичным аутоантигенам. Однако наблюдаемая вариабельность иоНР по степени тяжести и клиническим проявлениям предполагает наличие и других факторов риска. Было отмечено, что у пациентов, имеющих наследственные мутации в локусе гена CTLA-4, сопровождающиеся сниженной экспрессией CTLA-4 на поверхности Treg, желудочно-кишечные расстройства наблюдались чаще [45, 92, 97].

Нежелательное воздействие на органы дыхательной системы с развитием пневмонита, диффузного или очагового воспаления паренхимы легкого встречалось преимущественно у пациентов, получавших ингибиторы PD-1/PD-L1 (1–5%) в качестве монотерапии или в комбинации с CTLA-4 ингибиторами. Частота развития пневмонита была низкой, но при отсутствии адекватного лечения у пациентов сохранялся высокий риск летального исхода [69, 70, 99].

Пневмонит сложно диагностировать, особенно у пациентов с раком легкого, у которых также имеется хроническое заболевание легких. Так, данные ретроспективного исследования, в которое были включены 43 пациента с пневмонитом, вызванным применением блокаторов сигнального пути PD-1/PD-L1, показали, что у 12 пациентов (27%) развился пневмонит 3 степени тяжести, а у одного человека пневмонит стал причиной летального исхода [100, 101]. Данные гистологических

⁸ Здесь и далее степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017.
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

Таблица 3. Частота возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек [5, 7, 45, 51, 74–88]
Table 3. Incidence of immune-mediated adverse reactions associated with the use of immune checkpoint inhibitors [5, 7, 45, 51, 74–88]

Препарат	Исследование	Доза, мг/кг	Иммуноопосредованные нежелательные реакции любой степени тяжести ^a (из них имеющие степень тяжести 3 и более), %											Поражения нервной системы	Поражения почек
			Поражения кожи		Нарушения функций ЖКТ		Поражения легких	Эндокринопатии	Поражения печени	Поражения нервной системы					
			Зуд	Сыпь	Диарея	Колит									
Ипилимумаб	ЕОRTC 18071	10	–	34,2 (1,1)	41,2 (9,8)	5,5 (8,2)	–	–	37,8 (7,8)	24,4 (10,9)	4,5 (1,9)	–	–		
	F.S. Hodi с соавт. (2010)	3	24,4 (0)	19,1 (0,8)	2,5 (4,6)	7,6 (5,3)	–	–	7,6 (3,8)	3,8 (0)	–	–	–		
Ниволумаб	CheckMate 066	3	17 (0,5)	15 (0,5)	1 (1)	1 (0,5)	1,5 (0)	7,3 (1)	3,4 (1,5)	–	–	1,9 (0,5)			
	CheckMate 057	3	8 (0)	9 (3,5)	8 (1)	1 (0,3)	4,9 (1,4)	10,5 (0)	10,8 (1,4)	0,3 (0,3) ^b	–	2 (0)			
Пембролизумаб	KEYNOTE-010	2	–	9 (0,3)	7 (1)	1 (1)	5 (2)	15 (0,3)	0,3 (0,3)	–	–	–			
	KEYNOTE-010	10	–	13 (0,3)	6 (0)	1 (0,3)	4 (2)	16,5 (2)	1 (0)	–	–	–			
	KEYNOTE-054	200	17,7 (0)	16,1 (0,2)	19,1 (0,8)	3,7 (2)	4,7 ^c (0,8)	23,4 (1,8)	1,8 (1,4)	–	–	0,4 (0,4)			
Ипилимумаб + ниволумаб	CheckMate 067	3+1	35 (2)	30 (3)	45 (9)	13 (8)	7 (1)	34 (6)	33 (20)	–	–	7 (2)			
	CheckMate 214	1+3	28 (0,5)	22 (1)	27 (4)	–	–	16 (0,4) ^d	–	–	–	–			
	CheckMate 227	1+3	14,1 (0,5)	16,7 (1,6)	16,3 (1,6)	1 (0,5)	3 (2)	12,3 (1) ^d	3,5 (3)	–	–	–			
Атезолизумаб	ОАК	1,2	8 (1)	–	15,4 (0,7)	0,3 (0)	1 (0,7)	–	0,3 (0,3)	–	–	–			
Авелумаб	JAVELIN Solid Tumour	10	–	–	7 (0)	–	1 (1)	7 (0)	1,6 (1,1) ^f	1 (1) ^e	–	–			
	JAVELIN Merkel 200	10	4,5 (0)	13 (0)	10 (0)	–	1 (0)	7 (0)	6,8 (2) ^f	–	–	1 (0)			
Дурвалумаб	ATLANTIC	10	–	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)	0,4 (0)	2 (0,7)	10,1 (0,5)	0,7 (0,7)	–	–	–			

Примечание. «→» данные отсутствуют.

^a Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE)^g; ^b энцефалит; ^c саркоидоз в 1,4%; ^d гипотиреоз; ^e моноплегия; ^f повышение уровня трансаминаз.

Note. – no data available.

^a The severity of adverse events is reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)^g; ^b encephalitis; ^c sarcoidosis in 1.4%; ^d hypothyroidism; ^e monoplegia; ^f increased transaminase levels.

^g Там же.

исследований при пневмоните показали картину организующейся пневмонии, поражения альвеол и гранулематозного воспаления с варибельным соотношением CD4 и CD8 лимфоцитов в инфильтрате [97, 101]. Анализ проведенных исследований позволил выявить, что частота пневмонита на фоне терапии ингибиторами ИКТ была выше у пациентов с НМРЛ и метастатическим почечно-клеточным раком, чем у пациентов с меланомой [100, 101].

Механизмы развития пневмонита до конца не изучены. Экспериментально и клинически было установлено, что блокада CTLA-4 при применении ингибиторов ИКТ приводила к регуляторной дисфункции Т-лимфоцитов и воздействовала на Т-клеточное праймирование в дренирующих лимфатических узлах, а блокада PD-1 вызывала регуляторную дисфункцию Т-лимфоцитов и продукцию патологических аутоантител как у мышей с нокаутированными генами, так и у пациентов [97].

Эндокринопатии развивались у 7–38% пациентов, получавших ингибиторы ИКТ, вследствие инфильтрации иммунными клетками гипофиза, щитовидной железы, надпочечников или поджелудочной железы. Эндокринные иоНР включали гипотиреоз (4–8%) и гипертиреоз (2–3%), тиреоидит (1%), гипофизит (0,2–1%), гипопитуитаризм (0,1–0,2%), также описаны случаи развития сахарного диабета 1 типа (0,1%). Клинические проявления иоНР при этом могут маскироваться неспецифическими симптомами, такими как поведенческие изменения, тошнота, головная боль и усталость [97, 102].

Гипофизит являлся наиболее распространенной эндокринопатией у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4 (2–13% случаев), но редко развивается при монотерапии PD-1/PD-L1 ингибиторами (1%). Обычно проявлялся головной болью, нарушениями зрения и различной степенью гипопитуитаризма. Если гипофизит сопровождался развитием недостаточности надпочечников, которая вовремя не была диагностирована, то возможен летальный исход [5, 103–105].

Гипофизит часто развивался у пациентов с меланомой на фоне приема ипилимумаба. Так, было показано, что, с одной стороны, моноклональные антитела к CTLA-4 могут повреждать экспрессирующие CTLA-4 эндокринные клетки, непосредственно связываясь с ними в гипофизе. С другой стороны, ингибиторы CTLA-4 могут действовать непосредственно на гипофиз-специфичные Т-лимфоциты. Известно, что блокада CTLA-4 усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов на периферии. Поэтому можно предположить, что блок CTLA-4 способствует пролиферации Т-лимфоцитов в гипофизе [105, 106]. Кроме того, была установлена роль антителозависимой

активации комплемента из-за экспрессии CTLA-4 в ткани гипофиза, которая приводит к развитию реакций гиперчувствительности смешанного типа II/IV [106].

Другим видом эндокринопатий являлась дисфункция щитовидной железы, встречающаяся с частотой 6%. Частота таких иоНР возрастала до 22% при использовании ипилимумаба в комбинации с ниволумабом. В отличие от гипофизита, дисфункция щитовидной железы чаще развивалась после терапии ингибиторами PD-1, чем ингибиторами CTLA-4. Кроме того, нарушения функции щитовидной железы — единственная иоНР со стороны эндокринной системы, которая встречалась при терапии ингибиторами PD-L1. Большинство иоНР со стороны щитовидной железы протекали бессимптомно либо имели проявления легкого тиреотоксикоза или первичного гипотиреоза, связанного с деструктивным тиреоидитом. Реже наблюдался тиреотоксикоз, связанный с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы — болезнью Грейвса [107, 108].

ИоНР со стороны печени встречались в равной степени у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4 и ингибиторы PD-1. У пациентов с аутоиммунным гепатитом чаще всего наблюдалось бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз. Однако в научной литературе появляется все больше данных о тяжелых случаях, связанных с дисфункцией печени (гипербилирубинемия и коагулопатия), а также о редких угрожающих жизни иоНР, сопровождающихся острой печеночной недостаточностью [6, 92, 98, 109].

Неврологические иоНР — очень редкие осложнения иммунотерапии ингибиторами CTLA-4 и PD-1/PD-L1 со стороны центральной или периферической нервной системы с широким спектром клинических проявлений. Были отмечены такие иоНР, как синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром Гийена–Барре, миастения Гравис, поперечный миелит и невропатия [110–112].

ИоНР со стороны почек развивались у 2–7% пациентов. При терапии ингибиторами ИКТ были зарегистрированы случаи острого повреждения почек (тубулоинтерстициальный нефрит), который обычно проявлялся такими симптомами, как гематурия, олигурия, гипертония, лихорадка, эозинофилия, кожная сыпь, повышение уровня креатинина, гипонатриемия, интерстициальный отек [113, 114].

Прекращение терапии ингибиторами ИКТ и интенсивная иммуносупрессивная терапия с помощью системных стероидов, как правило, направлены на лечение тяжелых иоНР. При этом иногда требуется добавление других иммунодепрессантов, таких как инфликсимаб или микофенолата мофетил [64, 115].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ профиля безопасности ингибиторов ИКТ продемонстрировал широкий спектр ожидаемых нежелательных реакций, связанных с активацией иммунной системы. Структура иоНР различалась в зависимости от класса ингибиторов ИКТ и типа опухоли. В целом частота иоНР была выше при использовании ингибиторов CTLA-4, чем ингибиторов PD-1/PD-L1, и значительно возрастала на фоне комбинированной терапии препаратами этих групп.

Результаты проведенного анализа показали, что наиболее распространенными иоНР при лечении ингибиторами CTLA-4 (ипилиумаб) являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (колит, диарея), со стороны кожи (сыпь, зуд), эндокринопатии (гипофизит), а также системные нежелательные реакции (усталость).

Для ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) были характерны нарушения со стороны органов дыхания (пневмонит), реже встречались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, колит), кожи (сыпь, зуд) и эндокринопатии (гипотиреоз).

При применении ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) чаще встречались иоНР со стороны органов дыхания (пневмонит), а также системные нежелательные реакции (усталость, инфузионные реакции).

Кроме того, специалистам необходимо учитывать, что предшествующее лечение или сопутствующие заболевания у пациентов при терапии ингибиторами ИКТ могут быть связаны с более высоким риском возникновения некоторых иоНР.

При развитии иоНР может потребоваться прекращение лечения ингибиторами ИКТ

и применение иммунодепрессантов, поэтому ранняя диагностика и своевременная терапия осложнений являются важными критериями успешного проведения противоопухолевой терапии. Дальнейшее изучение спектра проявлений и механизмов развития иоНР позволит оптимизировать противоопухолевую терапию ингибиторами ИКТ.

Вклад авторов. *Е. В. Шубникова* — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание, редактирование текста; *Т. М. Букатина* — работа с источниками литературы, написание отдельных разделов статьи; *Н. Ю. Вельц* — работа с источниками литературы, редактирование отдельных разделов статьи; *Д. А. Каперко* — работа с источниками литературы; *Г. В. Кутехова* — сбор научных публикаций по теме статьи.

Authors' contributions. *Elena V. Shubnikova*—study concept and design, analysis of data, interpretation of results, writing and revising the text; *Tatyana M. Bukatina*—literature review, writing individual parts of the paper; *Nataliya Yu. Velts*—literature review, revising individual paragraphs; *Dmitry A. Kaperko*—literature review; *Galina V. Kutekhova*—search for and compilation of a list of publications covering the topic of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АА-АА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228–33. <https://doi.org/10.1172/JCI178088>
2. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):227–42. <https://doi.org/10.1038/nri3405>
3. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):5–9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):5–9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-9>
4. Thommen DS, Schumacher TN. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(4):547–62. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.012>
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
6. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med.* 2015;372(26):2521–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>
7. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New Engl J Med.* 2015;372(4):320–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>
8. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0105>
9. DeVita VT Jr, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2207–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204479>
10. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(5):309–35. <https://doi.org/10.3322/caac.20132>
11. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
13. Лепик КВ. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. *Клиническая онкогематология.*

- 2018;11(4):303–12. [Lepik KV. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of lymphomas. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical Oncohematology*. 2018;11(4):303–12 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312>
14. Callahan MK, Wolchok JD. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol*. 2013;94(1):41–53. <https://doi.org/10.1189/jlb.1212631>
15. Poprach A, Lakomy R, Büchler T. Immunotherapy of renal cell carcinoma. *Klin Onkol*. 2017;30(S3):55–61. <https://doi.org/10.14735/amko20173S55>
16. Sakamuri D, Glitza IC, Betancourt Cuellar SL, Subbiah V, Fu S, Tsimberidou AM, et al. Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(3):671–6. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0673>
17. Simmons D, Lang E. The most recent oncologic emergency: what emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors. *Cureus*. 2017;9(10):e1774. <https://doi.org/10.7759/cureus.1774>
18. Calvo CR, Amsen D, Kruisbeek AM. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) interferes with extracellular signal-regulated kinase (ERK) and Jun NH2-terminal kinase (JNK) activation, but does not affect phosphorylation of T cell receptor zeta and ZAP70. *J Exp Med*. 1997;186(10):1645–53. <https://doi.org/10.1084/jem.186.10.1645>
19. Carreno BM, Bennett F, Chau TA, Ling V, Luxenberg D, Jussif J, et al. CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression. *J Immunol*. 2000;165(3):1352–6. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.3.1352>
20. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
21. Lee SJ, Jang BC, Lee SW, Yang YI, Suh SI, Park YM, et al. Interferon regulatory factor-1 is prerequisite to the constitutive expression and IFN- γ -induced upregulation of B7-H1 (CD274). *FEBS Lett*. 2006;580(3):755–62. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.12.093>
22. Liu J, Hamrouni A, Wolowicz D, Coiteux V, Kuliczowski K, Hetuin D, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- γ and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood*. 2007;110(1):296–304. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051482>
23. Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, Obu T, Wu J, Tang Q, et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. *Nat Immunol*. 2009;10(11):1185–92. <https://doi.org/10.1038/ni.1790>
24. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201–17. <https://doi.org/10.1084/jem.20112741>
25. Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol*. 2004;173(2):945–54. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
26. Nurieva R, Thomas S, Nguyen T, Martin-Orozco N, Wang Y, Kaja MK, et al. T-cell tolerance or function is determined by combinatorial costimulatory signals. *EMBO J*. 2006;25(11):2623–33. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601146>
27. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793–800. <https://doi.org/10.1038/nm730>
28. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19(7):813–24. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>
29. Саяпина МС. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности. *Злокачественные опухоли*. 2017;(2):94–9. [Sаяпина MS. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*. 2017;(2):94–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-94-99>
30. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734–6. <https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734>
31. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(5):273–90. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.25>
32. Bousset VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767–78. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514296>
33. Южакова ДВ, Ширманова МВ, Сергеева ТФ, Загайнова ЕВ, Лукьянов КА. Иммунотерапия злокачественных новообразований (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016;8(1):173–82. [Yuzhakova DV, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagaynova EV, Lukyanov KA. Immunotherapy of cancer (review). *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2016;8(1):173–82 (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.23>
34. Campoli M, Ferrone S. HLA antigen changes in malignant cells: epigenetic mechanisms and biologic significance. *Oncogene*. 2008;27(45):5869–85. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.273>
35. Болотина ЛВ, Каприн АД. Иммуноонкология: новые возможности лекарственной терапии солидных опухолей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(5):74–80. [Bolotina LV, Kaprin AD. Immuno-oncology: new possibilities of drug therapy for solid tumors. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(5):74–80 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/onkolog20176574-80>
36. Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandalà M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(1):140–65. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.002>
37. Румянцев АГ, Тюляндин СА. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология*. 2016;17(2):74–89. [Rumyantsev AA, Tjulandin SA. Efficacy of immune checkpoints inhibitors in the treatment of solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2016;17(2):74–89 (In Russ.)]
38. Ross K, Jones RJ. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(21):2627–42. <https://doi.org/10.1042/CS20160894>
39. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5300–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0143>
40. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):278–87. <https://doi.org/10.1038/nrc3236>
41. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(2):95–106. <https://doi.org/10.1038/nrc2051>
42. Dillman RO. Cancer immunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2011;26(1):1–64. <https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0902>
43. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther*. 2015;37(4):764–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.018>
44. Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel approaches to treatment of advanced melanoma: a review on targeted therapy and immunotherapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:851387. <https://doi.org/10.1155/2015/851387>
45. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563–80. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>

46. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>
47. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1712–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq013>
48. Харкевич ГЮ, Демидов ЛВ. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(3):62–70. [Kharkevich GY, Demidov LV. Efficacy of nivolumab in advanced melanoma. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumours*. 2017;7(3):62–70 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-3-62-69>
49. Daskivich TJ, Beldegrun A. Re: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *Eur Urol*. 2015;67(4):816–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.052>
50. Voena C, Chiarle R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy. *Discov Med*. 2016;21(114):125–33.
51. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
52. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
53. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609>
54. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1305133>
55. Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *mAbs*. 2017;9(2):167–81. <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1269580>
56. Mann JE. Atezolizumab (Tecentriq®). *Oncology Times*. 2017;39(4):31. <https://doi.org/10.1097/01.cot.0000513325.52233.fl>
57. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k793. <https://doi.org/10.1136/bmj.k793>
58. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4226. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4226>
59. Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. UpToDate Feb 22, 2018. <https://www.uptodate.com/contents/special-considerations-and-toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>
60. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
61. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302369>
62. Харкевич ГЮ, Орлова КВ. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа. *Практическая онкология*. 2016;17(2):110–8. [Kharkevich GYu, Orlova KV. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology*. 2016;17(2):110–8 (In Russ.)]
63. Thallinger C, Füreder T, Preusser M, Heller G, Müllauer L, Höller C, et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(3-4):85–91. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1285-9>
64. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>
65. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, Silvestris E, Argentiero A, Lanotte L, et al. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: pathogenesis and management. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5671–80. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6919>
66. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
67. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
68. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Cedres Perez S, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1261–73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30446-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30446-1)
69. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1270–1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1509660>
70. Seiwert TY, Burtneis B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):956–65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3)
71. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
72. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119(9):1675–82. <https://doi.org/10.1002/cncr.27969>
73. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
74. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):161–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.035>
75. Реутова ЕВ, Лактионов КП, Бредер ВВ, Саранцева КА, Окружнова МА, Перегудова МВ. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(4):68–76. [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, Sarantseva KA, Okruzhnova MA, Peregudova MV. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumours*. 2016;4(4):68–76 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-68-76>
76. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-

- CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol.* 2010;37(5):485–98. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.09.003>
77. Trinidad C, Nelson KC, Glitza Oliva IC, Torres-Cabala CA, Nagarajan P, Tetzlaff MT, et al. Dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy with an interstitial granulomatous pattern. *J Cutan Pathol.* 2018;45(7):504–7. <https://doi.org/10.1111/cup.13150>
78. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):560–75. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06>
79. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299>
80. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
81. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>
82. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
83. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
84. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
85. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, Wong DJL, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):599–610. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30240-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30240-1)
86. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374–85. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3)
87. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
88. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):521–36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30144-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30144-X)
89. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):345–61. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3>
90. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazanave H, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707>
91. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8372–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1533209100>
92. Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun.* 2010;10:11.
93. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv264–iv266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy162>
94. Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, Karachaliou N, Rosell R. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918764628. <https://doi.org/10.1177/1758835918764628>
95. Sznol M, Callahan MK, Yuan J, Wolchok J. Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration. *Commun Oncol.* 2013;10(12):351–8. <https://doi.org/10.12788/j.cmonc.0055>
96. Oble DA, Mino-Kenudson M, Goldsmith J, Hodi FS, Sellem RM, Dranoff G, et al. Alpha-CTLA-4 mAb-associated panenteritis: a histologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8):1130–7. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817150e3>
97. Fessas P, Possamai LA, Clark J, Daniels E, Gudd C, Mullah BH, et al. Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms. *Immunology.* 2020;159(2):167–77. <https://doi.org/10.1111/imm.13141>
98. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. *J Clin Pathol.* 2018;71(8):665–71. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205143>
99. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA, Giles FJ. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res.* 2017;9:207–13. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S136818>
100. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2377–85. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286>
101. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709–17. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005>
102. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1361–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4075>
103. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(12):T331–47. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0358>
104. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19(1):82–92. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>
105. Lin HH, Gutenberg A, Chen TY, Tsai NM, Lee CJ, Cheng YC, et al. *In situ* activation of pituitary-infiltrating T lymphocytes in autoimmune hypophysitis. *Sci Rep.* 2017;7:43492. <https://doi.org/10.1038/srep43492>
106. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014;6(230):230ra45. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008002>
107. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune check-

- point inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016;21(7):804–16. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>
108. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Buchbinder EI, Haq R, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunol Res*. 5(12):1133–40. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0208>
109. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38(6):976–87. <https://doi.org/10.1111/liv.13746>
110. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.001>
111. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):659–68. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000503>
112. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol*. 2011;22(4):991–3. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr028>
113. Vanoverbeke L, Sprangers B. Management of checkpoint inhibitor-associated renal toxicities. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2017;2(4):215–23. <https://doi.org/10.1080/23809000.2017.1369045>
114. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):287–91. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.057>
115. Проценко СА, Антимоник НЮ, Берштейн ЛМ, Новик АВ, Носов ДА, Петенко НН и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3s2):704–34. [Protsenko SA, Antimonik NYu, Bershteyn LM, Novik AV, Nosov DA, Petenko NN, et al. Practical recommendations for the management of immuno-mediated adverse events. *Zlo-kachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(3s2):704–34 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук. *Elena V. Shubnikova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук. *Tatyana M. Bukatina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Yu. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor. **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Каперко Дмитрий Алексеевич. *Dmitry A. Kapenko*. **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Кутехова Галина Викторовна. *Galina V. Kutekhova*. **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Статья поступила 10.01.2020

После доработки 10.02.2020

Принята к печати 17.02.2020

Article was received 10 January 2020

Revised 10 February 2020

Accepted for publication 17 February 2020



Подписку на журнал
«Безопасность и риск фармакотерапии»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической информации» — 57940
- В региональных агентствах подписки
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940

Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 1: актуальность, распространенность, причины)

*О. Д. Остроумова¹, И. В. Голобородова²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127423, Российская Федерация

Резюме. Сердечная недостаточность, несмотря на все достижения современной медицины, остается одним из наиболее распространенных, тяжело текущих и прогностически неблагоприятных состояний, требующих пристального внимания медицинской общественности. Разнообразие клинической картины в совокупности с большим количеством заболеваний, сопутствующих сердечной недостаточности, сочетается с достаточно сложной схемой фармакотерапии, в абсолютном большинстве случаев включающей несколько препаратов. Некоторые классы лекарственных средств способны провоцировать возникновение/прогрессирование сердечной недостаточности у лиц с дисфункцией левого желудочка, а также способствовать ее развитию у пациентов без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Цель работы: анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность развивается на фоне использования блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), бета-блокаторов (пропранолол), антиаритмических (дисопирамид, дронадарон, лидокаин, лоркаинид, мексилетин, морицизин, пропафенон, токаинид, флекаинид, энкаинид), гипогликемических препаратов (росиглитазон, пиоглитазон, саксаглиптин), антрациклинов (доксорубин, эпирубицин) и других противоопухолевых средств (бевацизумаб, инфликсимаб, трастузумаб), нестероидных противовоспалительных средств (диклофенак, ибупрофен, цефекоксид, рофекоксид и др.). Предполагается, что эта патология развивается у небольшого числа пациентов, в основном уже имеющих дисфункцию левого желудочка. Тем не менее воздействие лекарственных средств следует рассматривать как одну из потенциально возможных и предотвратимых причин развития/прогрессирования сердечной недостаточности. Осведомленность медицинских работников о потенциальном неблагоприятном действии на сердечную деятельность отдельных представителей или целых фармакологических групп лекарственных средств, особенно у пациентов с имеющимся нарушением функции левого желудочка, может способствовать своевременной диагностике и профилактике лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность; блокаторы кальциевых каналов; бета-блокаторы; антиаритмические препараты; гипогликемические препараты; антрациклины; противоопухолевые средства; нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования: Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 1: актуальность, распространенность, причины). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):23–35. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35>

***Контактное лицо:** Остроумова Ольга Дмитриевна; ostroumova.olga@mail.ru

Drug-Induced Heart Failure (Part 1: Urgency, Prevalence and Causes)

*O. D. Ostroumova¹, I. V. Goloborodova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127423, Russian Federation

Abstract. Despite all the achievements of modern medicine, heart failure remains one of the most prevalent, severe and prognostically unfavorable conditions that requires close attention of the medical community. The diversity of the clinical picture and the large number of co-morbidities go hand in hand with a rather complicated pharmacotherapy regimen which, in the vast majority of cases, includes several medicines. Some classes of drugs can provoke the onset/progression of heart failure in patients with left ventricular dysfunction, as well as contribute to the development of heart failure in patients without concomitant cardiovascular diseases. The aim of the study was to analyse and systematise data on risk factors for the development of drug-induced heart failure and data on its prevalence when using various groups of medicines. It has been established that drug-induced heart failure typically develops in association with the use of calcium channel blockers (verapamil, diltiazem, nifedipine), beta-blockers (propranolol), antiarrhythmic drugs (disopyramide, dronedarone, lidocaine, lorcaïnide, mexiletine, moricizine, propafenone, tocainide, flecainide, encainide), hypoglycemic drugs (rosiglitazone, pioglitazone, saxagliptin), anthracyclines (doxorubicin, epirubicin) and other anticancer drugs (bevacizumab, infliximab, trastuzumab), and non-steroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib). It is assumed that this pathology develops in a small number of patients, mainly those who already have left ventricular dysfunction. However, the effects of drugs should be considered as one of potential and preventable causes of heart failure development/progression. Raising clinicians' awareness of the

potential adverse effects of individual medicines or entire pharmacological classes of drugs on the cardiac function, especially in patients with left ventricle dysfunction, can facilitate the timely diagnosis and prevention of drug-induced heart failure.

Key words: heart failure; drug-induced heart failure; calcium channel blockers; beta-blockers; antiarrhythmics; hypoglycemic drugs; anthracyclines; anticancer drugs; non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced heart failure (part 1: urgency, prevalence and causes). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):23–35. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35>

*Corresponding author: Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Сердечная недостаточность (СН) — синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов (одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме — отечным синдромом) [1].

СН является одной из наиболее важных и сложных медико-социальных и экономических проблем. Экономические затраты, направленные на лечение хронической СН (ХСН), оцениваются в миллиарды долларов в год и составляют примерно 1–2% бюджета здравоохранения стран Европы и США, что почти в 5 раз превышает затраты, связанные с терапией злокачественных новообразований [2]. К настоящему времени распространенность СН среди взрослого населения развитых стран достигла 1–2% [1–3], в Российской Федерации она неуклонно увеличивалась с 4,9% в 1998 г. до 8,5% в 2014 г. [1]. Наблюдаемая тенденция позволяет предположить дальнейшее увеличение доли экономических затрат на ведение пациентов с СН [1–3].

СН — одна из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов во всем мире, причем именно на стационарное ведение пациентов с СН приходится наибольшая финансовая нагрузка [4, 5]. СН является фактором, влияющим на увеличение продолжительности стационарного лечения (в среднем до 13 суток), а также повышающим вероятность повторной госпитализации [1, 5]. В 2005 г. в США по причине ХСН осуществлялось 5 млн госпитализаций в год, что составляло 14,4% от общего числа госпитализаций [6]. В России в 2011 г. ХСН как основная причина госпитализации была отмечена у 16,8% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [7], при этом экономические затраты на стационарное лечение пациентов с декомпенсированной СН уже к 2008 г. достигли 184,7 млрд рублей [8, 9]. Кроме того, наличие у пациента клинически выраженной ХСН негативно влияет на показатели госпитальной смертности, в России она достигает 12% даже в условиях лечения в специализированном стационаре, в США — 15% [1, 5]. В свою очередь, общий уровень смертности больных с ХСН по данным на 2014 г. составлял 6% — в 10 раз

выше, чем в популяции (отношение шансов (ОШ) 10,1; уровень значимости $p < 0,0001$) [1].

Рост заболеваемости СН во всем мире объясняется совокупностью причин, среди которых отмечают увеличение продолжительности жизни населения [7]. Статистические данные убедительно демонстрируют, что во всем мире с увеличением возраста пациентов заболеваемость СН возрастает, достигая 10% у лиц старше 70 лет [1, 7]. При этом в возрастных группах до 60 лет СН у мужчин встречается чаще, чем у женщин [7]. Кроме того, на темпы роста заболеваемости СН влияет и увеличение распространенности факторов риска, наиболее важными из которых являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также сахарный диабет (СД). В свою очередь, развитие СН способствует существенному усугублению течения ССЗ и СД, увеличивая риски госпитализации и летального исхода, а также значительно снижая качество жизни пациентов вплоть до тяжелой инвалидизации [2].

Этиологическая структура СН многообразна и включает также токсическое поражение миокарда различной этиологии, в том числе обусловленное действием лекарственных средств (ЛС) [1, 5]. Применение ЛС способно непосредственно вызывать либо, что наблюдается чаще, усугублять течение уже имеющейся СН [5]. В таких случаях СН называют лекарственно-индуцированной. Продолжение формирования представлений о причинах и механизмах развития, а также методах коррекции СН, в том числе вызванной применением ЛС, представляется не только целесообразным, но и необходимым.

Цель работы — анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств.

Распространенность лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Выявление лекарственно-индуцированной СН сопряжено с объективной трудностью дифференцирования этого синдрома со многими другими заболеваниями и состояниями, имеющими сходную клиническую картину и способствующими развитию или усугублению течения СН у пациента.

Общая распространенность лекарственно-индуцированной СН неизвестна. В научной литературе представлены лишь отдельные данные, касающиеся распространенности СН, индуцированной некоторыми представителями или группами ЛС [5]. Было показано, что развитию/усугублению СН способствовало применение БКК (кроме дигидропиридиновых БКК 3-го поколения и некоторых дигидропиридиновых БКК 2-го поколения, например фелодипина), гипогликемических препаратов, антиаритмических препаратов, антрациклинов и некоторых других противоопухолевых средств, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в том числе селективных

ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), некоторых бета-блокаторов (ББ), а также в некоторых случаях отдельных ЛС других фармакологических групп (табл. 1).

Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Гипогликемические лекарственные средства

Тиазолидиндионы (глитазоны). Известно, что препараты группы тиазолидиндионов (глитазонов) способствуют задержке жидкости в организме.

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с лекарственно-индуцированной сердечной недостаточностью¹ [3, 5, 10, 11]

Table 1. Drugs associated with drug-induced heart failure¹ [3, 5, 10, 11]

Наименование лекарственного средства	Частота развития и/или ОР, ОтшР, ОШ	Механизм развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности	Уровень доказательности*
Антрациклины			
Доксорубицин	0–16%	Длительный оксидативный стресс под действием вторичных алкогольных метаболитов — дисфункция и гибель кардиомиоцитов. Возможные механизмы: повреждающее действие токсичных метаболитов; нарушение процессов β-адренергической стимуляции миокарда; нарушение внутриклеточного транспорта кальция; снижение тканевого дыхания, стимулируемого аденозиндифосфатом; избыточное высвобождение вазоактивных соединений (гистамин, катехоламины)	А
Эпирубицин	20%		А
Другие противоопухолевые средства			
Трастузумаб	3–7% (монотерапия)	Неизвестен. Возможный механизм: инактивация HER2-рецепторов — дисфункция кардиомиоцитов	А
Инфликсимаб	ОР 2,84 (95% ДИ 1,01–7,97)	Ингибирование связывания TNF-α с его рецептором	А
Бевацизумаб	14% против 10% (контроль) ОР 4,74 (95% ДИ 1,66–11,18)	Ингибирование VEGF	А
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4			
Саксаглиптин	ОтшР 1,27 (95% ДИ 1,07–1,51)	Неизвестен. Возможный механизм: повышение проницаемости почечного эндотелия; влияние на почечную гемодинамику со снижением экскреции натрия, задержкой натрия и жидкости	А
Тиазолидиндионы			
Росиглитазон	ОШ 2,1 (95% ДИ 1,08–4,08) в сравнении с плацебо	Неизвестен	А

¹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Продолжение табл. 1

Наименование лекарственного средства	Частота развития и/или ОР, ОтшР, ОШ	Механизм развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности	Уровень доказательности*
Пиоглитазон	ОтшР 1,8 (95% ДИ 1,4–2,2) 0,1–14,1% ОтшР 2,15–7,03 ОР 2,09 (95% ДИ 1,52–2,88) 11% ОтшР 1,41 (95% ДИ 1,14–1,76)	Неизвестен	А
Антиаритмические средства			
Дизопирамид	16%	Отрицательное инотропное действие на миокард	А
Дронедарон	3,2%		А
Лидокаин	9%		А
Лоркаинид	0,7%		А
Мексилетин	0,9%		А
Морицизин	2,4%		А
Пропафенон	4,7%		А
Токаинид	1,6%		А
Флекаинид	13,5% (III функциональный класс ^{**})		А
Энкаинид	2,6%		А
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил	Нет данных	Отрицательное инотропное действие на миокард	С
Дилтиазем	20,5%		А
Нифедипин	24–26%		А
Бета-блокаторы			
Пропранолол	1–5,4%	Отрицательное инотропное действие на миокард	В
Нестероидные противовоспалительные средства			
Неселективные нестероидные противовоспалительные средства	ОР 1,8–9,9 (95% ДИ 1,4–2,4)	Снижение выработки вазодилатирующих простагландинов с нарушением гомеостаза почек, увеличением выработки ренина, задержкой натрия и воды; снижение эффектов иАПФ, диуретиков	В
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2			
Целекоксиб	0,4–1,9%	Снижение выработки вазодилатирующих простагландинов с нарушением гомеостаза почек, увеличением выработки ренина, задержкой натрия и воды; снижение эффектов иАПФ, диуретиков	А
Рофекоксиб	0–1,9% ОР 1,4 (95% ДИ 1,17–1,80)		А
Кортикостероиды			
Преднизолон	Доза <7,5 мг/день: ОР 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8) Доза >7,5 мг/день: ОР 3,7 (95% ДИ 2,7–5,1)	Действие на дистальные почечные каналы — задержка натрия и воды	В
Трициклические антидепрессанты			
Амитриптилин	Нет данных	Отрицательное инотропное действие; проаритмическое действие	С
Имипрамин	Нет данных		С
Кломипрамин	Нет данных		С
Нортриптилин	Нет данных		С
Протриптилин	Нет данных		С

Наименование лекарственного средства	Частота развития и/или ОР, ОтшР, ОШ	Механизм развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности	Уровень доказательности*
Антибактериальные средства			
Ампициллин	Нет данных	Неизвестен	С
Противогрибковые средства			
Амфотерицин В	Нет данных	Неизвестен	С
Итраконазол	Нет данных	Отрицательное инотропное действие	С
Противовирусные средства			
Амантадин	Нет данных	Избыточная активность серотонина	С
Зидовудин	Нет данных	Окислительный стресс	С
Фоскарнет	Нет данных		С
Периферические вазодилататоры			
Буфломедил	Нет данных	Стимуляция β_1 -адренорецепторов с увеличением выработки ренина и альдостерона	С
Гидралазин	Нет данных		С
Доксазозин	ОР 2,04 (95% ДИ 1,79–2,32)		А
Осмотические диуретики			
Маннитол	Нет данных	Увеличение объема циркулирующей крови	С
Агонисты дофаминовых рецепторов			
Бромкриптин	Нет данных	Избыточная активность серотонина	С
Каберголин	Нет данных		В
Перголид	Нет данных		С
Прамипексол	Нет данных		В
Ропинирол	Нет данных		В
Противоэпилептические средства			
Карбамазепин	Нет данных	Отрицательное инотропное и хронотропное действие; подавление 2 фазы реполяризации; угнетение узлового синусового автоматизма и атриовентрикулярной проводимости	С
Антипсихотические средства			
Клозапин	Нет данных	IgE-опосредованная реакция гиперчувствительности; блокада кальциевых каналов с нарушением реполяризации	С

Примечание. ОР — относительный риск, ОтшР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2, TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

* Определение уровня доказательности: уровень А — доказательства основаны на данных одного и более рандомизированных исследований; уровень В — доказательства основаны на данных нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований типа случай-контроль, метаанализов и/или постмаркетинговых наблюдательных исследований; уровень С — доказательства основаны на данных одного или нескольких опубликованных отчетов об одном или более случаях или серии случаев [5].

