

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

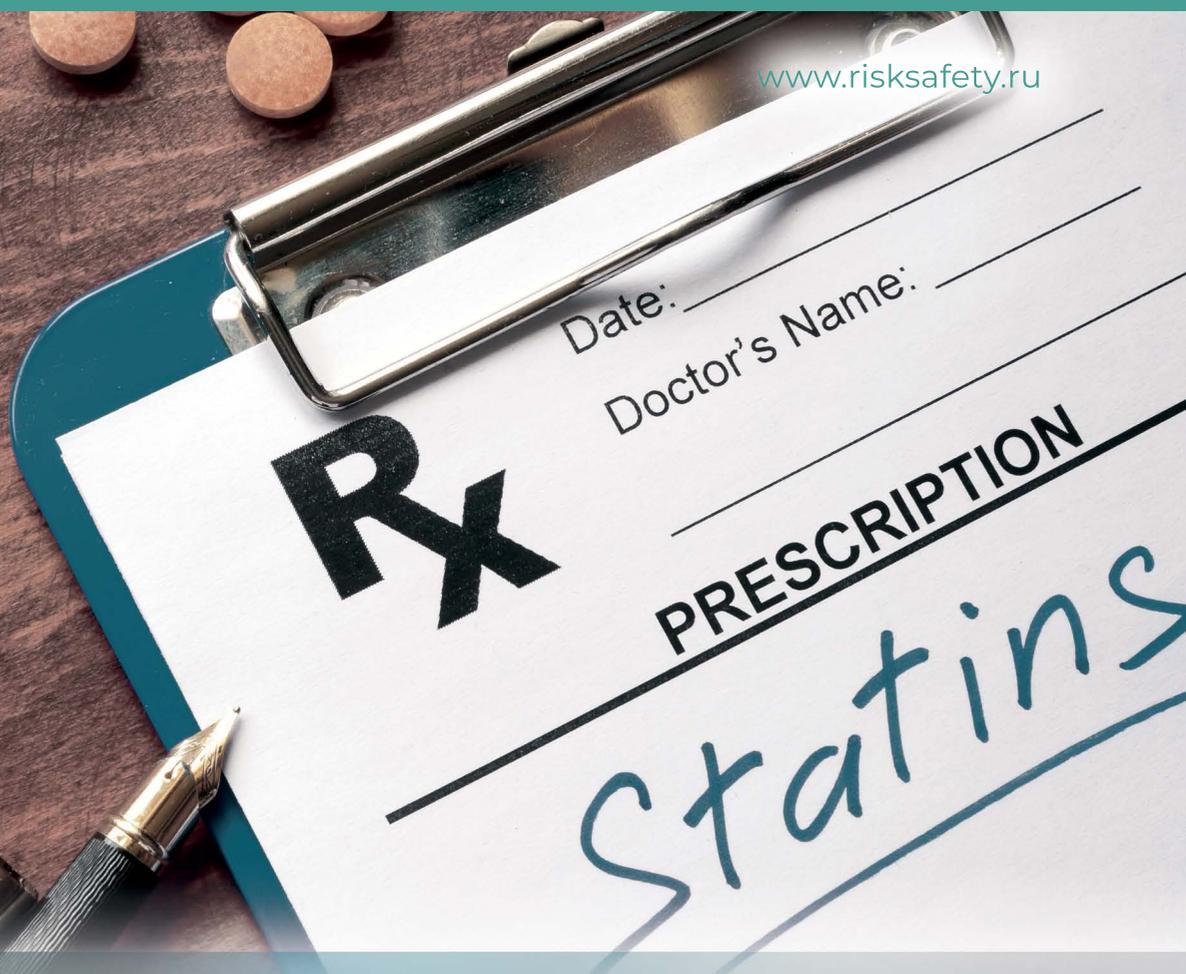
БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru

№ 3 (2023)

Безопасность и риск фармакотерапии



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Современная гиполипидемическая терапия: не только статины

TOM
VOL. 11

№
NO. 3

2023





Дорогие читатели и авторы!

Мы привычно восхищаемся великими учеными-медиками прошлого, их талантом и способностью предвидения, но часто недостаточно ценим, а порой не знаем, не помним имен современников, совершивших великие открытия.

Нобелевская ассамблея Каролинского института приняла решение присудить Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 1985 год совместно Майклу С. Брауну и Джозефу Л. Гольдштейну за открытия, касающиеся «регуляции метаболизма холестерина». В пресс-релизе было отмечено, что «Майкл С. Браун и Джозеф Л. Гольдштейн своими открытиями произвели революцию в наших знаниях о регуляции метаболизма холестерина и лечении заболеваний, вызванных аномально повышенным уровнем холестерина в крови. Они обнаружили, что клетки на своей поверхности имеют рецепторы, которые опосредуют поглощение холестеринсодержащих частиц, называемых липопротеинами низкой плотности, которые циркулируют в кровотоке».

Открытия М. Брауна и Д. Гольдштейна привели к созданию новых принципов лечения и профилактики атеросклероза. Нобелевский комитет справедливо назвал их труды революционными, как, помните, у В. Маяковского: он «...раскрыл истории законы». Действительно, создание стройной картины обмена холестерина в организме послужило фундаментом для современной фармакотерапии гиперлипидемий.

Казалось бы, не требующая дополнительных доказательств теория, тем не менее, подвергалась сомнениям. Так, в статье «Великий миф о холестерине; печальные последствия ошибки Брауна и Гольдштейна», опубликованной в 2011 году в *Quarterly Journal of Medicine*, ее автор D. Adams посчитал, что к печальным последствиям «мифа» можно отнести: пустую трату денег на анализы крови на холестерин; пустую трату денег на статины; авитаминоз жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е), присутствующих в сливочном масле, цельном молоке и животном жире, из-за их недоедания; страх употребления яиц, способствующий нездоровой диете; рахит у мужчин среднего возраста из-за недостатка витамина D вследствие употребления маргарина и обезжиренного молока. К сожалению, эти обвинения, кажущиеся сейчас анекдотичными, в форме страхов разной степени выраженности продолжают присутствовать в обществе.