** По классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA).

Note: ОР—relative risk, ОтшР—risk ratio, ОШ—odds ratio, ДИ—confidence interval, иАПФ—angiotensin-converting enzyme inhibitors, HER2—human epidermal growth factor receptor 2, TNF- α —tumor necrosis factor alpha, VEGF—vascular endothelial growth factor.

* Definitions for Levels of Evidence: Level A—evidence from one or more randomised controlled clinical trials; Level B—evidence from non-randomised clinical trials, prospective observational studies, cohort studies, retrospective studies, case-control studies, meta-analyses, and/or postmarketing surveillance studies; and Level C—evidence from one or more published case reports or case series [5].

** According to the classification of the New York Heart Association, NYHA.

W.H. Tang с соавт. [12] выявили, что у 111 пациентов, имеющих СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и СД, принимавших препарат из группы глитазонов, частота задержки жидкости составила 17%, из них в 26% случаев потребовалась госпитализация, в том числе в 11% — на фоне клинической картины отека легких. При этом на начальном этапе исследования не наблюдалось различий в функциональном классе (ФК) СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA) у пациентов с развившейся задержкой жидкости и у пациентов без нее.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [13] было выявлено, что у пациентов, получавших росиглитазон, отмечалась более высокая частота СН по сравнению с группой глибурида (отношение рисков (ОтшР) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–4,79; $p = 0,05$). Сообщалось также о более высокой частоте развития периферических отеков, отека легких и более частом использовании петлевых диуретиков у пациентов в группе росиглитазона (14,1%) по сравнению с пациентами группы глибурида (8,5%; $p < 0,001$) и метформина (7,2%; $p < 0,001$).

Известны результаты нескольких клинических исследований и метаанализов, в которых изучалось влияние применения глитазонов на исходы ССЗ (включая СН) у лиц с СД. Так, в двойное слепое рандомизированное исследование DREAM (Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication) [14], в котором изучалось профилактическое влияние на развитие СД препаратов рамиприла и росиглитазона у 5269 пациентов без ССЗ, имеющих повышенное содержание глюкозы натощак в крови и/или нарушение толерантности к глюкозе, было выявлено, что СН развивалась чаще у пациентов, принимавших росиглитазон, чем в группе плацебо (0,5 и 0,1% соответственно; $p = 0,01$).

В многоцентровом проспективном открытом РКИ RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) [15] 4447 пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем были случайным образом распределены в группы для получения дополнительной сахароснижающей терапии росиглитазоном или метформином + препаратом сульфонилмочевины. Анализ результатов исследования показал, что отношение рисков для развития СН в группе росиглитазона составило 2,15 (95% ДИ 1,30–3,57).

Результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) [16], в котором

5238 пациентов с СД 2 типа и признаками макрососудистых заболеваний были рандомизированы в группы пиоглитазона или плацебо, показали, что терапия пиоглитазоном ассоциировалась с повышенной частотой развития СН по сравнению с использованием плацебо (11 и 8% соответственно; $p < 0,0001$).

Данные нескольких метаанализов также подтвердили увеличение частоты возникновения СН (новые случаи) и ухудшение симптомов уже имеющейся СН у пациентов, получавших глитазоны [17–20].

В ретроспективном исследовании D.J. Graham с соавт. [21], в котором изучалось влияние тиазolidионов росиглитазона и пиоглитазона на риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, было показано, что риск развития СН был выше у пациентов, получавших росиглитазон (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,16–1,34).

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus—Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) [22] была проведена оценка эффективности и сердечно-сосудистой безопасности саксаглиптина у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе или множественными факторами риска ССЗ. Установлено, что прием саксаглиптина был ассоциирован со статистически значимым увеличением риска госпитализации по причине СН (ОтшР 1,27; 95% ДИ 1,07–1,51; $p = 0,007$).

Влияние алоглиптина на основные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД 2 типа, перенесших острый коронарный синдром в течение 15–90 дней до рандомизации, было изучено в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care) [23]. В результате исследования была выявлена тенденция к увеличению риска госпитализации по причине СН в группе пациентов, получавших алоглиптин (ОтшР 1,19; 95% ДИ 0,89–1,59; $p = 0,24$), по сравнению с группой плацебо.

В то же время при изучении сердечно-сосудистой безопасности применения ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе в сравнении с плацебо в РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) [24] было обнаружено, что ситаглиптин не увеличивал риск госпитализации по причине СН (ОтшР 1,00; 95% ДИ 0,83–1,20; $p = 0,98$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование некоторых гипогликемических препаратов (пиоглитазон, росиглитазон, саксаглиптин, алоглиптин) ассоциировано с риском

развития/прогрессирования СН, поэтому их назначение требует тщательного мониторинга симптомов СН у лиц, исходно не имеющих данного синдрома. Данные ЛС нежелательно назначать пациентам с СД и СН.

Антрациклины и другие противоопухолевые лекарственные средства

Наиболее часто развитие лекарственно-индуцированной СН было ассоциировано с назначением химиотерапевтических ЛС, активно используемых для лечения онкологических заболеваний, в частности с терапией доксорубицином [3, 5]. Так, D.D. Von Hoff с соавт. [25], изучив истории болезни 4018 пациентов, получавших доксорубицин, выявили, что общая частота СН, ассоциированной с приемом препарата, составляла 2,2%, при этом вероятность доксорубицин-индуцированной СН была связана с общей дозой вводимого ЛС и возрастала по мере увеличения его совокупного количества, а также с увеличением возраста пациентов. В свою очередь, ретроспективный анализ 3 РКИ, выполненный S.M. Swain с соавт. [26], объединивший информацию о лечении 630 пациентов, получавших доксорубицин, показал более высокую общую частоту доксорубицин-индуцированной СН — 5,1%.

Результаты систематического обзора L.C. Kremer с соавт. [27], включившего 30 РКИ, показали, что частота антрациклин-индуцированной СН у детей колебалась от 0 до 16%. Наблюдение в течение 8,5 года за группой из 830 детей, получавших антрациклин в средней кумулятивной дозе 288 мг/м², выявило, что антрациклин-индуцированная СН возникла у 2,5% пациентов [27].

Связь с развитием СН применения другого противоопухолевого препарата — трастузумаба также не подвергается сомнению, однако определение истинной частоты ее развития осложняется использованием трастузумаба в комбинации с другими противоопухолевыми ЛС с кардиотоксическим эффектом (антрациклины, циклофосфамид). В первом крупном клиническом исследовании III фазы D.J. Simon с соавт. [28] изучали кардиотоксическое действие трастузумаба у пациенток с метастатическим раком молочной железы. В первой группе проводилась стандартная химиотерапия в сочетании с трастузумабом (доксорубицин, эпирубицин или циклофосфамид для тех, кто ранее не получал адъювантную антрациклиновую терапию, либо паклитаксел для тех, кто ранее получал адъювантную антрациклиновую терапию), во второй группе — только стандартная химиотерапия. Признаки СН (по классификации NYHA) были выявлены у 27% пациенток, получавших антрациклин или циклофосфамид + трастузумаб, у 13% пациенток, получавших паклитаксел +

трастузумаб, у 8% пациенток, получавших только антрациклин или циклофосфамид, и у 1% пациенток, получавших только паклитаксел.

Трастузумаб рассматривался в качестве адъювантной терапии для пациенток с раком молочной железы еще в 5 крупных клинических исследованиях, результаты которых показали, что в группах пациентов, получавших трастузумаб, частота развития тяжелой СН (III или IV ФК по классификации NYHA) составляла 0–3,9%, а в группах контроля — 0–1,3% [28–33]. Также было отмечено, что снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) >10% наблюдалось у 3–34% пациентов в группах, получавших трастузумаб, в то время как в группах контроля — лишь у 2–17% пациентов [29–34].

Трастузумаб использовался в качестве монотерапии онкологического заболевания в нескольких исследованиях, при этом частота СН, ассоциированной с приемом препарата, составляла 3–7% [5, 35]. Ретроспективное исследование V. Guarneri с соавт. [36] показало, что у 10,9% из 173 женщин с метастатическим раком молочной железы, получавших трастузумаб не менее 1 года, развилась клинически выраженная СН (III ФК по классификации NYHA либо фракция выброса ЛЖ от 20 до 40%).

Кардиотоксические эффекты бевацизумаба у пациенток с метастатическим раком молочной железы изучали T.K. Choueiri с соавт. [37]. Исследователи сообщили, что пациентки, получавшие бевацизумаб, имели гораздо более высокий риск развития СН по сравнению с теми, кому препарат не был назначен (относительный риск (ОР) 4,74; 95% ДИ 1,84–12,19; $p = 0,001$). Существенного различия в относительном риске СН при использовании бевацизумаба в дозах 2,5 и 5 мг/кг обнаружено не было ($p = 0,81$).

Исследование E.S. Chung с соавт. [38] было посвящено оценке влияния применения инфликсимаба на клинические исходы у пациентов с ХСН от умеренной до тяжелой степени. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или инфликсимаба в дозе 5 или 10 мг/кг (максимум до 1 г). Препараты вводили тремя курсами — сразу после рандомизации (0 неделя), через 2 и 6 недель после рандомизации, период наблюдения составил 28 недель. Результаты исследования показали, что пациенты, получавшие инфликсимаб в дозе 10 мг/кг, имели более высокую вероятность ухудшения признаков СН через 14 и 28 недель по сравнению с пациентами двух других групп (плацебо и инфликсимаб в дозе 5 мг/кг). Пациенты, получавшие инфликсимаб в дозе 10 мг/кг, также имели более высокую вероятность летального исхода или госпитализации по причине СН по сравнению с пациентами в группе плацебо (ОтшР 2,84;

95% ДИ 1,01–7,97; $p = 0,043$) и более высокую вероятность госпитализации по причине СН или по любой причине по сравнению с группой лиц, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг.

Таким образом, антрациклины, как и другие противоопухолевые ЛС (трастузумаб, бевацизумаб, инфликсимаб), обладая известной эффективностью в отношении онкологических заболеваний, обладают также подтвержденным кардиотоксическим действием, что требует тщательного мониторинга функции миокарда и, при необходимости, корректировки доз при назначении этих препаратов.

Антиаритмические лекарственные средства

Частота развития лекарственно-индуцированной СН, ассоциированной с применением некоторых антиаритмических ЛС, включая энкаинид, этмозин, лоркаинид, мексилетин, пропафенон и токаирид, была определена в группе из 407 пациентов в ходе ретроспективного исследования S. Ravid с соавт. [39]. Она составила 1,8% для всех ЛС, при этом у лиц с СН в анамнезе она возрастала до 3,8%. Также было отмечено, что лоркаинид был ассоциирован с самой низкой частотой развития СН (0,7%), а пропафенон — с самой высокой (4,7%).

В РКИ, проведенном H.L. Greene с соавт. [40], изучались эффекты энкаинида, флекаинида, морацизина, имипрамина по сравнению с плацебо у 502 пациентов с фракцией выброса ЛЖ более 20% после перенесенного ИМ (за 6–60 дней до исследования). В результате исследования было выявлено, что 61 из 502 пациентов (12%) потребовалась госпитализация по поводу СН в течение 1 года наблюдения. Существенной разницы в частоте возникновения СН, требующей госпитализации и/или изменения терапии, между пациентами группы активной антиаритмической терапии (105 из 403 пациентов, 26%) и группой плацебо (18 из 99 пациентов, 18%) выявлено не было.

По оценкам M. Pfisterer с соавт. [41], частота СН, вызванной ЛС, наиболее часто была ассоциирована с антиаритмическими препаратами первых поколений (исключая ибутилид и дофетилид) и составила около 5%, при этом приблизительно в 10% случаев анамнез пациента был отягощен ССЗ.

По данным, представленным в руководстве по фармакотерапии пациентов с СН Фонда Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology Foundation, ACCF) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), течение заболевания может усугубить применение дигоксина, обладающего достаточно выраженным отрицательным инотропным эффектом, а также флекаинида. Амiodарон, ибутилид и дофетилид, по-видимому, оказывают минимальное

отрицательное инотропное действие, а амiodарон и дофетилид не оказывают влияния на выживаемость у пациентов при СН. Поэтому амiodарон и дофетилид рекомендуются для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с СНнФВ [42].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании L. Kober с соавт. [43] изучались эффективность и безопасность дронедакона у 627 пациентов с СН II–IV ФК по классификации NYHA, распределенных в группы получавших дронедакон (310 пациентов) и плацебо (317 пациентов). В результате было выявлено, что применение дронедакона ассоциировано с повышенной смертностью, в том числе смертностью в связи с ухудшением течения СН у пациентов, госпитализированных с тяжелой формой СН (>II ФК по классификации NYHA). В течение среднего периода наблюдения (2 месяца) смертность пациентов в группе дронедакона составила 8,1%, а в группе плацебо — 3,8%, (ОтшР 2,13; 95% ДИ 1,07–4,25; $p = 0,03$). При этом случаи смерти, связанные с ухудшением симптомов СН, в группе дронедакона составили 3,2%, а в группе плацебо — 0,6%. Изучением влияния дронедакона на сердечно-сосудистые исходы занимались также S.H. Hohnloser с соавт. [44], при этом в многоцентровое рандомизированное исследование, в отличие от предыдущего случая, намеренно не были включены пациенты с тяжелой СН (IV ФК по классификации NYHA). Было обнаружено, что у пациентов в группах дронедакона и плацебо не отмечалось различий в показателях смертности от всех причин, а показатели смертности и госпитализации от сердечно-сосудистых причин, а также госпитализации по причине СН в группе дронедакона были ниже: ОтшР 0,71 (95% ДИ 0,51–0,98; $p = 0,03$), 0,74 (95% ДИ 0,67–0,82; $p < 0,001$) и 0,86 (95% ДИ 0,67–1,10; $p = 0,22$) соответственно.

Таким образом, антиаритмические препараты, обладая эффектом снижения сократительной способности миокарда, могут приводить к усугублению СН, что требует осторожного использования этих ЛС у пациентов с дисфункцией ЛЖ. Следует избегать использования дронедакона в терапии пациентов с ХСН IV или III ФК по классификации NYHA с недавней декомпенсацией, потребовавшей госпитализации или направления в специализированный стационар [45].

Блокаторы кальциевых каналов

Повторный анализ результатов многоцентрового исследования MDPIT (Multicentre Diltiazem Postinfarction Trial) [46, 47], в котором ранее было показано отсутствие эффекта дилтиазема на развитие новых случаев СН или усугубление уже имеющейся застойной СН у пациентов после

перенесенного ИМ в течение 12–52 месяцев наблюдения, выполненный R.E. Goldstein с соавт. [48], выявил, что развитие новых случаев или ухудшение течения СН наблюдалось у 25,5 и 12% пациентов из 623, получавших дилтиазем или плацебо соответственно ($p = 0,004$). Причем как в группе дилтиазема, так и в группе плацебо случаи развития/ухудшения СН выявлялись у пациентов, предрасположенных к дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов с фракцией выброса ЛЖ $>40\%$ при исходном контроле различий в частоте возникновения новых случаев или усугубления течения имеющейся СН выявлено не было. Полученные результаты указывают на реальную опасность применения дилтиазема у пациентов с дисфункцией ЛЖ, развивающейся после перенесенного ИМ.

В проспективном рандомизированном двойном слепом поперечном исследовании U. Elkaayem с соавт. [49], в котором изучались эффективность и безопасность использования БКК, 28 пациентам, имеющим СНнФВ II или III ФК по классификации NYHA, был назначен 8-недельный курс лечения изосорбидом динитратом либо изосорбидом динитратом в сочетании с нифедипином, либо только нифедипином. В результате исследования было выявлено, что количество случаев госпитализации из-за ухудшения СН незначительно различалось в группах изосорбида динитрата + нифедипина (26%) и нифедипина (24%). В группе изосорбида динитрата случаев госпитализации из-за ухудшения СН не было (0%).

В другом проспективном рандомизированном исследовании PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2) [50] оценивалась выживаемость пациентов с ХСН на фоне приема амлодипина. 1654 пациента с ХСН и низкой фракцией сердечного выброса были рандомизированы в группы амлодипина или плацебо. Отношение риска смерти от всех причин составило 1,09 (95% ДИ 0,92–1,29; $p = 0,33$; 278 случаев летального исхода в группе амлодипина и 262 — в группе плацебо). Различия между группами в отношении риска сердечно-сосудистой смерти (ОтшР 1,14; 95% ДИ 0,95–1,37; $p = 0,17$) и госпитализации по причине СН (госпитализация по причине СН потребовалась 324 пациентам, получавшим амлодипин, и 316 — плацебо; $p = 0,56$) также были статистически незначимыми, что указывало на отсутствие неблагоприятного воздействия амлодипина на выживаемость и госпитализацию по причине СН. Однако в группе амлодипина чаще, чем в группе плацебо возникали такие осложнения, как периферические отеки ($p < 0,001$) и отек легких ($p < 0,001$).

Таким образом, отрицательное инотропное действие, свойственное препаратам группы БКК, сочетается с риском развития/усугубления СН.

Препараты, в значительной степени снижающие сократительную способность миокарда (верапамил, дилтиазем, нифедипин), нежелательно назначать пациентам с дисфункцией ЛЖ. Дигидропиридиновые БКК второго поколения являются более безопасной альтернативой для пациентов с СН.

Бета-блокаторы

В течение некоторого времени существовало представление о том, что ББ могут вызывать развитие СН у предрасположенных к ней лиц. Так, еще в 1974 г. D.J. Greenblatt и J. Koch-Weger [51] сообщили о том, что 1% из 319 пациентов, получавших пропранолол, требовалась госпитализация по причине СН. Те же авторы, изучив результаты обследований 297 амбулаторных пациентов, принимавших пропранолол, показали, что у 5,4% из них была выявлена СНнФВ [5, 51].

Однако в более поздний период было подтверждено отсутствие влияния конкретных ББ (биспролол, метопролола сукцинат, небиволол, карведилол) на сердечно-сосудистые исходы у лиц с СН, и в настоящее время препараты этой группы входят в схему стандартной терапии СН, основанную на оценке отношения польза/риск по результатам многих РКИ [1].

Данные систематических обзоров и результаты клинических исследований показали, что использование ББ неизменно снижало частоту смертельных исходов у пациентов с СН и низкой фракцией выброса ЛЖ [42, 52–55]. Так, в исследовании R.T. Tsuyuki с соавт. [53] было показано, что использование ББ у лиц с СНнФВ сопровождалось снижением смертности на 34% и госпитализации по причине СН на 40–50% по сравнению с плацебо. В систематическом обзоре A. Avezum с соавт. [55], включившем результаты 13 РКИ, применение ББ сочеталось с развитием СНнФВ у 16,7% пациентов, тогда как при использовании плацебо — у 25,1% пациентов. В обзоре, объединившем результаты 9 РКИ, D.T. Ko с соавт. [56], изучив эффекты ББ в сравнении с плацебо у пациентов с СН, показали, что терапия ББ была ассоциирована со снижением частоты госпитализаций по причине СН (40 на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ 22–58), а также частоты ухудшения симптомов СН (52 на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ 10–94).

В то же время известны результаты нескольких исследований, свидетельствующие о случаях прогрессирования симптомов ССЗ, включая развитие отека легкого, у лиц с СН, получавших ББ (тимолол) в офтальмологической практике [57, 58]. Так, W.P. Munroe с соавт. [58] сообщили, что у 2 пациентов с СН при местном применении тимолола было отмечено обострение симптомов СН. Прекращение применения или уменьшение дозы

офтальмологического ББ сопровождалось быстрым регрессом симптоматики СН.

Таким образом, снижение сократительной способности миокарда, характерное для ББ, может способствовать усугублению симптомов СН в первые несколько недель терапии. Поэтому назначение ББ должно сопровождаться тщательным мониторингом функции миокарда и симптомов СН, особенно в этот период.

Нестероидные противовоспалительные средства

Использование НПВС может способствовать развитию/усугублению СН, что подтверждено в ряде клинических исследований [59–61]. E.R. Heerdink с соавт. [59] обнаружили у более чем 10000 пациентов старше 55 лет, которым были назначены диуретики и НПВС, более высокий (скорректированный по возрасту, полу, истории госпитализаций и используемым ЛС) относительный риск госпитализации по поводу СН (1,8; 95% ДИ 1,4–2,4) по сравнению с теми пациентами, которые получали только диуретики. G.S. Bleumink с соавт. [60] проанализировали результаты 5 РКИ (включая исследование, упомянутое выше) и выявили приблизительно двукратное увеличение ОР/ОШ развития СН у пациентов, принимающих НПВС (в диапазоне от 1,8 (95% ДИ 1,4–2,4) до 2,2 (95% ДИ 1–3,4)). S.Z. Zhao с соавт. [61] проанализировали информацию базы данных LifeLink Integrated Claims Solutions employer database за период с января 1999 г. по сентябрь 2000 г. Было обнаружено, что на 20838 пациентов со стабильным течением АГ, не имеющих в анамнезе ИБС и СН и получивших рецепт на неселективные НПВС, приходилось 102 первичных амбулаторных посещения по причине СН (скорректированная частота на 1000 пациенто-дней составила 0,124; 95% ДИ 0,091–1,41; $p = 0,28$).

Ранее предполагалось, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают побочного действия на почки и гемодинамику. Однако результаты нескольких РКИ это опровергли. Так, в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 1092 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с АГ и остеоартритом A. Whelton с соавт. [62] выявили, что у 0,4% пациентов в группе получавших целекоксиб и у 0,6% в группе рофекоксиба развилась СН либо ухудшилось течение имеющейся ранее СН. В упомянутом выше обзоре S.Z. Zhao с соавт. [61] было выявлено, что пациенты, получавшие рофекоксиб, имели более высокий риск необходимости амбулаторного посещения или госпитализации по причине СН (ОР 1,26; 95% ДИ 1,06–1,48; $p = 0,007$ и ОР 1,52; 95% ДИ 1,15–2,02; $p = 0,003$ соответственно) в сравнении с пациентами, получавшими целекоксиб. При этом значительных различий в величине риска необходимости амбулаторных

посещений и госпитализации у пациентов, получавших неселективные НПВС, в сравнении с пациентами, получавшими целекоксиб, выявлено не было (ОР 1,13; 95% ДИ 0,91–1,41; $p > 0,05$ и ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,73; $p > 0,05$ для амбулаторных и стационарных случаев соответственно).

В ретроспективном популяционном когортном исследовании [63] у пациентов пожилого возраста (≥ 66 лет), принимавших рофекоксиб либо неселективные НПВС, был выявлен повышенный риск госпитализации по причине застойной СН (ОР 1,8; 95% ДИ 1,4–2,4 и ОР 1,4; 95% ДИ 1–1,9 соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими целекоксиб. А в исследовании G.H. Gislason с соавт. [64] было обнаружено, что у пациентов, перенесших ранее госпитализацию по причине СН и получавших такие препараты из группы НПВС, как диклофенак, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, напроксен, отмечался высокий риск повторных госпитализаций по причине СН: 39984 (37,5%) из 107092 пациентов были госпитализированы вновь. Самый высокий риск был выявлен при применении рофекоксиба. Кроме того, для этого препарата было отмечено дозозависимое увеличение риска: в суточной дозе ≤ 25 мг ОтшР составило 1,33 ($p < 0,001$), а в суточной дозе ≥ 25 мг — 1,86 ($p < 0,001$).

Таким образом, препараты из группы НПВС, как неселективные, так и селективные, индуцировали нейрогуморальные нарушения, что способствовало прогрессированию симптомов СН. Поэтому пациентам с СН следует назначать НПВС с осторожностью и при условии постоянного мониторинга симптомов СН. По возможности следует избегать применения как селективных, так и неселективных НПВС при терапии заболеваний у пациентов с СН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, СН остается серьезной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Одним из приоритетных направлений для ее решения является дальнейшее изучение возможных патогенетических механизмов развития СН, в том числе лекарственно-индуцированной.

Проведенный анализ научной литературы показал, что некоторые ЛС способны провоцировать возникновение/прогрессирование СН. При этом наиболее часто лекарственно-индуцированная СН была ассоциирована с использованием гипогликемических и антиаритмических ЛС, препаратов из групп БКК, ББ, неселективных НПВС и ингибиторов ЦОГ-2, а также антрациклинов и других противоопухолевых ЛС. Среди возможных механизмов, с помощью которых ЛС способны вызывать/усугублять СН, выделяют прямой

кардиотоксический эффект, свойственный антрациклинам и другим противоопухолевым ЛС, а также снижение сократительной функции миокарда (БКК, ББ, антиаритмические препараты) и провоцирование нейрогуморальных нарушений (неселективные НПВС, ингибиторы ЦОГ-2). Механизм влияния на развитие/прогрессирование СН со стороны гипогликемических препаратов к настоящему времени остается неизвестным.

Информированность медицинских работников о группах ЛС и отдельных их представителях, которые могут потенциально увеличивать риск развития/усугубления СН, а также об особенностях развития СН под действием конкретных ЛС, может оказать помощь в оптимизации схем медикаментозной терапии для улучшения качества жизни пациентов и увеличения ее продолжительности. В свою очередь, это способно оказать благоприятное влияние на экономические показатели лечения СН.

Более подробно патофизиологические механизмы развития лекарственно-индуцированной СН, а также факторы риска, ассоциированные с ее развитием, вопросы клиники,

дифференциальной диагностики, лечения и профилактики будут рассмотрены во второй части статьи.

Вклад авторов. *О. Д. Остроумова* — идея, планирование, разработка дизайна, сбор и систематизация материала, анализ и интерпретация результатов, написание, редактирование текста; *И. В. Голобородова* — разработка дизайна, сбор и систематизация материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

Authors' contributions. *Olga D. Ostroumova*—idea, planning, design development, collection and systematisation of material, analysis and interpretation of results, writing and revising the text; *Irina V. Goloborodova*—design development, collection and systematisation of material, analysis and interpretation of results, writing the text.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграббекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrabbekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(6S):8–158 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. Гарганеева АА, Бауэр ВА, Борель КН. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):8–12. [Garganeeva AA, Bauer VA, Borel KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. Epidemiology (literature review). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):8–12 (In Russ.)]
3. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(6):e32–69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000426>
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
5. Al Hamarneh YN, Tsuyuki RT. Heart failure. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 501–21.
6. DeFrances CJ, Cullen KA, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat*. 2007;13(165).
7. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Фомин ИВ, Бадин ЮВ, Поляков ДС и др. Современный образ пациента с ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2011;12(5):255–9. [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Fomin IV, Badin YuV, Polyakov DS, et al. Modern character of CHF patients in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(5):255–9 (In Russ.)]
8. Ситникова МЮ, Лясникова ЕА, Трушкина МА. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2012;13(6):372–6. [Sitnikova MYu, Liasnikova EA, Trukshina MA. Chronic heart failure: epidemiology and planning aspects. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):372–6 (In Russ.)]
9. Напалков ДА, Сулимов ВА, Сеидов НМ. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. *Лечащий врач*. 2008;8(4):58–60. [Napalkov DA, Sulimov VA, Seidov NM. Chronic heart failure: shifting the focus to the initial stage of the disease. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2008;8(4):58–60 (In Russ.)]
10. Parkes JD, Marsden CD, Price P. Amantadine-induced heart-failure. *Lancet*. 1977;309(8017):904. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91226-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91226-0)
11. Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(19):1791–804. <https://doi.org/10.2146/ajhp100637>
12. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1394–8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00159-1)
13. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
14. The DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired

- glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096–105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8)
15. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357(1):28–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073394>
 16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–89. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67528-9)
 17. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115–28. <https://doi.org/10.2165/11587580-000000000-00000>
 18. Filion KB, Joseph L, Boivin JF, Suissa S, Brophy JM. Thiazolidinediones and the risk of incident congestive heart failure among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(8):785–96. <https://doi.org/10.1002/pds.2165>
 19. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2011;342:d1309. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1309>
 20. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;370(9593):1129–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1)
 21. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, Kelman JA. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304(4):411–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.920>
 22. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.010389>
 23. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
 24. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
 25. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. 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>
 26. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–79. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
 27. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA, et al. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13(4):503–12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf118>
 28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
 29. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459–67. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831060-00002>
 30. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>
 31. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3859–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1611>
 32. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7811–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4091>
 33. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
 34. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053028>
 35. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1215>
 36. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4107–15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9551>
 37. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):632–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.9129>
 38. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–40. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2>
 39. Ravid S, Podrid PJ, Lampert S, Lown B. Congestive heart failure induced by six of the newer antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(5):1326–30. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90436-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90436-1)
 40. Greene HL, Richardson DW, Hallstrom AP, McBride R, Capone RJ, Barker AH, et al. Congestive heart failure after acute myocardial infarction in patients receiving antiarrhythmic agents for ventricular premature complexes (Cardiac Arrhythmia Pilot Study). *Am J Cardiol*. 1989;63(7):393–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90306-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90306-8)
 41. Pfisterer M. Negative inotropic effects of antiarrhythmic drugs: a clinical point of view. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(Suppl 6):S44–7.
 42. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476–88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.011>
 43. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456>
 44. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668–78. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803778>

45. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
46. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319(7):385–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM198808183190701>
47. Moss AJ, Oakes D, Benhorin J, Carleen E. The interaction between diltiazem and left ventricular function after myocardial infarction. Multicenter Diltiazem Post-Infarction Research Group. *Circulation*. 1989;80(Suppl 6):IV102–6.
48. Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83(1):52–60. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.1.52>
49. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990;82(6):1954–61. <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.6.1954>
50. Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2). *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):308–14. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.04.004>
51. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Adverse reactions to β -adrenergic receptor blocking drugs: a report from the Boston collaborative drug surveillance program. *Drugs*. 1974;7(1-2):118–29. <https://doi.org/10.2165/00003495-197407010-00008>
52. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guideline update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):168–81. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.10.007>
53. Tsuyuki RT, McAlister FA, Teo KK. β -blockers for congestive heart failure: what is the current consensus? *Drugs Aging*. 2000;16(1):1–7. <https://doi.org/10.2165/00002512-200016010-00001>
54. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure: a metaanalysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998;98(12):1184–91. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.12.1184>
55. Avezum A, Tsuyuki RT, Pogue J, Yusuf S. Beta-blocker therapy for congestive heart failure: a systemic overview and critical appraisal of the published trials. *Can J Cardiol*. 1998;14(8):1045–53.
56. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A, Krumholz HM. Adverse effects of β -blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1389–94. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1389>
57. Everitt DE, Avorn J. Systemic effects of medications used to treat glaucoma. *Ann Intern Med*. 1990;112(2):120–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-2-120>
58. Munroe WP, Rindone JP, Kershner RM. Systemic side effects associated with the ophthalmic administration of timolol. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985;19(2):85–9. <https://doi.org/10.1177/106002808501900201>
59. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1108–12. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.10.1108>
60. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*. 2003;63(6):525–34. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363060-00001>
61. Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC. Cost of heart failure among hypertensive users of nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors. *Am J Manag Care*. 2002;8(15 Suppl):S414–27.
62. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG, SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥ 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002;90(9):959–63. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02661-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02661-9)
63. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004;363(9423):1751–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16299-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16299-5)
64. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):141–9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.525>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Голобородова Ирина Васильевна, канд. мед. наук. *Irina V. Goloborodova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Статья поступила 21.01.2020
После доработки 06.02.2020
Принята к печати 17.02.2020

Article was received 21 January 2020
Revised 6 February 2020
Accepted for publication 17 February 2020

Менеджмент риска доклинических исследований в составе интегрированной системы менеджмента организации

*М. А. Зайцева, М. Б. Иванов, А. Б. Верведа, Л. В. Лянгинен

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
ул. Бехтерева, д. 1, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

Резюме. Внедрение комплексного риск-ориентированного подхода на всех этапах разработки лекарственных средств, в том числе на этапе доклинических исследований, является необходимым для обеспечения безопасности, качества и эффективности препаратов. Цель работы: обоснование целесообразности внедрения менеджмента риска в интегрированную систему менеджмента организации при проведении доклинических исследований. Оптимальным способом внедрения системы управления рисками при проведении доклинических исследований является универсальный процессный подход, основанный на использовании международного стандарта ISO 31000:2009 Risk management — Principles and guidelines. Представленный в данном стандарте подход к менеджменту риска применительно к центру, проводящему доклинические исследования, включает трехуровневую систему управления рисками на уровнях подсистем операционных процессов, подразделений испытательного центра и отдельного доклинического исследования. Общими компонентами подсистем могут считаться концепции, организационная структура, система информационного обмена, структура документации и др. Процесс риск-менеджмента для подсистем включает идентификацию, анализ, оценивание риска и воздействие на риск. Воздействие на риск представляет собой итеративный процесс, включающий выбор вариантов воздействия, планирование воздействия и проведение мероприятий по воздействию на риск от контрольных процедур до применения коррекционных и превентивных действий. Интеграция системы менеджмента риска в области доклинических исследований в единую систему менеджмента организации, включающую систему управления охраной труда и систему менеджмента качества, позволит расширить возможности отдельных систем для достижения высокого уровня качества исследований и сохранения профессионального здоровья персонала, принятия обоснованных управленческих решений внутри организации, повышения уровня подготовки к внешним аудитам и формирования конкурентных преимуществ организации.

Ключевые слова: доклинические исследования; надлежащая лабораторная практика; менеджмент риска; система менеджмента качества; система управления безопасностью труда; нормативная документация

Для цитирования: Зайцева МА, Иванов МБ, Верведа АБ, Лянгинен ЛВ. Менеджмент риска доклинических исследований в составе интегрированной системы менеджмента организации. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):36–42. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-36-42>

***Контактное лицо:** Зайцева Мария Анатольевна; zaytseva.m.a@toxicology.ru

Risk Management in Preclinical Trials as Part of an Overall Integrated Quality Management System

*M. A. Zaytseva, M. B. Ivanov, A. B. Verveda, L. V. Lianginen

Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency,
1 Bekhtereva St., St Petersburg 192019, Russian Federation

Abstract. The implementation of a complex risk-oriented approach at all stages of drug development, including the preclinical research stage, is essential for ensuring drug safety, quality and efficacy. The aim of the study was to justify the benefits of introducing risk management into the integrated quality management system at the preclinical trial stage. The optimal approach to implementing risk management system at the preclinical stage is an overall process approach based on the international standard ISO 31000:2009 Risk management—Principles and guidelines. This approach as applied to a preclinical research centre includes a three-tier risk management system at the level of operational process subsystems, the level of the testing centre's departments, and the level of an individual preclinical study. The common components of the subsystems may include concepts, organisational structure, information exchange system, documentation structure, etc. The process of risk management as applied to the subsystems includes risk identification, analysis, assessment, and response to the risk. The response to the risk is an iterative process that includes selection of response options, response planning, and implementation of response activities from control procedures to corrective and preventive actions. The integration of the preclinical risk management system into the organisation's overall management system, which includes the occupational health and safety management system and the quality management system, will enhance the capabilities of the individual systems to achieve a high quality level of research, preserve the staff's professional health, make informed management decisions within the organisation, increase preparedness for external audits, and gain competitive advantages.

Key words: preclinical trials; good laboratory practice; risk management; quality management system; safety management system; regulatory documentation

For citation: Zaytseva MA, Ivanov MB, Verveda AB, Lianginen LV. Risk management in preclinical trials as part of an overall integrated quality management system. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):36–42. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-36-42>

***Corresponding author:** Maria A. Zaytseva; zaytseva.m.a@toxicology.ru

Внедрение различных систем менеджмента, с одной стороны, дает возможность организации добиваться признания по отдельным аспектам своей деятельности, с другой стороны, может вызывать несогласованность в ее управлении при автономном функционировании каждой системы [1].

Интегрированная система менеджмента организации представляет собой «объединение двух и более систем менеджмента, таких как, например, система менеджмента качества, система экологического менеджмента, система управления охраной труда, которые функционируют как единое целое» в рамках определенной сферы деятельности [2].

По мнению В.С. Солода с соавт., «ни одна из существующих на предприятиях систем менеджмента не работает в таком насыщенном правовом поле, как система охраны труда» [3].