Именно поэтому главная тема данного выпуска журнала посвящена вопросам, связанным с гиполипидемической терапией лекарственными препаратами различных групп – как статинами, применяющимися уже несколько десятилетий, так и новыми препаратами, такими, как антагонисты PCSK9 и бемпедоевая кислота.

В чем заключается реальное, практическое значение открытий М. Брауна и Д. Гольдштейна? Прежде всего, в создании эффективных гиполипидемических средств, которые позволяют значительно снижать уровень холестерина и частоту развития сердечно-сосудистых событий. Как следствие, удалось достигнуть популяционного сдвига в возрастной группе риска среднего уровня холестерина с 5,5 ммоль/л в 1999 году до 4,8 ммоль/л в 2018 году.

Свою статью в журнале *Science* в 1996 году М. Браун и Д. Гольдштейн оптимистично назвали «Heart attacks: gone with the century?» («Сердечные приступы: ушли вместе с веком?»). Похоже, что их предсказание имеет все шансы сбыться. Правда, с некоторым опозданием.

С уважением,
Ренад Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО – филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

Гавриленко Лариса Николаевна, канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Зиганшина Лилия Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова Аида Аширалиевна, д-р мед. наук, доцент, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

Зырянов Сергей Кенсаринвич, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Иежица Игорь Николаевич, д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кононова Светлана Владимировна, д-р фарм. наук, доцент, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Лепяхин Владимир Константинович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, Казанская ГМА – филиал РМАНПО (Казань, Россия)

Нейман Инесса, Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Солонина Анна Владимировна, д-р фарм. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Яхно Николай Николаевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Учредитель и издатель

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес учредителя и редакции

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Редакция

Тел.: +7(499)190-18-18 (доб. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова Ольга Федоровна

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

Ответственный редактор тематического выпуска

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

Научный редактор

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук

Редактор

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода

Балтина Любовь Александровна

Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография

ООО «Издательство «Триада»:

170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

150 экз. Цена свободная

Подписано в печать

26.09.2023

Дата выхода в свет

30.09.2023

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» – 57940,

в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57940

Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов в сфере охраны здоровья и фармацевтической деятельности 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: Фармакология, клиническая фармакология; Внутренние болезни, Неврология, Геронтология и гериатрия.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 2,149.

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), RUSMED, его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек Российская государственная библиотека, КиберЛенинка, ЭБС ЛАНь, DOAJ, WorldCat, Академия Google (Google Scholar), Base и др.

Требования к оформлению статей и порядок их предоставления размещены на сайте www.risksafety.ru

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International CC-BY 4.0.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82932 от 14 марта 2022 г.

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2023

Safety and risk of pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

Larisa N. Gavrilenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Lilia E. Ziganshina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Igor N. Iezhitsa, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)

Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof.,

Deputy Editors-in-Chief

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Kazan, Russia)

Inessa Neyman, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay N. Yakhno, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Founder and publisher

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

Postal address of the founder and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

tel.: +7(499)190-18-18 (ext. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

tel.: +7(495)121-06-00 (ext. 63-05)

Executive Editor

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Guest Editor for the Special Issue

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Science Editor

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.)

Editor

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor

Liubov A. Baltina

Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company

"Triada" publishing house:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

150 copies. Free price

Passed for printing

26.09.2023

Date of publication

30.09.2023

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a unique journal providing information to healthcare and pharmacy professionals on pharmacotherapy issues related to risks of adverse drug reactions. It covers relevant aspects of medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and improvement of disease prevention and treatment methods. It publishes the results of studies investigating mechanisms and manifestations of adverse drug reactions and updates the readers on the regulatory decisions to suspend, withdraw, or revoke marketing authorisations or to demand variation of patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles.

The journal publishes original articles, reviews, clinical case studies related to one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology; Internal diseases, Neurology, Gerontology and geriatrics.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The journal's two-year RISC impact factor is 2.149.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), RUSMED, with the archive included in major aggregator databases, such as Russian State Library, CyberLeninka, Lan' ELS, DOAJ, WorldCat, Google Academy (Google Scholar), Base, etc.

The requirements for the layout and submission of articles are posted on the website www.risksafety.ru

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript.

The content is licensed under Creative Commons Attribution International CC-BY 4.0.

The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI: No. FS77-82932 dated 14 March 2022.

АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ

«Переход к принципам и правилам Евразийского экономического союза по неклинической разработке лекарственных средств – изменения, проблемы и перспективы»

А.А. Спасов

ГЛАВНАЯ ТЕМА: СОВРЕМЕННАЯ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:
НЕ ТОЛЬКО СТАТИНЫ

Статин-индуцированная миопатия

Д.А. Сычев, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова,
А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Е.В. Миронова

Гиполипидемическая терапия: профиль безопасности статинов по данным регионального фармаконадзора
Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан

Антагонисты PCSK9: эффективность в клинической практике и основные направления создания новых лекарственных средств

А.А. Некипелова, Р.Н. Аляутдин

Эффективность и безопасность бемпедоевой кислоты как нового гиполипидемического средства
И.А. Мазеркина, Т.М. Букатина, Т.В. Александрова

ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VITRO*
К КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

Применение зебраданио (zebrafish) в доклинических исследованиях лекарственных средств: проблемы и перспективы

А.В. Калуев, М.М. Котова, А.Н. Икрин, Т.О. Колесникова

Современные подходы к оценке эндокринной токсичности лекарственных средств в доклинических исследованиях
Д.А. Бабков

Устойчивость к антимикробным средствам – фактор риска системы биобезопасности
С.Н. Орехов, А.А. Мохов, А.Н. Яворский

Современные подходы к оценке эффективности и безопасности применения ламотриджина при лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, у детей и подростков
В.В. Архипов, Н.В. Чебаненко, Д.М. Медная, К.М. Манцеров

AUTHORITATIVE OPINION

246 **“Transition to the non-clinical drug development principles and rules of the Eurasian Economic Union: changes, challenges, and prospects”**

A.A. Spasov

MAIN TOPIC:
CURRENT LIPID-LOWERING THERAPY.
STATINS AND MORE

252 **Statin-Induced Myopathy**

D.A. Sychev, T.M. Ostroumova, O.D. Ostroumova,
A.I. Kochetkov, S.V. Batyukina, E.V. Mironova