В сравнении с фармацевтической отраслью, активно использующей системы управления, включая систему менеджмента качества (СМК), которые отличаются высокой степенью нормативного регулирования, деятельность в области доклинических исследований (ДКИ) менее регламентирована. На наш взгляд, это существенно повышает риски невыполнения основной задачи — получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства для медицинского применения — и актуализирует проблему внедрения менеджмента риска (МР) в представленную сферу деятельности.

Оценка особенностей международных и отечественных нормативных документов в сфере МР показала, что он может существовать как отдельный элемент управления организацией¹. Однако, поскольку существующие системы менеджмента в значительной степени направлены на реализацию организацией своих целей, необходим системный подход к повышению эффективности управления, включающий интеграцию МР в существующие системы управления.

Цель работы — обоснование целесообразности внедрения менеджмента риска в интегрированную систему менеджмента организации при проведении доклинических исследований.

Основные подходы к управлению рисками

Одной из первых и наиболее широко используемых систем управления, включающих

в качестве элемента МР, является опубликованная в 1992 г. методика «Внутренний контроль. Интегрированная модель»², которая была разработана в США Комитетом спонсорских организаций Комиссии Тредвея (Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission, COSO). В 2004 г. вопросы МР были более полно отражены в документе COSO «Управление рисками организаций. Интегрированная модель» (COSO ERM)³.

Федерация европейских ассоциаций риск-менеджеров (Federation of European Risk Management Association, FERMA) разработала и опубликовала «Стандарты управления рисками» в 2002 г.⁴

В целом стандарты МР можно разделить на несколько основных категорий [4]:

- международные стандарты (ISO 31000:2018 Risk management — Guidelines);
- стандарты, разработанные профессиональными сообществами (COSO ERM: 2004, FERMA: 2002);
- стандарты, разработанные и изданные национальными органами стандартизации, — Австралия, Новая Зеландия (AS/NZS 4360:2004), Канада (CSAQ 850:1997), Япония (JIS Q 2001:2001), Великобритания (BS 31100:2008).

Российские нормативные документы в области МР, как правило, основываются на стандартах ISO. В настоящее время в нормативно-методических документах Российской Федерации представлено несколько подходов к организации управления рисками.

Первый подход, который можно назвать «управление рисками для качества в надлежащей производственной практике (GMP)», представляет собой элемент системы обеспечения качества в рамках правил GMP и отражен в ГОСТ Р 52249-2009⁵. Документ определяет, что «на предприятии-производителе лекарственных средств на основе настоящего стандарта (правил GMP) должна быть создана система обеспечения качества, включающая в себя организацию работы по GMP, контроль качества и систему анализа рисков».

Представленный подход получил развитие на межгосударственном уровне в принятом в 2016 г. Решении Совета Евразийской экономической комиссии⁶. Соответствие лекарственных средств своему назначению предложено обеспечить за счет фармацевтической системы качества, состоящей

¹ ISO 31000:2018. Risk management — Guidelines.

ГОСТ Р ИСО 31000—2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство.

ГОСТ Р 51897-2011/Руководство ИСО 73:2009. Менеджмент риска. Термины и определения.

² Internal Control — Integrated Framework. Executive Summary. COSO; 2013.
<https://www.coso.org/Documents/990025P-Executive-Summary-final-may20.pdf>

³ Enterprise Risk Management — Integrating with Strategy and Performance. Executive Summary. COSO; 2017.

<https://www.coso.org/Documents/2017-COSO-ERM-Integrating-with-Strategy-and-Performance-Executive-Summary.pdf>

⁴ Стандарты управления рисками. FERMA; 2002.

<https://www.ferma.eu/app/uploads/2011/11/a-risk-management-standard-russian-version.pdf>

⁵ ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля лекарственных средств.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

из надлежащей производственной практики и управления рисками для качества. Управление рисками для качества основывается не только на анализе рисков, но является «систематическим процессом оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества» на протяжении жизненного цикла продукции.

Принципы управления рисками для качества в фармацевтической промышленности активно внедряются в область клинических исследований как элементы жизненного цикла лекарственных средств. Так, международным стандартом надлежащей клинической практики GCP E6 (R2)⁷ вводятся требования по оценке рисков, повторяющие руководство ICH Q9⁸.

Второй подход, более универсальный, который условно можно охарактеризовать как «риск-ориентированное мышление», реализован в рамках СМК, которая представлена в ГОСТ Р ИСО 9001-2015⁹. В стандарте применен процессный подход, который включает цикл «Планируй — Делай — Проверь — Действуй» (PDCA) и риск-ориентированное мышление.

Риск-ориентированное мышление позволяет организации определять факторы, которые могут привести к отклонению от запланированных результатов процессов и СМК организации, а также использовать предупреждающие средства управления для минимизации негативных последствий и максимального использования возникающих возможностей.

Стандарт¹⁰, определяя необходимость планирования организацией действий в отношении рисков, не требует формализации методов МР или документирования процесса МР. Риск-ориентированное мышление представлено в СМК как процесс, нацеленный на использование возможностей и предотвращение нежелательных результатов, необходимость внедрения которого и процедуры, используемые для оценки рисков, определяются организацией.

Третий подход, который условно можно охарактеризовать как «универсальный менеджмент риска», представлен в ГОСТ Р ИСО 31000-2010¹¹ и рассматривает МР как систему, основанную на принципах, структуре и процессе. Стандарт идентичен международному стандарту ISO 31000:2009¹².

В 2018 г. выпущен международный стандарт ISO 31000:2018¹³, однако он не введен в действие соответствующим ГОСТом в Российской Федерации.

ГОСТ Р ИСО 31000-2010 определяет, что менеджмент риска — это составной компонент менеджмента организации, поскольку он включает скоординированные действия, связанные с воздействием неопределенности на поставленные цели. Менеджмент риска может применяться ко всей организации в любое время во многих ее областях и на многих уровнях, а также к особым функциям, проектам и видам деятельности. «Универсальный менеджмент риска» получил развитие в большом числе ГОСТов и рекомендаций, которые раскрывают отдельные аспекты представленной архитектуры (принципы, инфраструктура и процесс) как на уровне организации, так и отдельного проекта¹⁴. Представленная в ISO 31000:2018 архитектура «универсального менеджмента риска», на наш взгляд, наиболее полно характеризует систему МР как элемента менеджмента организации, включающую единый понятийный аппарат, принципы, структуру и процесс, а не только «управление рисками для качества» или описание процесса «риск-ориентированного мышления», и в наибольшей степени подходит для интеграции в другие системы менеджмента организации.

Необходимо отметить, что в различных системах менеджмента задачи, связанные с отдельными аспектами управления рисками, начинали вводиться неравномерно. Так, в рамках рассмотренного нами международного стандарта ISO 9001 (СМК) рекомендации по использованию риск-ориентированного мышления введены с 2015 г. В других системах менеджмента задачи управления рисками определены заметно раньше, с 2009 г. — в ISO 31000, с 2007 г. — в ISO 14001 «Системы экологического менеджмента. Требования и руководство по использованию» и OHSAS 18001 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья»; стандарт COSO действует с 1992 г. и является обязательным для публичных компаний в США.

Различные сроки введения положений об управлении рисками и степень обязательности их внедрения обусловлены потенциальной опасностью невыполнения нормативных требований

⁷ Guideline For Good Clinical Practice E6 (R2) (EMA/CHMP/ICH/135/1995). EMA; 2016.

⁸ ICH guideline Q9 on quality risk management (EMA/CHMP/ICH/24235/2006). EMA; 2015.

⁹ ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Системы менеджмента качества. Требования.

¹⁰ Там же.

¹¹ ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство.

¹² ISO 31000:2009. Risk management — Principles and guidelines.

¹³ ISO 31000:2018. Risk management — Guidelines.

¹⁴ ГОСТ Р 51901.7-2017/ISO/TR 31004:2013. Менеджмент риска. Руководство по внедрению ИСО 31000.

ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска.

ГОСТ Р МЭК 62198-2015. Проектный менеджмент. Руководство по применению менеджмента риска при проектировании.

и особенностями сфер деятельности, в которых применяется МР. Поэтому нежелательным элементом при внедрении МР являются как чрезмерно завышенные, так и недостаточные требования по оценке и реагированию на риски.

В задачи высшего руководства входит определение объема проводимых мероприятий и требуемого уровня внедрения МР исходя из стратегических целей организации и ее ведомственной принадлежности.

Обоснование целесообразности интеграции систем менеджмента организации

По мнению ряда авторов, интегрированные системы менеджмента организации имеют ряд преимуществ перед действующими независимо друг от друга системами [1, 5]:

- обеспечивается согласованность действий внутри учреждения;
- унифицируется документооборот и уменьшается его объем;
- снижается разобщенность между подразделениями, руководствующимися различными системами менеджмента;
- достигается более высокая степень вовлеченности персонала в деятельность учреждения;
- снижаются затраты на разработку и внедрение интегрированной системы менеджмента в сравнении с суммарными затратами при нескольких системах менеджмента;
- повышается объективность управленческих решений на основе систематизированных данных.

Реализация достоинств интегрированных систем (на базе СМК) возможна при условии их соответствия размеру, функциям и другим особенностям организации [5]. Аналогичные положения применительно к МР представлены в работе И.Ю. Окольниковой и Е.В. Каточкова, которые считают невозможным формирование универсальной системы управления рисками [6].

Для организаций, работающих в области ДКИ, включение системы управления охраной труда (СУОТ), СМК и МР является, на наш взгляд, необходимым минимумом систем управления.

В соответствии со статьей 209 Трудового кодекса Российской Федерации¹⁵ (ТК РФ) СУОТ должна быть внедрена в каждом учреждении с разработкой соответствующего Положения на основе «Типового положения о системе управления охраной труда»¹⁶. Дополнительно статья 212 ТК РФ обязывает работодателя обеспечить

«информирование работников... о риске повреждения здоровья», что обуславливает обязательное проведение мероприятий по определению опасностей и оценке рисков в соответствии с ГОСТ 12.0.010-2009¹⁷ в рамках СУОТ.

В организациях, проводящих ДКИ в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития и аккредитованных Федеральной службой по аккредитации или международным мониторинговым органом, внедрение СМК также относится к категории обязательных процедур [7].

Организация МР при проведении ДКИ не определена нормативными документами в качестве обязательного элемента менеджмента организации. Однако, например, в документе «Применение принципов GLP к компьютеризированным системам» (Application of GLP Principles to Computerised Systems¹⁸) представлен подход к валидации и эксплуатации компьютеризированных систем, центральным элементом которого является оценка риска, что определяет необходимость внедрения МР для проведения ДКИ в соответствии с принципами GLP. Кроме того, учитывая, что сутью МР является управление вероятностью возникновения неблагоприятных событий, осложняющих достижение цели [8], управление рисками становится связующим элементом всех систем управления для реализации стратегических целей организации.

Каждая из представленных систем имеет свои особенности. Основное отличие СМК от СУОТ состоит в том, что результаты деятельности СМК не настолько жестко регламентированы законодательством, и это предполагает большую свободу действий при необходимости проведения изменений элементов системы под влиянием внешних и внутренних факторов [3].

Поэтому даже в рамках интегрированной системы менеджмента организации ответственные лица в каждой из систем должны проводить обязательные мероприятия в своей сфере деятельности, независимо от общих плановых мероприятий.

Представленные системы менеджмента организации — СМК и СУОТ — имеют много общих черт, которые являются основой для их интеграции:

- сходные принципы;
- наличие структуры менеджмента;
- плановость;
- вовлеченность персонала;
- процессный подход;
- контроль процессов;
- документирование и отчетность.

¹⁵ Трудовой кодекс Российской Федерации» от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 16.12.2019).

¹⁶ Приказ Минтруда России от 19.08.2016 № 438н «Об утверждении Типового положения о системе управления охраной труда».

¹⁷ ГОСТ Р 12.0.010-2009. Системы управления охраной труда. Определение опасностей и оценка рисков.

¹⁸ OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring. Number 17. Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice. Application of GLP Principles to Computerised Systems (ENV/JM/MONO(2016)13). OECD; 2016.

Основные элементы процесса МР, которые представлены на рисунке 1 в соответствии со схемой ГОСТ Р 54505-2011¹⁹ и терминологией ГОСТ Р 51897-2011²⁰, включают идентификацию, анализ, оценку риска и воздействие на риск. Воздействие на риск представляет собой итеративный процесс, включающий выбор вариантов воздействия, планирование воздействия и проведение мероприятий по воздействию на риск от контрольных процедур до применения коррекционных и превентивных действий.

По мнению авторов статьи, посвященной управлению рисками для обеспечения качества ДКИ, «основной целью управления рисками для качества является исключение или снижение потенциально-го ущерба для достоверности и/или надежности получаемых в ходе исследования данных» [9].

На наш взгляд, риски, влияющие на достижение целей организации в области ДКИ, должны

быть представлены шире и включать следующие категории угроз:

- отклонения при получении достоверных и/или надежных результатов исследований;
- отклонения при планировании клинических исследований;
- отклонения в области действующего законодательства;
- отклонения по срокам выполнения проекта;
- отклонения в стоимости выполнения проекта.

К основным возможным источникам риска при проведении ДКИ можно отнести:

- персонал;
- тест-системы;
- объекты испытаний;
- помещения;
- условия окружающей среды;
- оборудование и средства измерений, включая процесс валидации оборудования;

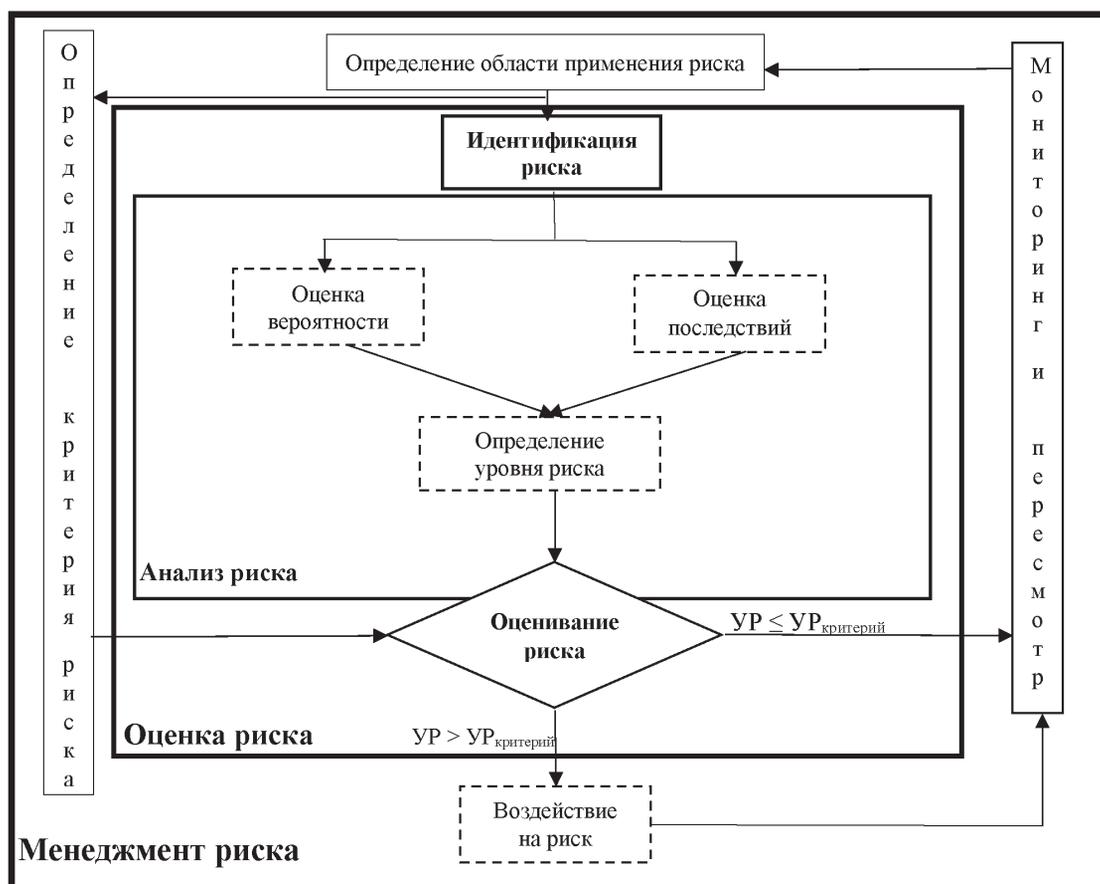


Рис. 1. Основные элементы процесса менеджмента риска (адаптировано из ГОСТ Р 54505-2011²¹)

Примечание. УР — определенный уровень риска; $УР_{критерий}$ — допустимый уровень риска в соответствии со сформированным критерием; $УР \leq УР_{критерий}$ — воздействие на риск не требуется; $УР > УР_{критерий}$ — требуется воздействие на риск.

Fig. 1. The main elements of the risk management process (adapted from GOST R 54505-2011²¹)

Note. УР—a certain level of risk; $УР_{критерий}$ —acceptable risk level in accordance with the established criterion; $УР \leq УР_{критерий}$ —response to risk is not required; $УР > УР_{критерий}$ —response to risk is required.

¹⁹ ГОСТ Р 54505-2011. Безопасность функциональная. Управление рисками на железнодорожном транспорте.

²⁰ ГОСТ Р 51897-2011. Руководство ИСО 73:2009. Менеджмент риска. Термины и определения.

²¹ ГОСТ Р 54505-2011. Безопасность функциональная. Управление рисками на железнодорожном транспорте.

- обеспечение качества ДКИ;
- методы и процедуры исследований;
- документирование;
- внешние заинтересованные стороны.

Интеграция МР в основные системы управления организации, проводящей ДКИ, позволяет дополнительно расширить основные задачи МР в этой сфере.

Так, в п. 20 Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии²², определено, что «персонал, участвующий в исследовании, должен применять оздоровительные профилактические меры в целях минимизации риска для здоровья и обеспечивать достоверность результатов исследования». Таким образом, минимизация рисков для здоровья персонала, то есть профессиональных рисков, также является одной из основных целей МР в ДКИ, которая интегрируется в СУОТ.

Одним из подходов к организации работы с рисками, представленным в работе Т. Ю. Серебряковой [8], является отнесение МР исключительно к процессу контроля, внутри которого он существует. Такая позиция является спорной, но, не вдаваясь в полемику с авторами статьи, можно сделать вывод о возможности и целесообразности использования методического аппарата МР для обоснования периодичности контрольных процедур (внутренних аудитов) в СМК.