271 **Safety of Lipid-Lowering Therapy with Statins according to a Regional Pharmacovigilance Centre**

E.O. Kochkina, N.V. Verlan

279 **PCSK9 Antagonists: Clinical Efficacy and Main Trends in the Development of New Medicines**

A.A. Nekipelova, R.N. Alyautdin

292 **Bempedoic Acid: Safety and Efficacy of a New Lipid-Lowering Agent**

I.A. Mazerkina, T.M. Bukatina, T.V. Alexandrova

FROM *IN VITRO* EXPERIMENTS
TO CLINICAL STUDIES

303 **Using Zebrafish in Preclinical Drug Studies: Challenges and Opportunities**

A.V. Kalueff, M.M. Kotova, A.N. Ikrin, T.O. Kolesnikova

322 **Current Approaches to the Preclinical Assessment of Endocrine Toxicity**

D.A. Babkov

336 **Antimicrobial Resistance: A Risk Factor for the Biosafety System**

S.N. Orekhov, A.A. Mokhov, A.N. Yavorsky

348 **Current Approaches to Assessing the Safety and Efficacy of Lamotrigine in Children and Adolescents with Epileptic Syndromes Associated with Focal Seizures**

V.V. Arkhipov, N.V. Chebanenko, D.M. Mednaya,
K.M. Mantserov

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251>

Интервью | Interview



Александр СПАСОВ
«Переход к принципам
и правилам Евразийского
экономического союза
по неклинической
разработке лекарственных
средств — изменения,
проблемы и перспективы»

Alexander SPASOV
“Transition to the non-clinical
drug development principles
and rules of the Eurasian
Economic Union: changes,
challenges, and prospects”

РЕЗЮМЕ

Развитие отечественной фармацевтической промышленности на основе современных достижений науки и техники является важной стратегической задачей России в контексте обеспечения лекарственной независимости. Для разработки лекарственных средств, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем фармацевтических рынках, необходима гармонизация отечественных и зарубежных правил и требований к проведению неклинических и клинических исследований.

В интервью представлено авторитетное мнение Александра Алексеевича Спасова, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России об изменениях в нормативных требованиях к неклиническим и клиническим исследованиям безопасности лекарственных препаратов в связи с переходом Российской Федерации к их регистрации по требованиям Евразийского экономического союза. Рассмотрены вопросы разработки и перспектив использования новых методов исследований — компьютерного моделирования, исследований на человеческих клеточных культурах, на альтернативных животных объектах — для создания и применения более надежных тест-систем для быстрого анализа при фармакологических и токсикологических исследованиях.

Ключевые слова: доклинические исследования; клинические исследования; Евразийский экономический союз; регистрационное досье на лекарственный препарат; токсикокинетика; фармакологическая безопасность; исследования *in silico*; фототоксичность; эндокринотоксичность; офтальмотоксичность

© А.А. Спасов, 2023

Для цитирования: Спасов А.А. Переход к принципам и правилам Евразийского экономического союза по неклинической разработке лекарственных средств – изменения, проблемы и перспективы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):246–251. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251>

Transition to the Non-Clinical Drug Development Principles and Rules of the Eurasian Economic Union: Changes, Challenges, and Prospects

Alexander A. Spasov

ABSTRACT

It is strategically critical to secure pharmaceutical independence for Russia by developing the industry using the latest achievements in science and technology. The development of nationally and internationally competitive medicines calls for the harmonisation of national and international requirements for non-clinical and clinical studies.

In this interview, Alexander A. Spasov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics of the Volgograd State Medical University, voices his authoritative opinion on the changes to the regulatory requirements for non-clinical and clinical studies of medicinal products that are related to the transition of the Russian Federation to the Eurasian Economic Union marketing authorisation requirements. Alexander A. Spasov touches upon the development and application potential of cutting-edge research methods (*in silico*, human cell-based and alternative animal-based methods) for the creation and implementation of more reliable and rapid test systems for pharmacology and toxicity studies.

Key words: non-clinical studies; clinical studies; Eurasian Economic Union; registration dossier; toxicokinetics; safety pharmacology; *in silico* studies; phototoxicity; endocrine toxicity; ophthalmotoxicity

For citation: Spasov A.A. Transition to the non-clinical drug development principles and rules of the Eurasian Economic Union: changes, challenges, and prospects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):246–251. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251>

– Александр Алексеевич, вопросы эпидемических вызовов и быстрого реагирования на них в последние несколько лет стали одними из центральных для систем здравоохранения всего мира. Изменились ли на этом фоне подходы к созданию новых лекарственных препаратов?

Принцип «не навреди» является доминирующим при создании лекарственных препаратов. В процессе разработки инновационных лекарственных средств исследователи обязательно решают две задачи: подтвердить их эффективность и безопасность. С этой целью используются различные современные технологии, на базе которых создаются достаточно сложные, трудоемкие и в большинстве случаев долгосрочные программы исследований, что не всегда позволяет оперативно разрабатывать лекарственные

средства для терапии заболеваний и состояний, вызванных инфекционными и неинфекционными эпидемиями. Для более оперативного реагирования на эпидемические вызовы в некоторых странах используют сокращенные программы исследований, при этом полной гарантии соблюдения принципа «не навреди» нет. Ведущие мировые центры по изучению токсикологии лекарственных средств предпринимают большие усилия для создания тестов и систем исследований, позволяющих в короткий срок и с высокой степенью надежности провести неклинические и клинические исследования новых препаратов. Отечественным исследователям необходимо также активно участвовать в этом процессе, внедряя современные технологии и разрабатывая конкурентоспособные системы.

– Важнейшей составляющей национальной безопасности России является обеспечение лекарственной независимости. Какие успехи достигнуты в этом направлении и что еще предстоит сделать?

Для обеспечения лекарственной независимости Россия реализует комплекс мероприятий по возрождению отечественной фармацевтической промышленности на основе современных достижений науки и техники. Практически завершена государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы» («Фарма-2020»), которая показала, что отечественные компании достигли определенного уровня разработки, производства и вывода на фармацевтический рынок новых лекарственных препаратов. В июне 2023 г. Правительство Российской Федерации утвердило «Стратегию развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» («Фарма-2030»), которая призвана решить обширный комплекс задач по обеспечению лекарственной независимости нашей страны. В рамках Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) разработаны и активно внедряются в практику научных исследований новых лекарственных средств «Правила надлежащей лабораторной практики» (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81) и «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78).

Важным этапом для направленного поиска эффективных лекарственных средств было издание приказа Минпромторга России и Минздрава России от 16.05.2016 № 1605/308н «Об утверждении перечня биомиметов для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов». Отработан механизм пополнения данного списка биомиметов, который активно используется отечественными исследователями. С 2023 г. реализуется федеральный проект «Медицинская наука для человека» (распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.03.2023 № 620-р), в рамках которого продолжена политика выделения ассигнований, направленных на проведение клинических исследований новых лекарственных средств. Минздрав России утвердил приоритетные направления для осуществления разработок в интересах здравоохранения. Это только часть организационных мероприятий по созданию системы разработки

отечественных инновационных лекарственных средств.

В процессе реализации стратегии «Фарма-2020» и других постановлений активно проводилась модернизация системы образования и подготовки современных кадров с высшим и средним образованием, открыты новые производственные площадки по выпуску фармацевтической продукции. Созданы и функционируют 7 инновационных внедренческих центров в области разработки лекарственных средств, проведено несколько сотен доклинических исследований лекарственных средств, несколько десятков клинических исследований. В Стратегии развития фармацевтической промышленности «Фарма-2030» красной нитью проходит задача перехода на разработку инновационных лекарственных средств, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках. Все это требует гармонизации отечественных и зарубежных правил и требований к проведению неклинических и клинических исследований инновационных лекарственных средств.

– В настоящее время активно проводятся мероприятия по переходу к единому фармацевтическому рынку Евразийского экономического союза, значение которого в условиях санкций возрастает. Какие это вызывает сложности на стадии проведения доклинических исследований лекарственных средств?

При переходе с 2021 г. в Российской Федерации к требованиям Евразийского экономического союза (ЕАЭС) по проведению доклинических исследований возникли некоторые нормативные несоответствия, вызывающие существенные сложности при подготовке доклинических досье на лекарственные препараты, разработанные до этой даты. Во-первых, исследования (главным образом токсикологические и фармакокинетические) зачастую выполнялись не по правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), также появились новые виды исследований (токсикокинетика, фармакологическая безопасность, фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия), которые ранее не проводились или им не уделялось должного внимания. Исследования других видов токсичности в перечне требований ЕАЭС сохранились, но их рекомендуемые объемы значительно возросли. Особенно это касается хронической токсичности: например, существенно расширен перечень органов, используемых при проведении гистоморфологических

исследований. Только при изучении хронической токсичности в полном объеме по рекомендациям ЕАЭС можно принимать решение о целесообразности исследования эндокринологической токсичности потенциальных лекарственных средств, выносить заключение о фармакологической безопасности, проводить расчеты максимально рекомендованной начальной дозы препарата для проведения клинических исследований I фазы.

Во-вторых, сопоставляя российские требования и требования ЕАЭС к доклинической разработке лекарственных средств, следует обратить внимание на новые разделы отчетной документации, такие как токсикокинетика, фармакологическая безопасность, фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия. И если по первым двум направлениям исследований имеются рекомендации ЕАЭС (Рекомендации Коллегии ЕЭК от 22.12.2020 № 33 и от 27.10.2020 № 18), то при изучении взаимодействия лекарственных средств необходимо пересмотреть подходы к проведению фармакодинамических и фармакокинетических исследований, на основании которых формируется отчет о возможном взаимодействии лекарственных средств.

– Какие еще изменения в процедуре токсикологических исследований, на ваш взгляд, наиболее значимы? Расширился ли спектр изучения специфических видов токсичности?

Особо следует отметить исследования потенциальных лекарственных средств на фотобезопасность. В «Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств», утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78, отмечено, что при наличии признаков, указывающих на связывание действующего вещества с меланином (специальное исследование на пигментированных крысах), следует рассмотреть вопрос о необходимости оценки фототоксичности.

Нужно обратить особое внимание и на такие виды токсичности, как эндокринологическая токсичность и офтальмотоксичность. В экспертном заключении согласно правилам ЕАЭС оценка данных показателей не предусмотрена, однако зарубежные регуляторные органы требуют проведения соответствующих исследований. Если разработчики планируют выводить свой препарат на зарубежные фармацевтические рынки, то данные требования должны быть соблюдены. На эндокринологическую в первую очередь необходимо исследовать препараты для лечения

эндокринных заболеваний, требующих применения в течение длительного времени, а также при наличиистораживающей информации, полученной в доклинических исследованиях токсикологии. В этом плане необходимо обратить внимание на методические рекомендации МР 1.2.0313-22 «Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей», утвержденные 30.12.2022 Главным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой. Приведенный в документе перечень эндокринных разрушителей включает в себя также лекарственные средства. Аналогичная ситуация наблюдается применительно к офтальмотоксическому действию препаратов (местнораздражающее, катарактогенез, влияние на внутриглазное давление и ретинопатии).

При формировании регистрационного досье на инновационное лекарственное средство по правилам ЕАЭС необходимо представить в регуляторный орган производственный регламент на синтез фармакологической активной субстанции и образцы субстанции в условиях реального промышленного (соответствующего требованиям надлежащей производственной практики (GMP)), а не лабораторного производства, как ранее разрешалось в Российской Федерации, нормативно-техническую документацию на лекарственную форму и ее образцы, созданные в условиях производства по правилам GMP (ранее в Российской Федерации разрешалось представлять лабораторные образцы и документы). Выполнение всех этих требований, безусловно, положительно скажется на качестве разрабатываемых лекарственных препаратов.

– Александр Алексеевич, доклинические исследования, как правило, ассоциируются с проведением экспериментов на животных. Какие тенденции прослеживаются сегодня в плане использования альтернативных методов исследования и модельных организмов?