Основные направления интеграции систем управления рисками

Формирование интегрированной системы целесообразно проводить на основе действующих в организации систем менеджмента, документально оформленных в виде соответствующих политик и положений (руководств) для каждой системы менеджмента.

Интегрированные системы имеют общие компоненты отдельных систем, однако при этом каждая автономная система параллельно решает обязательные задачи, регламентированные специализированными нормативными документами.

К общим компонентам следует отнести [1]:

- концепцию (политику);
- организационную структуру;
- структуру планирования;
- структуру процессов;
- систему информационного обмена;
- структуру документации;
- подходы к управлению персоналом;
- подходы к мониторингу и контролю деятельности (внутренним аудитам);
- выполнение корректирующих и предупреждающих действий.

Создание интегрированной системы менеджмента должно пройти обязательный этап внедрения. Особенности функционирования интегрированной системы менеджмента небольшой организации, специализирующейся в области ДКИ (в сравнении, например, с крупной фармацевтической компанией), можно привести на примере ФГБУН ИТ ФМБА России, где как в целом по учреждению, так и в Испытательном центре доклинических исследований в настоящее время внедрены «Система управления охраной труда», «Система менеджмента качества» и «Менеджмент риска»:

- основой модели управления должно быть последовательное применение функций управления: «организация — планирование и применение — оценка (контроль) — действия по совершенствованию»;
- основой организационной структуры, помимо высшего руководства, должен быть отдел обеспечения качества доклинических исследований (ОБКДИ), на который возложены задачи МР (руководитель процесса менеджмента риска), и специалисты (сотрудники подразделения) в области охраны труда;
- плановая и отчетная документация должны содержать как объединенные компоненты, так и специальную документацию ОБКДИ (с МР) и СУОТ;
- идентификация рисков (опасностей) должна проводиться с использованием одинаковых методов и включать риски в области охраны здоровья персонала и качества проведения ДКИ;
- анализ рисков должен проводиться с использованием преимущественно качественных методов;
- уровни рисков, полученные на основе оценки вероятности событий и оценки последствий при реализации событий, для всех систем менеджмента должны иметь единую балльную шкалу;
- в функционировании интегрированной системы менеджмента должны принимать участие все сотрудники, как проводящие ДКИ, так и вовлеченные в МР, включая руководителя процесса менеджмента риска (на уровне организации) и владельца риска (проектный уровень), а также в СМК и СУОТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интеграция системы менеджмента рисков в области ДКИ в единую систему менеджмента организации, включающую СУОТ и СМК, позволяет эффективно решать многие задачи. Несмотря на отсутствие в нормативных актах требований об обязательном применении риск-менеджмента при проведении ДКИ, внедрение МР способствует повышению эффективности достижения основных

²² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

целей ДКИ, получению достоверных результатов экспериментов и планирования клинических исследований, а также позволяет избежать возможных нарушений в области действующего законодательства, отклонений по срокам и стоимости выполнения проектов.

Интеграция МР в действующие системы управления позволит расширить возможности всех систем менеджмента организации для достижения высокого уровня качества ДКИ, сохранения профессионального здоровья персонала, принятия обоснованных управленческих решений внутри организации, повышения уровня подготовки к внешним аудитам и формирования конкурентных преимуществ организации.

Вклад авторов. *М. А. Зайцева* — разработка и обоснование целесообразности интеграции систем менеджмента организации, редактирование текста; *М. Б. Иванов* — управление и координация планирования и выполне-

ния исследовательской работы; *А. Б. Верведа* — разработка системы управления и оценки рисков, написание и редактирование текста; *Л. В. Лянгинен* — анализ данных литературы, нормативных документов.

Authors' contributions. *Maria A. Zaytseva*—formulation and justification of the benefits of management system integration, editing the text; *Maxim B. Ivanov*—management and coordination of research planning and implementation; *Aleksey B. Verveda*—development of the system for risk management and assessment, writing and revising the text; *Lidiia V. Lianginen*—analysis of literature data and regulatory documents.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Азембаев АА, Юсуфи СДж, Утеев РА. Анализ систем GMP, GLP, GCP, ISO. *Здравоохранение Таджикистана*. 2016;(1):85–9. [Azembaev AA, Yussufi SD, Uteev RA. Analysis of GMP, GLP, GCR, ISO. *Zdravookhranenie Tadjikistana = Health Care of Tajikistan*. 2016;(1):85–9 (In Russ.)]
2. Зуева ОВ, Жирнова ЕА. Менеджмент риска как часть интегрированной системы менеджмента в соответствии со стандартом ГОСТ ISO 31000-2010. *Актуальные проблемы авиации и космонавтики*. 2014;1(10):264–5. [Zueva OV, Zhirnova EA. Risk management as part of an integrated management system in accordance with GOST ISO 31000-2010. *Aktual'nye problemy aviatsii i kosmonavtiki = Actual Problems of Aviation and Astronautics*. 2014;1(10):264–5 (In Russ.)]
3. Солод ВС, Шабалин ГА, Новиков ВВ, Шабалина СГ, Скленев ГЖ. Анализ требований по реализации процессного подхода в системах управления безопасностью труда. *Современные наукоемкие технологии*. 2017;(6):88–92. [Solod VS, Shabalin GA, Novikov VV, Shabalina SG, Sklemenov GZh. Analysis of requirements for implementation of the process approach in the systems of safety management. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern High Technologies*. 2017;(6):88–92 (In Russ.)]
4. Атапина НВ, Кононов ВН. Сравнительный анализ методов оценки рисков и подходов к организации риск-менеджмента. *Молодой ученый*. 2013;2(5):235–42. [Atapina NV, Kononov VN. Comparative analysis of risk assessment methods and approaches to risk management organization. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2013;2(5):235–42 (In Russ.)]
5. Мануилов ДМ. Внедрение эффективных систем управления качеством в организациях, проводящих доклинические и клинические исследования и осуществляющих фармаконадзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):126–32. [Manuilov DM. Implementation of efficient quality management systems in organizations engaged in preclinical and clinical trials and pharmacovigilance. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):126–32 (In Russ.)]
6. Околнишников ИЮ, Каточков ЕВ. Концептуальные основы формирования и развития системы риск-менеджмента организации. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Экономика и менеджмент*. 2013;7(2):131–6. [Okolnishnikova IYu, Katochkov EV. The conceptual foundations of formation and development of the system of company risk-management. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Ekonomika i menedzhment*. 2013;7(2):131–6 (In Russ.)]
7. Зайцева МА, Иванов МБ, Пикалова ЛВ, Кашина ТВ. Цели и политика качества при проведении доклинических исследований. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9):239–42. [Zaytseva MA, Ivanov MB, Pikalova LV, Kashina TV. Quality purposes and policy at preclinical testing conducting. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2013;(9):239–42 (In Russ.)]
8. Серебрякова ТЮ. Управление рисками организации: методический аспект. *Бухгалтерский учет в бюджетных и некоммерческих организациях*. 2017;(22):17–30. [Serebyakova TYu. Enterprise risk management: a methodological aspect. *Bukhgalterskiy uchet v byudzhetykh i nekommercheskikh organizatsiyakh = Accounting in Budgetary and Non-Profit Organizations*. 2017;(22):17–30 (In Russ.)]
9. Бурова ЕД, Ходько СВ, Гушина СВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(1):25–32. [Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, Makarova MN, Makarov VG. Risk management for quality assurance of preclinical research. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(1):25–32 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Зайцева Мария Анатольевна, канд. мед. наук. *Maria A. Zaytseva*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2891-6147>
Иванов Максим Борисович, д-р мед. наук. *Maxim B. Ivanov*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5006-7567>
Верведа Алексей Борисович, канд. мед. наук. *Aleksey B. Verveda*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
Лянгинен Лидия Васильевна, канд. биол. наук. *Lidiia V. Lianginen*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-1386>

Статья поступила 26.09.2019
После доработки 29.01.2020
Принята к печати 17.02.2020

Article was received 26 September 2019
Revised 29 January 2020
Accepted for publication 17 February 2020

Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина

*Р. Е. Казаков, О. А. Чеча, И. А. Мазеркина, О. В. Муслимова, Е. Ю. Демченкова, Т. В. Александрова, В. А. Евтеев, С. А. Белков, А. Б. Прокофьев

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

Резюме. Статины являются эффективными гиполипидемическими лекарственными средствами для профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при высоком уровне холестерина в крови. Эффективность и безопасность применения препаратов этой группы связывают в том числе с генетическими факторами. **Цель работы:** анализ влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения аторвастатина пациентами, находившимися на стационарном лечении. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование медицинских карт стационарного больного 76 пациентов, которым был назначен аторвастатин в связи с подтвержденной гиперлипидемией. Для всех пациентов имелись результаты генотипирования по однонуклеотидным полиморфизмам, предположительно влияющим на фармакокинетику и фармакодинамику статинов. **Результаты.** Анализ данных научной литературы позволил предположить, что на фармакологический ответ и безопасность применения статинов могут оказывать влияние полиморфизмы генов *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2C9* и *CYP2C19*. В проведенном исследовании высокая эффективность применения аторвастатина была отмечена у пациентов — носителей аллелей *3435C* гена *ABCB1* и *CYP2C19*2* гена *CYP2C19*. Выявлена тенденция к увеличению уровней липопротеидов низкой плотности и общего холестерина у пациентов — носителей генотипов гена *ABCB1* в следующей последовательности: *3435CC* → *3435CT* → *3435TT*. Единственной нежелательной реакцией при приеме аторвастатина у пациентов в изучаемой выборке было повышение активности печеночных трансаминаз, при этом связь с исследуемыми полиморфизмами генов не прослеживалась. **Выводы.** Исследование влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения статинов будет продолжено для получения статистически доказанного подтверждения наблюдающихся тенденций на значительно большей выборке пациентов.

Ключевые слова: фармакогенетика; генотипирование; генетические биомаркеры; статины; аторвастатин; однонуклеотидные полиморфизмы; Р-гликопротеин; транспортеры органических анионов; *SLCO1B1*; *ABCB1*; *CYP2C9*; *CYP2C19*

Для цитирования: Казаков РЕ, Чеча ОА, Мазеркина ИА, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ, Александрова ТВ, Евтеев ВА, Белков СА, Прокофьев АБ. Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):43-51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51>

***Контактное лицо:** Казаков Руслан Евгеньевич; rustic100@rambler.ru

Pharmacogenetic Approaches to Enhancing Efficacy and Safety of Statins as Illustrated by the Example of Atorvastatin

*R. Ye. Kazakov, O. A. Checha, I. A. Mazerkina, O. V. Muslimova, E. Yu. Demchenkova, T. V. Alexandrova, V. A. Evteev, S. A. Belkov, A. B. Prokofiev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Statins are efficacious lipid-lowering drugs used for prevention of cardiovascular complications in patients with high blood cholesterol. The efficacy and safety of this group of drugs is largely determined by genetic factors. **The aim** of the study was to analyse the effect of gene polymorphisms on the efficacy and safety of atorvastatin in patients undergoing hospital treatment. **Materials and methods.** The authors carried out a retrospective study of the medical records of 76 hospital patients who were prescribed atorvastatin for confirmed hyperlipidemia. All the patient records contained the results of genotyping of single nucleotide polymorphisms that presumably affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins. **Results.** The analysis of literature data suggested that the pharmacological response and safety of statins could be affected by polymorphisms of the following genes: *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2C9*, and *CYP2C19*. The study showed that atorvastatin had high efficacy in the carriers of the *3435C* allele of the *ABCB1* gene and in the carriers of the *CYP2C19*2* allele of the *CYP2C19* gene. The patients carrying *ABCB1* genotypes demonstrated a tendency to increasing levels of low-density lipoproteins and total cholesterol in the following order: *3435CC* → *3435CT* → *3435TT*. The only adverse reaction of atorvastatin in the patient groups was an increase in the activity of hepatic transaminases, however, no connection with the studied gene polymorphisms was observed. **Conclusions.** The study of the effect of gene polymorphisms on the efficacy and safety of statins will be continued to obtain statistically valid confirmation of the observed trends in a much larger group of patients.

Key words: pharmacogenetics; genotyping; genetic biomarkers; statins; atorvastatin; single nucleotide polymorphisms; P-glycoprotein; organic anion transporters; *SLCO1B1*; *ABCB1*; *CYP2C9*; *CYP2C19*

For citation: Kazakov RYe, Checha OA, Mazerkina IA, Muslimova OV, Demchenkova EYu, Alexandrova TV, Yevteyev VA, Belkov SA, Prokofiev AB. Pharmacogenetic approaches to enhancing efficacy and safety of statins as illustrated by the example of atorvastatin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):43-51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51>

***Corresponding author:** Ruslan Ye. Kazakov; rustic100@rambler.ru

В настоящее время установлено, что в патогенезе развития ишемической болезни сердца основную роль играет атеросклероз коронарных сосудов [1]. Наиболее прогностически неблагоприятные ситуации при этом связаны с разрывом атеросклеротической бляшки и последующим развитием инфаркта миокарда. Выраженность атеросклеротического процесса определяется в первую очередь повышенным содержанием в крови пациента холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [2].

Основной группой лекарственных средств, используемых для снижения уровня холестерина в крови, в настоящее время являются статины. Механизм их лечебного действия заключается в ингибировании 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, ключевого фермента синтеза холестерина [3]. Кроме того, статины оказывают такие положительные (плейотропные) эффекты, как протитовоспалительный и иммуномодулирующий [4]. На сегодняшний день во врачебной практике в Российской Федерации наиболее часто используются розувастатин и аторвастатин, препараты с известным профилем эффективности и безопасности [5, 6].

Современные стандарты оказания медицинской помощи предусматривают назначение статинов для первичной профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при высоком уровне холестерина в крови [7]. Обязательным является прием указанных препаратов для вторичной профилактики инфаркта миокарда [8]. Кроме того, назначение высоких доз статинов рекомендовано пациентам с острым коронарным синдромом сразу при поступлении в стационар [9]. В ряде случаев целесообразно использовать высокие дозы статинов в сочетании с гиполипидемическими препаратами других групп [10]. В то же время применение высоких доз статинов может привести к возникновению нежелательных реакций (НР), к которым относятся миопатии, в том числе с прогрессирующим течением и возможным развитием рабдомиолиза, нарушения функции печени, сахарный диабет, панкреатиты, цефалгии и головокружения [11, 12]. Патогенез НР при применении статинов предположительно связан с подавлением синтеза коэнзима Q10, недостаток которого в мышечной ткани может нарушить клеточный энергетический обмен и способствовать развитию миопатий [13].

Эффективность применения статинов и развитие НР на фоне их приема могут быть обусловлены наличием у конкретного пациента полиморфизмов генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов этой

группы. Фармакогенетические исследования, связанные с поиском маркеров безопасности и эффективности терапии статинами, на сегодняшний день немногочисленны. С возникновением миопатий, в том числе тяжелых, с развитием рабдомиолиза, в наибольшей степени ассоциирован полиморфизм rs4149056 гена *SLCO1B1*. Механизм развития патологического процесса объясняется недостаточной активностью транспортера органических анионов 1B1 (OATP1B1), кодирующегося этим геном, что определяет уменьшение захвата статинов из кровотока в гепатоциты и, соответственно, увеличение экспозиции статинов и их активных метаболитов в системном кровотоке. Прогрессирование миопатии у носителей аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1* не прекращается даже после отмены препарата. Определение данного полиморфизма уже применяется в клинической практике для оценки риска развития миопатии и определения максимальных безопасных дозировок статинов¹.

P-гликопротеин, АТФ-связывающий кассетный транспортер, кодируемый геном *ABCB1*, задействован в двух различных процессах, связанных с фармакокинетикой статинов. Во-первых, он выводит лекарственный препарат, проникший в клетки эпителия кишечника, обратно в просвет кишки, снижая тем самым его биодоступность, а также участвует в выведении в желчь статинов, уже попавших в гепатоциты. Установлено, что существуют полиморфизмы, обуславливающие сниженную активность указанного транспортера, что может привести к низкой эффективности препаратов из группы статинов и развитию НР со стороны печени при их применении [14].

В метаболизме статинов участвуют и ферменты микросомального окисления, прежде всего изоферменты цитохрома P-450. В научных исследованиях отдельных препаратов статинов показано, что некоторые полиморфизмы этих изоферментов ассоциированы с возможностью развития миопатий [15, 16]. Например, изучено участие в метаболизме флувастатина ферментов микросомального окисления — изоферментов 2C9 и 2C19 цитохрома P-450, кодируемых, соответственно, генами *CYP2C9* и *CYP2C19* [17].

Сравнение эффективности и безопасности розувастатина и аторвастатина при тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы показало, что терапия розувастатином более эффективна и реже вызывает развитие серьезных НР, чем терапия аторвастатином [18]. В связи с этим изучение возможных путей повышения эффективности и безопасности применения аторвастатина является особенно актуальным.

¹ Сычев ДА. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М.; 2011.

Цель работы — анализ влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения аторвастатина пациентами, находившимися на стационарном лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование было проведено на базе Центра персонализированной медицины больницы ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» г. Москвы. Проанализированы медицинские карты стационарного больного 315 пациентов, которым в период 2015–2018 гг. были назначены препараты из группы статинов.

Критерием включения пациентов в исследование являлся длительный (более 6 месяцев) регулярный прием аторвастатина в неизменной дозе (подбор дозы препарата осуществлялся лечащим врачом в амбулаторных условиях), а также наличие в медицинских картах стационарного больного результатов генотипирования по однонуклеотидным полиморфизмам, предположительно влияющим на эффективность и безопасность статинов. По данным критериям были отобраны медицинские карты стационарного больного 76 пациентов (25 мужчин и 51 женщины), которые получали аторвастатин в дозе 10, 20 или 40 мг/сут в связи с подтвержденной гиперлипидемией. Пациенты проходили плановое лечение в дневном стационаре по поводу гипертонической болезни, дисциркуляторной энцефалопатии, дорсопатии, сахарного диабета. Среди больных не было пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, реваскуляризацией коронарных артерий, ишемическим инсультом, тяжелым поражением сосудов нижних конечностей, то есть по тяжести патологии они не нуждались в постоянном наблюдении медицинского персонала. У пациентов не было показаний к проведению ангиографии. Таким образом, пациенты были отнесены к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

Пациентам дважды с интервалом в 5–6 месяцев было проведено комплексное обследование, включавшее развернутый биохимический анализ крови и развернутую липидограмму. Результаты исследований позволили оценить эффективность применения статинов в назначенной дозе у каждого больного.