Национальный исследовательский совет США (National Research Council, NRC) в 2007 г. подготовил дорожную карту – «Тестирование на токсичность в XXI веке: видение и стратегия». Документ рекомендовал переход от традиционных подходов к изучению токсичности на животных, основанной на клинических и гистопатологических наблюдениях, к токсикологии, опирающейся на изучение нарушений молекулярных событий и клеточных путей с использованием *in vitro* анализов и компьютерного моделирования. На основании рекомендаций,

содержащихся в документе, был создан Меморандум о взаимопонимании (MOU), который подписали Национальный институт наук об окружающей среде (NIEHS) / Национальная программа токсикологии (NTP), Национальные институты здравоохранения (NIH), Министерство здравоохранения и социальных служб США, Национальный центр развития трансляционных наук (NCATS), Национальные институты здравоохранения (NIH), Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), Министерство здравоохранения и социальных служб США, Национальный центр вычислительной токсикологии, Управление исследований и разработок, Агентство по охране окружающей среды США (EPA).

Это сотрудничество, неофициально называемое Tox21, было создано для решения следующих задач:

- разработки новых методов тестирования с целью установления влияния исследуемого вещества на биологические процессы;
- увеличения количества тестируемых веществ;
- сокращения количества используемых лабораторных животных, времени тестирования, усилий, затрат.

При ознакомлении с европейскими и американскими руководствами по изучению неклинической безопасности лекарственных средств обращает на себя внимание активное использование методов *in silico* (компьютерное моделирование), на клеточных культурах, рыбах. Так, в США принят закон S.5002 (FDA Modernization Act 2.0 от 29.09.2022), направленный на ограничение (для косметических средств – полный запрет) финансирования исследований на животных и разрешающий выделение бюджетных средств для организации исследований *in vitro* на человеческих клеточных культурах, а также *in silico* с использованием компьютерного моделирования.

Следует отметить, что в некоторых странах (США, Великобритания и др.) существенно ограничивают исследования на грызунах при тестировании фармакологических препаратов. Начинают активно использовать альтернативные модели: водных позвоночных, например зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*), а также простейших – дафний и одноклеточных инфузорий. Исследования на зебраданио позволяют существенно оптимизировать доклинические исследования ввиду быстрого развития, низкой

стоимости, высокой плодовитости, а также существенной физиологической и генетической гомологии этого вида с человеком. Данный объект активно используется для исследования фармакологических препаратов и новых химических соединений как в токсикологических исследованиях, так и в трансляционной медицине в странах Европейского союза и в США.

Таким образом, на основании приведенных данных следует отметить усложнение доклинических токсикологических и фармакологических исследований, повышение качества исследований и безопасности разрабатываемых потенциальных лекарственных средств. Вместе с тем отмечается тенденция к более активному использованию компьютерного моделирования, исследований на человеческих клеточных культурах, на альтернативных животных объектах (рыбы, дафнии, инфузории) с целью разработки более надежных и быстрых тест-систем для фармакологических и токсикологических исследований.

– Как вы в целом оцениваете последствия перехода к процедуре разработки и регистрации препаратов по правилам ЕАЭС?

Переход в Российской Федерации к принципам и правилам ЕАЭС в доклинических и клинических исследованиях при разработке инновационных лекарственных средств является естественным этапом формирования единого фармацевтического рынка. Это позволит повысить качество исследований, проводимых при создании лекарственных препаратов, и активизировать международное сотрудничество в сфере обращения лекарственных средств.

Следует отметить, что общий объем исследований и время, необходимое для их выполнения, возрастают. Поэтому нужно более внимательно относиться к таким новым направлениям токсикологического и фармакологического изучения фармакологически активных субстанций, как исследования на человеческих клеточных культурах, включая трансфицированные клетки, компьютерное моделирование, внедрение новых технологий изучения острой и хронической токсичности, специфических видов токсичности, использование альтернативных животных объектов. Российскими учеными проводятся активные исследования в этих направлениях, что вселяет некоторую надежду на успешное создание инновационных лекарственных средств с высокой эффективностью и безопасностью для человека и их всестороннее изучение. Следует отметить,

что соблюдение существенно возросших требований к неклиническому изучению токсикологии и безопасности потенциальных препаратов является достаточно сложной задачей даже для крупных научных центров нашей страны. Необходимо сконцентрировать проведение таких исследований в центрах компетенций, указанных в стратегии «Фарма-2030», и сделать их результаты доступными и открытыми для всех российских разработчиков потенциальных лекарственных средств. Очень важна интеграция и кооперация этих центров — нет необходимости проводить сложные и дорогостоящие исследования в каждом из них. Подобная кооперация повысит качество исследований, ускорит их проведение и позволит сэкономить бюджетные средства. Считаю, что Минздраву России как регуляторному органу необходимо разработать рекомендации по приведению материалов

досье по доклиническим исследованиям в соответствии с правилами ЕАЭС, в первую очередь для участников программы «Фарма-2020», которые проводили исследования по российским требованиям, а представляют свои разработки на экспертизу после вступления в силу правил ЕАЭС.

Переход к принципам и правилам ЕАЭС в области доклинической разработки лекарственных средств, основанным на международных стандартах, позволяет повысить уровень обеспечения населения России эффективными и безопасными препаратами, развить конкурентоспособную и импортонезависимую фармацевтическую промышленность. Достижения последних лет показали готовность отрасли перестраиваться и успешно внедрять современные стандарты в практику создания новых лекарственных препаратов.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН,
д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>
aspasov@mail.ru

Alexander A. Spasov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>
aspasov@mail.ru

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270>

Обзорная статья | Review



Статин-индуцированная миопатия

Д.А. Сычев¹, Т.М. Остроумова², О.Д. Остроумова^{1,2}, А.И. Кочетков^{1,✉}, С.В. Батюкина¹, Е.В. Миронова³

¹ Федеральное 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

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

³ Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Волоколамское шоссе, д. 84, Москва, 125367, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Кочетков Алексей Иванович ak_info@list.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Статины как основной класс препаратов для коррекции дислипидемий у различных категорий пациентов исключительно широко применяются в клинической практике. Вместе с тем данные препараты способны вызывать статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) — наиболее частую нежелательную реакцию на фоне статинотерапии, которая в ряде случаев может достигать степени тяжести, угрожающей жизни пациента.

Цель. Систематизация сведений, касающихся эпидемиологии САМС, их классификации, патофизиологических механизмов развития, факторов риска и практических рекомендаций для врачей первичного звена по выявлению и тактике ведения пациентов с данным осложнением фармакотерапии.

Обсуждение. САМС — собирательный термин, объединяющий различные варианты миопатий при статинотерапии. Показано, что распространенность САМС существенно различается по данным имеющихся публикаций и, вероятно, зависит от дизайна исследования, критериев включения и рассматриваемого препарата. Предполагаемые механизмы развития САМС многообразны и включают, в частности, генетически детерминированные процессы, нарушения в функционировании митохондрий, дефекты внутриклеточных сигнальных и метаболических путей, а также иммуноопосредованные реакции. К основным известным факторам риска САМС относятся применяемая высокая доза статинов, межлекарственные взаимодействия, генетические полиморфизмы, женский пол, пожилой возраст, азиатская раса, заболевания почек, печени, мышц в анамнезе, тяжелые физические нагрузки. Общепризнанные алгоритмы диагностики САМС в настоящее время отсутствуют, вместе с тем для выявления данной нежелательной реакции клиницисту необходимо учитывать характер клинической картины и наличие временной связи между терапией препаратами и дебютом симптомов. Важную роль также играет динамика уровня миоспецифических ферментов, а в ряде случаев — данные серологического исследования крови на антитела к 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктазе.

Выводы. Для обеспечения безопасности фармакотерапии статинами важную роль играет повышение информированности клиницистов о факторах риска, клинических и лабораторно-инструментальных признаках САМС, а также о необходимости динамического контроля состояния пациентов, в том числе с привлечением врачей — клинических фармакологов.

Ключевые слова: безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; гиполипидемические средства; статины; миопатия; миалгия; миозит; рабдомиолиз; статин-индуцированная некротизирующая аутоиммунная миопатия

Для цитирования: Сычев Д.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Батюкина С.В., Миронова Е.В. Статин-индуцированная миопатия. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):252–270. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Д.А. Сычев — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© Д.А. Сычев, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Е.В. Миронова, 2023

Statin-Induced Myopathy

Dmitry A. Sychev¹, Tatiana M. Ostroumova², Olga D. Ostroumova^{1,2}, Aleksey I. Kochetkov^{1,✉},
Svetlana V. Batyukina¹, Elena V. Mironova³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 1125993, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³ Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",
84 Volokolamsk Hwy, Moscow 125367, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Aleksey I. Kochetkov** ak_info@list.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Being the main class of medicinal products for dyslipidaemia treatment, statins are widely used in clinical practice in various patient populations. However, statins can cause statin-associated muscle symptoms (SAMS), which are the most frequent and, in some cases, even life-threatening adverse reactions associated with these medicinal products.

Aim. The study aimed to perform a systematic review of the epidemiology, classification, and physiological pathogenesis of SAMS, risk factors for this complication, and clinical guidelines for primary care physicians regarding the identification and treatment of patients with SAMS.

Discussion. SAMS is an umbrella term that covers various forms of myopathies associated with statin therapy. According to the published literature, the prevalence of SAMS varies considerably and may depend on the study design, inclusion criteria, and the medicinal product used. SAMS has multiple putative pathogenic pathways that include genetically determined processes, abnormalities in mitochondrial function, defects in intracellular signalling and metabolic pathways, and immune-mediated reactions. The main known risk factors for developing SAMS include high-dose statins, drug–drug interactions, genetic polymorphisms, female sex, older age, Asian race, history of kidney, liver, and muscle disease, and strenuous physical activity. Given the lack of universally recognised algorithms for diagnosing SAMS, clinicians should consider the clinical presentation and the temporal relationship between statin therapy and symptoms. Other factors to consider include changes in muscle-specific enzyme levels and, in some cases, the results of blood tests for antibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase.

Conclusions. To ensure the safety of statin therapy, it is essential to raise clinicians' awareness of the risk factors for SAMS, indicative clinical and laboratory findings, and the need for dynamic patient monitoring, including the involvement of clinical pharmacologists.

Key words: drug safety; adverse drug reactions; lipid-lowering medicinal products; statins; myopathy; myalgia; myositis; rhabdomyolysis; statin-induced necrotising autoimmune myopathy; SINAM

For citation: Sychev D.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Batyukina S.V., Mironova E.V. Statin-induced myopathy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):252–270. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270>

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Согласно клиническим рекомендациям Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) США [1], миопатия – это общий термин, обозначающий любое заболевание мышц. Многие случаи этого заболевания протекают бессимптомно

и разрешаются самостоятельно, но наиболее тяжелые формы могут закончиться летальным исходом [2–4].

С развитием миопатии ассоциируется применение более 150 лекарственных препаратов¹ [2–4], одними из которых являются статины. Статины представляют собой группу препаратов,

¹ Micromedex solutions. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>

которые ингибируют 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазу, фермент, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту – предшественник холестерина [5]. Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) или статин-индуцированная миопатия занимают ведущее место среди нежелательных реакций (НР) этих лекарственных средств (ЛС) [6–9]. Кроме того, смертельные случаи рабдомиолиза, ассоциированные с терапией церивастатином в 2001 г., приведшие к его отзыву с рынка [10, 11], повысили осведомленность широкой врачебной общественности о риске развития миопатии на фоне терапии статинами. Данная информация до сих пор оказывает влияние на факт назначения статинов и особенно на титрацию дозы статинов [1, 12].

Определение, терминология и классификация. Единое определение САМС или статин-индуцированной миопатии отсутствует. По мнению А.И. Дядыка и соавт. [9], наиболее целесообразно использовать классификацию Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS), предложенную в 2015 г. [13], в которой представлены симптомы и уровни креатинфосфокиназы (КФК) (табл. 1).