Для прогнозирования риска развития миопатии в стационаре при назначении статинов применяли фармакогенетическое тестирование для определения следующих полиморфизмов генов *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*:

- rs4149056, однонуклеотидная замена *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортер органических анионов 1B1;

- rs1045642, однонуклеотидная замена *C3435T* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин;

- rs1799853, однонуклеотидная замена *C430T* (Cys144Arg) гена *CYP2C9* (гаплотип *CYP2C9*2*), кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450;

- rs1057910, однонуклеотидная замена *A1075C* (Pе359Leu) гена *CYP2C9* (гаплотип *CYP2C9*3*), кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450;

- rs4244285, однонуклеотидная замена *G681A* гена *CYP2C19* (гаплотип *CYP2C19*2*), кодирующего изофермент 2C19 цитохрома P450;

- rs4986893, однонуклеотидная замена *Trp212Ter* гена *CYP2C19* (гаплотип *CYP2C19*3*), кодирующего изофермент 2C19 цитохрома P450.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22. Использовали показатели описательной статистики (медиана, стандартные значения процентилей), критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 . Уровень значимости $p < 0,05$ (вероятность не менее 95%) принимали достоверным уровнем отличий, что является стандартом для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил $70 \pm 9,7$ года (значения процентилей: $P_{25} = 61$ и $P_{75} = 75,5$ года). В общей выборке возраст мужчин составил $70 \pm 10,9$ года, возраст женщин — $69 \pm 9,0$ года.

Целевым показателем липидного обмена у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий, является уровень ЛПНП менее 2,6 ммоль/л либо снижение уровня ЛПНП не менее чем на 50% от исходного². Достижение этого целевого показателя было основным критерием деления пациентов на две группы. К группе с высокой эффективностью применения аторвастатина были отнесены пациенты, у которых в результате проведенной терапии аторвастатином был достигнут целевой показатель. В группу с низкой эффективностью применения аторвастатина были выделены пациенты, у которых после длительного лечения изначально высокий уровень ЛПНП практически не изменился.

Эффективность применения аторвастатина практически не зависела от пола и возраста пациентов (табл. 1). У пациентов в группах, сформированных в зависимости от ответа на лечение, наблюдались достоверные различия по уровню общего холестерина, однако уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и коэффициент

² Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7–77. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Таблица 1. Половозрастные признаки и результаты биохимического исследования крови пациентов на фоне приема аторвастатина

Table 1. Gender- and age-related characteristics of the patients taking atorvastatin and the biochemical blood test results

Половозрастные признаки пациентов и биохимические показатели	Группа пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина (n = 41)	Группа пациентов с низкой эффективностью применения аторвастатина (n = 35)	Уровень статистической значимости p
Соотношение полов	29% мужчины (12 чел.)	37% мужчины (13 чел.)	Неприменимо
Возраст пациентов, лет	70 ± 10,9	67 ± 9,0	0,086
Возраст женщин, лет	70 ± 9,7	68,5 ± 8,3	Не рассчитывался
Возраст мужчин, лет	72 ± 9,9	65 ± 10,6	Не рассчитывался
Общий холестерин, ммоль/л	3,71 ± 0,99	5,5 ± 1,03	0,031*
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,0 ± 0,45	3,6 ± 0,80	0,00001**
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,14 ± 0,29	1,32 ± 0,53	0,295
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,54	1,71 ± 0,95	0,160
Коэффициент атерогенности	2,2 ± 0,71	3,3 ± 0,895	0,060
Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	4,9 ± 1,18	5,4 ± 1,02	0,409
Активность аспартатаминотрансферазы, Ед/л	29,6 ± 41	22,5 ± 8,85	0,291
Активность аланинаминотрансферазы, Ед/л	17,5 ± 52	20 ± 10	0,596

* Достоверные различия.

** Достоверность различия уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) обусловлена искусственным фактором — разделением пациентов по данному показателю: в группе пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина уровень ЛПНП у всех пациентов был <2,6 ммоль/л, тогда как в группе с низкой эффективностью применения аторвастатина уровень ЛПНП у всех пациентов был ≥2,6 ммоль/л (результаты в группах не пересекаются).

* Significant differences.

** The significance of the difference in the level of low-density lipoproteins (LDL) is due to an artificially created factor—the patients were divided into two groups according to this parameter: LDL levels were <2.6 mmol/L in the group of patients with high atorvastatin efficacy, while LDL levels were ≥2.6 mmol/L in the group of patients with low atorvastatin efficacy (the results of the groups do not overlap).

атерогенности достоверно не различались, хотя тенденция к снижению последнего показателя у пациентов с высокой эффективностью терапии аторвастатином прослеживалась отчетливо.

Проведенный анализ позволил установить, что у пациентов, назначение аторвастатина которым привело к достижению целевого уровня ЛПНП, наиболее часто применялась доза 10 мг/сут (66%), тогда как среди больных, у которых отсутствовал ожидаемый ответ на терапию, была выше доля тех, кто принимал препарат в дозах 20 и 40 мг/сут. Однако небольшой объем выборки не позволил провести подробный анализ вариабельности дозировок с учетом генетических особенностей пациентов.

У пациентов, включенных в исследование, не было выявлено достоверных различий встречаемости генотипов полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин (рис. 1), возможно, в связи с небольшим объемом выборки. Однако среди пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина доля имеющих генотип *3435CC* была выше по сравнению с долями двух других генотипов (*3435CT* и *3435TT*).

Генотип *3435CC* гена *ABCB1* встречался в 28% случаев у пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина, тогда как у пациентов с низкой эффективностью — только в 17% случаев. Кроме того, у носителей генотипов гена *ABCB1* в следующей последовательности *3435CC* → *3435CT* → *3435TT* отмечалось повышение уровней общего холестерина ($4,08 \pm 1,12 \rightarrow 4,67 \pm 1,71 \rightarrow 4,80 \pm 1,10$ соответственно) и уровней ЛПНП ($2,5 \pm 0,936 \rightarrow 2,8 \pm 1,28 \rightarrow 2,9 \pm 0,848$ соответственно) в крови.

Ведущая роль полиморфизма *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортер органических анионов 1B1, в развитии миопатий была многократно подтверждена в масштабных исследованиях, включая проведение полногеномного поиска ассоциаций [19]. У пациентов с генетически обусловленной недостаточностью этого транспортера ухудшается прохождение статинов в целевой орган — печень, возрастает их присутствие в системном кровотоке, что обуславливает существенное увеличение риска развития НР со стороны мышечной системы.

При проведении исследования нами была принята попытка оценки влияния генетических

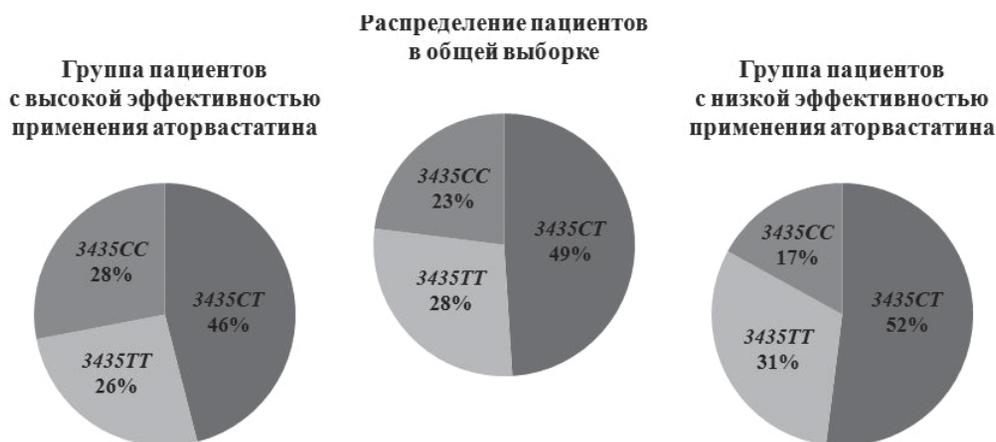


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* у пациентов, принимавших аторвастатин (применяли критерий χ^2 ; уровень статистической значимости $p = 0,520$)

Fig. 1. The frequency of genotypes of *ABCB1* *C3435T* polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.520$)

факторов на возможность развития НР. Частота встречаемости полиморфизма *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1* в группах пациентов, различающихся по эффективности аторвастатина, была практически такая же, как и в общей выборке (рис. 2). Всего у двух человек было обнаружено носительство гомозиготного аллельного варианта (*c.521CC*), что не позволило полноценно оценить влияние данного полиморфизма на фармакологический ответ аторвастатина.

Случаи возникновения миопатий у пациентов в исследуемой выборке отсутствовали, возможно, также в связи с ее небольшим объемом. Важнейшим показателем развития статиновой миопатии является также повышение уровня креатинфосфокиназы в периферической крови, однако определение этого показателя не входило в стандарт обследования больных дневного стационара. Поэтому в проведенном исследовании не удалось сопоставить наличие данного маркера с развитием НР при применении аторвастатина.

Роль полиморфизма *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1* в развитии НР со стороны мышечной системы хорошо изучена и не подлежит сомнению. Поэтому назначение аторвастатина пациентам — гетерозиготным и гомозиготным носителям аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1*, имеющим высокий или очень высокий риск развития миопатии, — сопровождалось ограничением максимально допустимой суточной дозы препарата, более частым проведением контрольных биохимических анализов крови, а также рекомендациями пациентам обращать внимание на изменения в самочувствии и сообщать об этом лечащему врачу. Такой

подход в настоящее время регламентирован рядом зарубежных и отечественных рекомендаций³.

При анализе частоты встречаемости генотипов гена *CYP2C9*, образующихся в результате двух однонуклеотидных замен (гаплотипы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), у пациентов в изучаемой выборке (рис. 3) было установлено, что доля пациентов, имеющих генотип *CYP2C9*1/*1* дикого типа, была выше среди лиц с высокой эффективностью применения аторвастатина, чем с низкой (71 и 54% соответственно).

Вероятно, это было связано с большей встречаемостью аллеля *CYP2C9*2* у пациентов с низкой эффективностью препарата: в этой группе пациентов носителями варианта были 32% пациентов, тогда как среди лиц с высокой эффективностью применения аторвастатина данный аллель встречался лишь у 17%. Однако небольшая выборка пациентов не позволила оценить участие данного полиморфизма в модулировании фармакологического ответа при применении аторвастатина.

Носительство генотипа *CYP2C19*1/*1* дикого типа чаще наблюдалось в группе пациентов с низкой эффективностью применения аторвастатина, чем с высокой (77 и 61% соответственно) (рис. 4).

Проведенный с помощью критерия χ^2 анализ не позволил выявить достоверных различий в распределении частот генотипов полиморфизма *CYP2C19*2* у пациентов в группах с различным фармакологическим ответом на применение аторвастатина. Однако можно отметить тенденцию к существенно большей частоте встречаемости носителей аллеля *CYP2C19*2* среди пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина

³ Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7–77. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Annotation of DPWG Guideline for atorvastatin and *SLCO1B1*. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA448500/guidelineAnnotation/PA166182843>

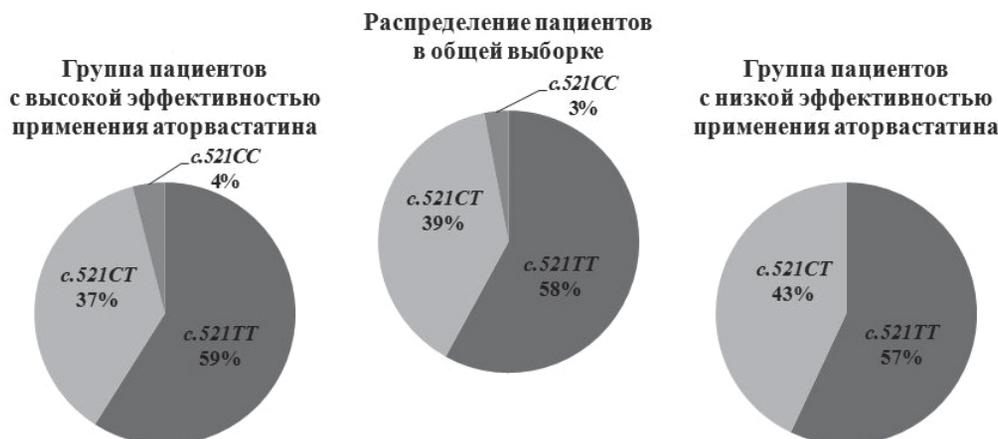


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов полиморфизма c.521T>C (V174A) гена *SLCO1B1* у пациентов, принимавших аторвастатин (применяли критерий χ^2 ; уровень статистической значимости $p = 0,607$)

Fig. 2. The frequency of genotypes of *SLCO1B1* c.521T>C (V174A) polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.607$)

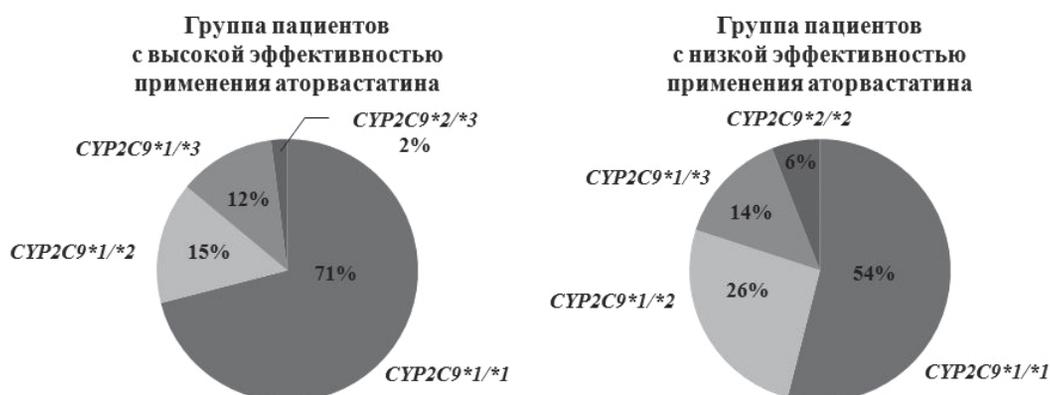


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов полиморфизмов гена *CYP2C9* у пациентов, принимавших аторвастатин (применяли критерий χ^2 ; уровень значимости $p = 0,227$)

Fig. 3. The frequency of genotypes of *CYP2C9* polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.227$)

(39%) по сравнению пациентами, эффективность терапии данным препаратом у которых была недостаточной (23%). Аллель *CYP2C9*3*, редко встречающийся у европеоидов, не был обнаружен в изучаемой выборке пациентов.

При анализе результатов биохимических исследований у 8 пациентов были отмечены НР в виде повышения активности печеночных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Несмотря на распространенность данной НР, механизм ее возникновения недостаточно ясен. Других НР при приеме аторвастатина в данном исследовании выявлено не было.

Пациенты, у которых наблюдалось увеличение активности печеночных трансаминаз, имели разное сочетание генотипов исследуемых генов (табл. 2). Вызванное приемом аторвастатина повышение активности печеночных трансаминаз не было достоверно ассоциировано ни с одним из рассматриваемых полиморфизмов либо их сочетанием.

Полученный в проведенном исследовании объем результатов не позволил сделать однозначного заключения по поводу влияния генетических факторов на повышение активности печеночных трансаминаз.

Случай развития нежелательной реакции вследствие применения аторвастатина

Больная К. (пациент № 8 в табл. 2), 61 год, находилась на лечении в ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» г. Москвы в апреле 2018 г. Диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Хроническая болезнь почек 2 стадии. Гиперлипидемия. Бронхиальная астма, контролируемая. Экзогенно-конституциональное ожирение 3 степени. Цереброваскулярная болезнь: состояние после транзиторной ишемической атаки (январь 2018 г.). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Лекарственный гепатит.

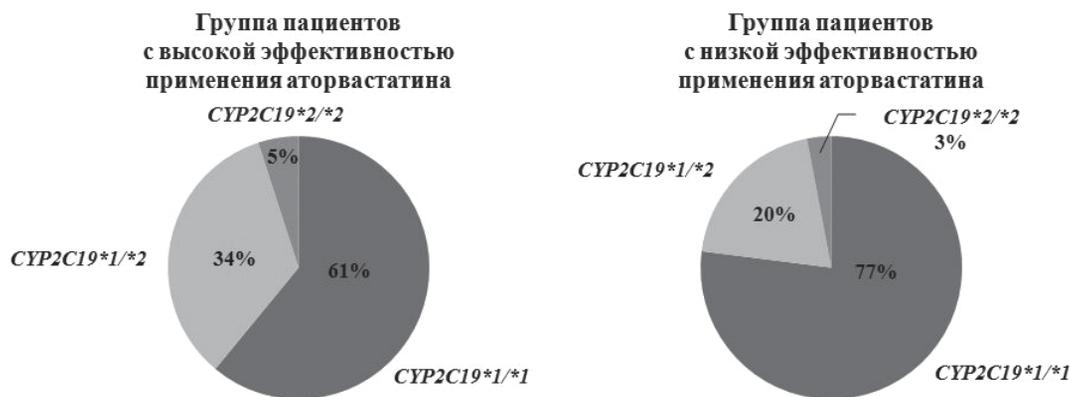


Рис. 4. Частота встречаемости генотипов полиморфизмов гена CYP2C19 у пациентов, принимавших аторвастатин (применялся критерий χ^2 ; уровень значимости $p = 0,319$)

Fig. 4. The frequency of genotypes of CYP2C19 polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.319$)

Таблица 2. Генотипы пациентов, у которых наблюдалось увеличение активности печеночных трансаминаз на фоне применения аторвастатина

Table 2. The genotypes of the patients who demonstrated an increase in hepatic transaminase activity due to atorvastatin treatment

№ пациента	Доза, мг/сут	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Генотип			
				SLCO1B1	ABCB1	CYP2C9	CYP2C19
1	20	126	65	TT	TT	*1/*1	*1/*2
2	20	38	48	TT	TT	*1/*3	*1/*1
3	40	21	46	TC	CC	*1/*3	*1/*1
4	40	55	50	TC	TT	*1/*2	*1/*1
5	20	46	33	TC	CT	*1/*1	*1/*1
6	20	64	43	TT	CT	*1/*1	*1/*2
7	20	126	65	TT	CT	*1/*1	*1/*1
8	20	304	275	TC	CT	*1/*2	*1/*1

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Note. АЛТ—alanine aminotransferase; АСТ—aspartate aminotransferase.