Термин «миопатия» включает в себя все последующие более конкретные определения, приведенные в клинических рекомендациях NHLBI [1]:

- *миалгия* – мышечная боль и/или слабость при отсутствии повышения уровня КФК;
- *миозит* – выявление повышенного уровня КФК (обычно более чем в 2 раза превышающего верхнюю границу нормы (ВГН), которая составляет приблизительно 200 ЕД/л) с наличием или отсутствием мышечной боли или слабости;
- *рабдомиолиз* – мышечная боль и/или слабость, сопровождающаяся повышением уровня (активности) КФК (по крайней мере, >2 раз, а часто >10 раз от ВГН) и признаками острого почечного повреждения (миоглобинурия и часто, но не обязательно, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови). Для САМС характерна проксимальная мышечная слабость и боль, затруднение вставания со стула, подъема по ступенькам или подъема рук [9]. САМС обычно развиваются в течение первых 4–6 нед. приема статинов [14], но в одном небольшом ретроспективном исследовании было показано, что средняя продолжительность терапии статинами до появления мышечных симптомов составляла 6,3 мес. [15].

Серьезные, но редкие НР со стороны мышц включают рабдомиолиз и статин-индуцированную некротизирующую аутоиммунную миопатию (СИНАМ). Рабдомиолиз обычно диагностируют, когда уровень КФК превышает ВГН >10 раз, а у пациента выявляются признаки почечной

Таблица 1. Классификация статин-ассоциированных мышечных симптомов, предложенная Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) [9, 13]

Table 1. Classification of statin-associated muscle symptoms by the European Atherosclerosis Society [9, 13]

Симптомы	КФК	Комментарии
Мышечные симптомы	Нормальная КФК	«Миалгия»; может быть статин-индуцированной, однако причинно-следственные связи четко не определены
Мышечные симптомы	КФК > ВГН < 4 ВГН; КФК > 4 < 10 ВГН	Незначительное повышение КФК при наличии мышечных симптомов, обычно связанное с увеличением физической нагрузки или двигательной активности, но также может быть проявлением САМС; ассоциируется с повышенным риском развития более серьезных заболеваний мышц
Мышечные симптомы	КФК > 10 ВГН	Обозначается как «миозит» или «миопатия» (даже при отсутствии морфологических доказательств или клинически выраженной мышечной слабости); мышечная боль обычно локализуется в проксимальных отделах конечностей; также может наблюдаться генерализованная мышечная слабость
Мышечные симптомы	КФК > 40 ВГН	Рассматривается как «рабдомиолиз» при развитии почечной недостаточности или миоглобинурии
Отсутствие симптомов	КФК > ВГН < 4 ВГН	Повышение КФК (случайно выявленное) может быть проявлением САМС или быть обусловлено физической нагрузкой; следует проверить функцию щитовидной железы
Отсутствие симптомов	КФК > 4 ВГН	Небольшое повышение КФК, выявленное в рандомизированных контролируемых исследованиях, при исследовании КФК в динамике; клиническое значение не установлено

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. КФК – креатинфосфокиназа, ВГН – верхняя граница нормы, САМС – статин-ассоциированные мышечные симптомы.

недостаточности без других причин мышечного повреждения. СИНАМ отличается от статин-ассоциированного рабдомиолиза, но в редких случаях может вызывать его. У пациентов с СИНАМ отмечаются слабость в проксимальных группах мышц и заметно повышенный уровень КФК. Ее отличает характерная особенность течения: отмена статина не приводит к клиническому улучшению и/или понижению уровня КФК [16]. Это обычно помогает отличить СИНАМ от САМС, выраженность которых при прекращении приема статинов в подавляющем большинстве случаев уменьшается [17]. Заболевание может возникнуть в любой момент после начала терапии статинами. Антитела против ГМГ-КоА-редуктазы выявляются у 94% пациентов с СИНАМ [18], что позволяет дифференцировать ее от других идиопатических воспалительных миопатий, хотя следует отметить, что ряд пациентов с миопатией и антителами против ГМГ-КоА-редуктазы ранее не принимали статинов [19]. В некоторых случаях могут выявляться анти-SRP (signal recognition particle, сигнал-узнающая частица) антитела. Так, около 20% пациентов с анти-SRP миопатией ранее принимали статины [20]. Также существует довольно редкая серонегативная форма СИНАМ [16].

Эпидемиология

Рабдомиолиз, ассоциированный с использованием статинов, развивается исключительно редко, зарегистрированная частота фатального рабдомиолиза составляет 0,15–1 случай на 1 млн назначений статинов [13, 21]. По другим данным, частота статин-ассоциированного рабдомиолиза оценивается в 2 случая на 10 000 пациенто-лет лечения и колеблется от 0,3 случая для ловастатина до 8,4 случая для церивастатина [22, 23].

СИНАМ — чрезвычайно редкое осложнение терапии статинами — 23 случая на 1 млн пациентов [24].

Распространенность САМС сильно варьирует и, по-видимому, зависит от дизайна исследования и критериев включения. В регистровых и наблюдательных исследованиях 7–29% пациентов, получающих статины, сообщают о мышечных симптомах [13, 25], в отличие от рандомизированных клинических исследований (РКИ), по данным которых симптомы, расцениваемые как поражение мышц, ассоциированное с приемом статинов, возникают редко (1–3%) [12, 26–29] и их распространенность часто одинакова у пациентов, получавших статины и плацебо [12,

27, 30, 31]. Так, в систематическом обзоре [27], который включал 42 РКИ с периодом наблюдения минимум 6 мес., в которых у пациентов, получавших статины, анализировались САМС, не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития мышечных симптомов на фоне статинотерапии по сравнению с пациентами в группе плацебо: 12,7% ($n=7544$) среди 59 237 участников, получавших статины, и 12,4% ($n=6735$) среди 54 458 участников, принимавших плацебо (уровень статистической значимости $p=0,06$). Это несоответствие можно отчасти объяснить отсутствием единого определения САМС и единого опросника о наличии мышечных НР, отсутствием группы плацебо в наблюдательных исследованиях и недостаточной представленностью в РКИ пациентов с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития САМС. Следует отметить, что в систематическом обзоре и метаанализе 2021 г. [32], в который вошли 62 РКИ по использованию статинов в первичной профилактике (120 456 участников, средний период наблюдения — 3,9 года), несмотря на то что прием статинов был ассоциирован с повышенным риском развития жалоб на мышечные симптомы (отношение шансов (ОШ) 1,06, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01–1,13), не было выявлено связи их приема с развитием подтвержденного заболевания мышц. Авторы этого обзора пришли к выводу, что в большинстве случаев потенциальная польза от снижения сердечно-сосудистого риска при использовании статинов больше, чем возможные риски развития НР, возникающих при их применении.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Effect of Statin Medications on Muscle Performance (STOMP) [33] (420 пациентов получали аторвастатин 80 мг/сут или плацебо, период наблюдения 6 мес.) миалгия наблюдалась у 9,4% пациентов, получавших статины, и у 4,6% пациентов в контрольной группе ($p=0,054$). В ранее процитированном метаанализе [32] только прием розувастатина был ассоциирован с повышенным риском появления жалоб на мышечные симптомы (13 исследований; ОШ 1,09, 95% ДИ: 1,01–1,16), в то время как на фоне использования других ЛС из этой группы подобной закономерности не обнаружено. В наблюдательном исследовании Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions (PRIMO) [34] прием флувастатина был ассоциирован с самой низкой частотой мышечных симптомов (5,1% пациентов), в отличие от применения