В клинике проводилось лечение: азилсартана медоксомил + хлорталидон 40/12,5 мг 1 раз/сут утром, верапамил 80 мг 3 раза/сут, индапамид 2,5 мг 1 раз/сут утром, моксонидин 0,2 мг 2 раза/сут, метформин 1000 мг 2 раза/сут, омега-3 20 мг 1 раз/сут на ночь, аторвастатин 20 мг 1 раз/сут (получала в течение последних двух лет).

Результаты проведенного в стационаре биохимического анализа крови (уровень общего холестерина — 2,6 ммоль/л, ЛПНП — 1,0 ммоль/л, ЛПВП — 1,2 ммоль/л, триглицеридов — 1,1 ммоль/л, АЛТ — 304 Ед/л, АСТ — 275 Ед/л) свидетельствовали о чрезмерном снижении уровня холестерина, что могло быть обусловлено высокой для данной пациентки дозой статина. Вместе с тем у больной было выявлено повышение уровня печеночных трансаминаз в 7–8 раз по сравнению с нормой, с манифестацией болей в правом подреберье, что могло свидетельствовать о развитии НР, вызванной приемом аторвастатина.

В связи с этим прием аторвастатина был немедленно прекращен. Результаты повторного

биохимического анализа крови, проведенного через 3 дня, свидетельствовали о снижении уровня трансаминаз в 1,5 раза: АЛТ — 199 Ед/л, АСТ — 165 Ед/л. Активности креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы при этом были в норме (204 и 78 Ед/л соответственно). Боли в правом подреберье прекратились.

Представленный случай можно рассматривать как пример развития НР, связанной с приемом статинов. Возможно, данная НР возникла на фоне лекарственного взаимодействия аторвастатина и верапамила на уровне CYP3A4 и P-гликопротеина⁴.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе описано большое число полиморфизмов генов, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов на роль фармакогенетических биомаркеров развития НР или уровня фармакологического ответа для лекарственных препаратов группы статинов. Однако в практическом здравоохранении фармакогенетическое

⁴ Drug Interaction Checker. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

тестирование используется для выявления только одного полиморфизма — *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1*, поскольку носительство аллельного варианта *c.521C* обуславливает наличие значительного риска развития НР со стороны мышечной системы.

Результаты проведенного исследования влияния полиморфизмов генов *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2C9* и *CYP2C19* на фармакологический ответ при длительном применении аторвастатина у пациентов с диагностированной гиперлипидемией показали, что эффективность применения препарата была выше у носителей аллеля *3435C* гена *ABCB1*, а также у носителей аллеля *CYP2C19*2* по сравнению с эффективностью препарата у пациентов с другими генотипами. У пациентов — носителей генотипов гена *ABCB1* наблюдалась тенденция к увеличению уровней липопротеидов низкой плотности и общего холестерина в следующей последовательности: *3435CC* → *3435CT* → *3435TT*, что свидетельствовало о снижении эффективности действия препарата в этом ряду. Аторвастатин был эффективен у всех 5 пациентов — носителей сочетания генотипов *3435CC* + **1/*2* или **2/*2* *CYP2C19*, включенных в исследование.

Гиполипидемическая терапия аторвастатином с использованием относительно небольших доз достаточно безопасна. Единственной НР, выявленной у пациентов на фоне приема аторвастатина, было повышение активности печеночных трансаминаз. Однако при изучении безопасности приема аторвастатина не было выявлено зависимости уровней АЛС и АСТ от генотипа пациента.

Определение фармакогенетических биомаркеров может стать инструментом для дальнейшей оптимизации фармакотерапии статинами. Существенную помощь при этом может оказать генетическая паспортизация населения и возможность включать в клинические исследования добровольцев с заведомо известным редким сочетанием аллелей.

Исследование влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения аторвастатина и других препаратов из группы статинов (прежде всего розувастатина) будет продолжено для получения статистически доказанного

подтверждения выявленных тенденций на значительно большей выборке пациентов с подбором в стационарных условиях дозы препаратов и расширением перечня контролируемых биохимических показателей безопасности их применения. Количество определяемых генетических полиморфизмов у пациентов, принимающих статины, также будет увеличено.

Вклад авторов. *Р. Е. Казаков* — написание, редактирование текста; *О. А. Чеча* — создание информационной базы, написание отдельных фрагментов текста; *И. А. Мазеркина* — сбор и систематизация данных; *О. В. Муслимова* — статистическая обработка информации; *Е. Ю. Демченкова* — анализ клинических данных; *Т. В. Александрова* — работа с источниками литературы; *В. А. Евтеев* — написание отдельных разделов; *С. А. Белков* — концепция и дизайн исследования, написание, редактирование текста; *А. Б. Прокофьев* — идея, планирование исследования, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ, интерпретация результатов исследования.

Authors' contributions. *Ruslan Ye. Kazakov*—writing, revising the text; *Olga A. Checha*—creation of the information base, writing individual parts of the text; *Irina A. Mazerkina*—data collection and systematisation; *Olga V. Muslimova*—statistical processing of information; *Elena Yu. Demchenkova*—analysis of clinical data; *Tatiana V. Alexandrova*—analysis of literature data, compilation of the list of references; *Vladimir A. Evteev*—writing individual paragraphs of the text; *Sergey A. Belkov*—research concept and design, writing, revising the text; *Alexey B. Prokofiev*—idea, research planning, consultation on the implementation of individual stages of experimental work, interpretation of research results.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590047-6).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590047-6).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазов ЕИ. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2008;80(8):11–6. [Chazov EI. How to reduce mortality from cardiovascular diseases. *Terapevicheskij arkhiv = Therapeutic Archive*. 2008;80(8):11–6 (In Russ.)]
2. Ощепкова ЕВ, Ефремова ЮЕ, Карпов ЮА. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):4–10. [Oshchepkova EV, Efremova IuE, Karpov IuA. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000–2011. *Terapevicheskij arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(4):4–10 (In Russ.)]
3. Смирнова МД, Агеев ФТ. Статины — старые мифы и новые факты. *РМЖ*. 2017;(20):1421–8. [Smirnova MD, Ageev FT. Statins — old myths and new facts. *RMZh = RMJ*. 2017;(20):1421–8 (In Russ.)]
4. Сухатерина НА. Динамика показателей липидного спектра и маркеров воспаления на фоне приема аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;(3):68–74. [Sukhaterina NA. Dynamics of lipid spectrum and markers of inflammation in the patients receiving atorvastatin in hypertensive patients combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Ateroskleroz i dislipid-*

- emii = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;(3):68–74 (In Russ.)]
- Недогода СВ. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики. *PMЖ*. 2015;(15):886. [Nedogoda SV. Rosuvastatin: evidence base and significance for real clinical practice. *PMZh = RMJ*. 2015;(15):886 (In Russ.)]
 - Кухарчук ВВ, Семенова АЕ. Коррекция гиперлипидемии: особенности терапии статинами на примере пострегистрационного исследования «КОМПЛАЕНС». *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;(1):5–11. [Kukharchuk VV, Semenova AE. Correction of hyperlipidemia: statin treatment at post-marketing the COMPLIANCE study. *Ateroskleroz i dislipidemii = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2015;(1):5–11 (In Russ.)]
 - Ежов МВ, Близнак СА, Алексеева ИА, Выгодин ВА. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(4):5–17. [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Ateroskleroz i dislipidemii = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(4):5–17 (In Russ.)]
 - Барбараш ОЛ, Кашталап ВВ, Шибанова ИА. Пациент после эпизода острого коронарного синдрома. Контроль липидов после острого коронарного синдрома. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;10(2):5–14. [Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA. A patient after an episode of acute coronary syndrome. Lipid control after the acute coronary syndrome. *Ateroskleroz i dislipidemii = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;10(2):5–14 (In Russ.)]
 - Драпкина ОМ. Применение статинов при остром коронарном синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(5):69–73. [Drapkina OM. Statins in acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(5):69–73 (In Russ.)]
 - Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin–fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):89–94. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x>
 - Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
 - Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association’s Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S47–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.011>
 - Горошко ОА, Красных ЛМ, Кукес ВГ, Зозина ВИ. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):146–52. [Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG, Zozina VI. Evaluation of coenzyme Q10 redox status as a biomarker of oxidative stress. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):146–52 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>
 - Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, Beadle K, Johnson L. The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):91–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.01.001>
 - Ramakumari N, Indumathi B, Katkam SK, Kutala VK. Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects. *Indian Heart J*. 2018;70(Suppl 3):S120–5. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.07.009>
 - Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of statin-induced myopathy: a focused review of the clinical translation of pharmacokinetic genetic variants. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014;5(2):128. <https://doi.org/10.4172/2153-0645.1000128>
 - Buzková H, Pechandová K, Danzig V, Vařeka T, Perlík F, Žák A, Slanař O. Lipid-lowering effect of fluvastatin in relation to cytochrome P450 2C9 variant alleles frequently distributed in the Czech population. *Med Sci Monit*. 2012;18(8):CR512–7. <https://doi.org/10.12659/msm.883272>
 - Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1239–46. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.015>
 - SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

- Казакوف Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук. *Ruslan Ye. Kazakov*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>
- Чеча Ольга Александровна, канд. биол. наук. *Olga A. Checha*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7900-1078>
- Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
- Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
- Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук. *Elena Yu. Demchenkova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
- Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
- Евтеев Владимир Александрович. *Vladimir A. Evteev*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>
- Белков Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор. *Sergey A. Belkov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>
- Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор. *Alexei B. Prokofiev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Статья поступила 26.09.2019
После доработки 06.11.2019
Принята к печати 17.02.2020

Article was received 26 September 2019
Revised 6 November 2019
Accepted for publication 17 February 2020



Мониторинг информации по безопасности лекарственных средств — рекомендации зарубежных регуляторных органов

В результате анализа административных решений зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенного экспертами Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, было выявлено 16 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: норэпинефрин, ксилометазолин, мометазон, лираглутид, эксенатид, инсулин деглудек, терипаратид, прогестерон, гестоден, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, норгестрел, линэстренол, левоноргестрел, медроксипрогестерон, местранол, номегэстрол, норэтистерон, норгестимат, хлормадион, ципротерон, эстрадиол, этилэстрадиол, этонгестрел, этинилэстрадиол, финастерид, абиратерон, тиамазол, омега-3 жирные кислоты, питавастатин.

Ключевые слова: нежелательные реакции; пострегистрационные исследования; профиль безопасности; лекарственные средства; инструкции по медицинскому применению; фармаконадзор

Для цитирования: Мониторинг информации по безопасности лекарственных средств — рекомендации зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):52–54. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-52-54>

***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; shubnikovaev@expmed.ru

Monitoring Drug Safety Information— Recommendations of Foreign Regulatory Authorities

Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recoil of medicines and/or the need for changes in the instructions for their medical use due to changes in the safety profile, conducted by experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products revealed 16 administrative decisions. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: norepinephrine, xylometazoline, mometason, liraglutide recombinant, exenatide, insulin recombinant human, insulin degludec, teriparatide, progesterone, gestodene, desogestrel, dienogest, drospirenone, norgestrel, lynestrenol, levonorgestrel, medroxyprogesterone, mestranol, nomegestrol, norethisterone, norgestimate, chlormadinone, cyproterone, estradiol, ethinylestradiol, etonogestrel, ethinylestradiol, finasteride, abiraterone, thiamazole, omega-3-acid ethyl esters, pitavastatin.

Keywords: adverse reactions; postmarketing studies; security profile; drugs; instructions for medical use; pharmacovigilance

For citation: Monitoring drug safety information—recommendations of foreign regulatory authorities. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):52–54. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-52-54>

***Corresponding author:** Elena V. Shubnikova; shubnikovaev@expmed.ru

Данная информация носит справочный характер

Средства, влияющие на вегетативную нервную систему

Норэпинефрин. В марте 2018 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств (ЛС), содержащих норэпинефрин, информацией о риске развития стресс-индуцированной кардиомиопатии (синдром такоцубо)¹.

Ксилометазолин. В октябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Особые указания и меры предосторожности» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ксилометазолин, информацией о риске развития желудочковой аритмии у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT².

Иммунодепрессанты

Мометазон. В мае 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих мометазон, информацией о риске развития центральной серозной хориоретинопатии³.

¹ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5–8 March 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/136563/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-march-2018-prac-meeting_en.pdf

² PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29–31 October 2018 (EMA/PRAC/758152/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-31-october-2018-prac-meeting_en.pdf

³ ELOCON (NDA-019543) (MOMETASONE FUROATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/21/2018 (SUPPL-28). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1586>

Гипогликемические средства

Лираглутид. В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Особые указания и меры предосторожности» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих лираглутид, информацией о риске развития ангионевротического отека⁴.

В июне 2019 г. Регуляторное агентство Великобритании по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эксенатид, лираглутид и дулаглутид, информацией о риске развития кетоацидоза⁵.

В ноябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Особые указания и меры предосторожности» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих агонисты рецептора ГПП-1 (дулаглутид, эксенатид, лираглутид), информацией о риске развития кетоацидоза⁶.

Инсулин деглудек. В феврале 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих инсулин деглудек, информацией о риске развития острого холецистита⁷.

Гормональные средства, корректирующие работу эндокринной системы

Терипаратид. В январе 2018 г. Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices

Agency, PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих терипаратид, информацией о риске развития острой гипотензии, потери сознания и шока, которые могут произойти сразу же после приема препарата или через несколько часов⁸.

Прогестерон. В августе 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих прогестерон, информацией о риске развития острой эозинофильной пневмонии⁹.

Гормональные контрацептивы (гестоден, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, прогестерон, норгестрел, линэстренол, левоноргестрел, медроксипрогестерон, местранол, номегэстрол, норэтистерон, норгестимат, хлормадинон, ципротерон, эстрадиол, этилэстрадиол, этногестрел, этинилэстрадиол). В октябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гормональные контрацептивы, информацией о риске суицидов¹⁰.

Финастерид. В феврале 2019 г. Health Canada на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих финастерид, информацией о риске развития суицидальных мыслей и самоповреждения¹¹.

Абиратерон. В июне 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих абиратерон, информацией о риске удлинения

⁴ SAXENDA (NDA-206321) (LIRAGLUTIDE RECOMBINANT). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/19/2018 (SUPPL-7). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=438>

⁵ GLP-1 receptor agonists: reports of diabetic ketoacidosis when concomitant insulin was rapidly reduced or discontinued. MHRA; 2019. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued>

⁶ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26–29 November 2018 PRAC meeting. (EMA/PRAC/826440/2018). EMA; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf

⁷ XULTOPHY 100/3.6 (NDA-208583) (INSULIN DEGLUDEC; LIRAGLUTIDE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/27/2019 (SUPPL-10). FDA; 2019.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1863>

⁸ Revision of Precautions. Teriparatide acetate (subcutaneous injection). PMDA; 2018. <http://www.pmda.go.jp/files/000222153.pdf>

⁹ PROGESTERONE (NDA-017362) (PROGESTERONE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 08/21/2018 (SUPPL-111). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1658>

¹⁰ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 1–4 October 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/689235/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf

¹¹ Summary Safety Review — Proscar and Propecia (finasteride) — Health Canada. Health Canada; 2019. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00218>.

интервала QT и развития желудочковой аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes)¹².

Тиамазол. В ноябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении разделов «Особые указания и меры предосторожности», «Фертильность, беременность и лактация» и «Нежелательные реакции» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих тиамазол, информацией о риске развития острого панкреатита, а также о риске возникновения врожденных пороков развития при применении препарата во время беременности¹³.

Гиполипидемические средства

Омега-3 жирные кислоты. В марте 2019 г. эксперты Комитета по лекарственным средствам для применения у человека ЕМА (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) пришли к выводу, что данные ЛС не эффективны для профилактики рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний

и их не следует более применять с этой целью. Держателям регистрационных удостоверений ЛС, содержащих омега-3 жирные кислоты, было рекомендовано исключить из показаний к медицинскому применению вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний¹⁴.

В апреле 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих омега-3 жирные кислоты, информацией о риске развития крапивницы¹⁵.

Питавастатин. В мае 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих питавастатин, информацией о риске развития иммуноопосредованной некротической миопатии, печеночной дисфункции и гипергликемии¹⁶.

*Шубникова Е.В., Дармостукова М.А.,
Снегирева И.И., Журавлева Е.О.*

¹² ZYTIGA (NDA-202379) (ABIRATERONE ACETATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/03/2019 (SUPPL-27). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=247>

¹³ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26–29 November 2018 PRAC meeting. (EMA/PRAC/826440/2018). EMA; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf

¹⁴ EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack. EMA; 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-omega-3-fatty-acid-medicines-are-not-effective-preventing-further-heart-problems-after>

¹⁵ LOVAZA (NDA-021654) (OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/03/2019 (SUPPL-43). FDA; 2019.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1913>

¹⁶ LIVALO (NDA-022363) (PITAVASTATIN CALCIUM). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/16/2019 (SUPPL-15). FDA; 2019.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=560>



RegLec – EAЭС

20–22 апреля 2020 г.

Москва, гостиница
«Холидей Инн Москва
Сокольники»

Научно-практическая конференция «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРТИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» «РЕГЛЕК – EAЭС 2020»

В конференции примут участие ведущие эксперты и представители регуляторных органов стран EAЭС (Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан и др.), сотрудники зарубежных и российских фармацевтических компаний производителей и поставщиков лекарственных средств.

Основные темы конференции:

- Особенности организации проведения регуляторных процедур по правилам EAЭС в странах союза. Организация информационного обмена;
- Очистка промышленных линий по производству ЛС и пределы воздействия на здоровье;
- Экспертиза материалов регистрационного досье в части оценки качества по процедурам EAЭС;
- Особая продукция — особая регистрация;
- Инспектирование в EAЭС: кого, когда, зачем и как;
- Место инновационных (гибридных) ЛП в системе регистрации EAЭС;
- Экспертные требования к оценке соотношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения препаратов: критический взгляд на анализируемые досье;
- Надлежащая регуляторная практика EAЭС;
- Формирование и использование информации о лекарственных препаратах: что нужно знать фармпроизводителю;
- Актуальные вопросы экспертизы и регистрации лекарственных средств;
- Выпуск в гражданский оборот ЛП: система заработала, есть ли проблемы;
- Актуальное состояние применения правил и требований EAЭС при подаче электронного общего технического документа;
- Различные подходы к маркировке ЛП на этапе технологического процесса;
- Другие актуальные вопросы в сфере экспертизы лекарственных средств.

Программа конференции и заявка на участие на сайте www.fru.ru