симвастатина в высоких дозах (18,2%). А в РКИ Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) [35] сообщалось о более низком риске миопатии, ассоциированной с приемом статинов, при приеме 20 мг симвастатина по сравнению с 80 мг симвастатина.

В сетевом метаанализе на уровне исследования [36] (246 955 участника из 135 РКИ) было установлено, что прием питавастатина ассоциируется со статистически значимым риском повышения уровня КФК по сравнению с плацебо (ОШ 3,63, 95% ДИ: 1,10–14,10). Пациенты, получавшие флувастатин, имели значительно более низкие шансы повышения уровня КФК по сравнению с пациентами, получавшими любые другие статины, за исключением ловастатина. Сетевой метаанализ для клинически значимого повышения исходного уровня КФК (увеличение КФК в 3–10 раз от исходного уровня) показал, что при приеме ловастатина и симвастатина наблюдалась небольшая зависимость «доза–реакция», причем прием более высоких доз статинов был ассоциирован с более высокими шансами повышения КФК. Прием симвастатина в дозе >40 мг/сут ассоциируется со значительно более высокой вероятностью повышения КФК по сравнению с контрольной группой (пациенты, получавшие либо плацебо, либо другой статин, либо другое(-ие) гиполипидемическое(-ие) средство(-а)): ОШ 4,14, 95% ДИ: 1,08–16,24). Авторы также сообщили, что данных по САМС и рабдомиолизу было крайне мало, и они не выявили статистически значимых отличий по риску их развития при сравнении применения отдельных статинов [36]. Однако в другом сетевом метаанализе H.G. Yebou [37], в который были включены открытые или двойные слепые исследования по сравнению эффективности и безопасности статинов в первичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (40 исследований, 94 283 пациентов), было показано, что статины статистически значимо снижают риск нефатального инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин, нефатального инсульта, нестабильной стенокардии. Сетевой метаанализ продемонстрировал, что наибольшее снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдалось на фоне лечения аторвастатином и розувастатином, при этом лучший профиль безопасности выявлен у аторвастатина. Однако на фоне приема статинов (общая группа) статистически значимо повышаются

относительный и абсолютный риски развития миопатии (отношение рисков (ОР) 1,08; 95% ДИ: 1,01–1,05; разница рисков 13,2–24 на 10 000 пациенто-лет). При этом ни один из представителей класса статинов не продемонстрировал статистически значимого влияния на риск миопатии при сравнении с плацебо (ОР 1,16, 95% ДИ: 0,88–1,53 для розувастатина; ОР 1,14, 95% ДИ: 0,84–1,54) для правастатина; ОР 1,12, 95% ДИ: 0,63–2,01) для аторвастатина; ОР 1,02, 95% ДИ: 0,65–1,61 для ловастатина). Сравнение различных статинов между собой в плане риска развития миопатии также не выявило между ними статистически значимых различий [37].

В 2018 г. Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology, ESC) опубликовало специальный согласительный документ [38], посвященный НР статинотерапии, где в том числе сформулирована позиция экспертов относительно риска развития мышечных симптомов на фоне их приема. В этом документе, в частности, говорится о том, что САМС (тема в том числе отдельного консенсуса) [13] являются преобладающими НР статинов, с которыми приходится сталкиваться в клинической практике, они влияют на приверженность пациентов к лечению и в итоге на клинические исходы [39, 40]. Широко обсуждается вопрос о том, представляют ли САМС реальные НР или эффекты ноцебо. Эффект ноцебо – это возможные НР, вызванные ожиданиями негативных эффектов лечения, возникающие из-за информации, предоставленной клиницистами и/или средствами массовой информации, которые приводят к более высокой частоте сообщений о неблагоприятных эффектах лечения, чем можно было бы ожидать [13, 41, 42]. В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT–LLA) [14], как во время двойного слепого РКИ, так и в его открытой фазе, сравнивали частоту четырех различных типов НР при приеме статинов, включая мышечные симптомы. Авторы пришли к выводу, что эффект ноцебо может объяснить более высокую частоту САМС в наблюдательных исследованиях по сравнению с РКИ [28], хотя, с другой стороны, было отмечено, что общая частота САМС снизилась с 2,03% в двойной слепой фазе данного исследования до 1,26% в период, когда испытуемые знали, что они получают терапию статинами. Возможно, основной посыл для клиницистов заключается в том, что не следует связывать все мышечные симптомы исключительно с терапией статинами, без дальнейшего изучения причины их развития.

Патофизиологические механизмы

Причины САМС остаются неясными, но предполагается, что статины способны индуцировать развитие миопатии путем нескольких патофизиологических механизмов [43].

1. Генетически детерминированные механизмы. Исследования, направленные на изучение активности генов, позволяют судить о клеточных сигнальных путях, нарушенных у пациентов с САМС, но при этом не дают однозначного ответа на вопрос, является ли такая ситуация следствием непосредственного воздействия статинов на мышечные волокна или представляет собой адаптивный ответ организма на применение данных препаратов [43]. Наиболее выраженное изменение экспрессии отмечалось у антисмысловой РНК к гену НЕСТ-домен-содержащей Е3-убиквитин-протеинлигазы-2 (НЕСТ – Homologous E6-associated-protein Carboxy Terminus, гомолог С-концевого протеина, ассоциированного с Е6 онкобелком; рассматриваемая антисмысловая РНК в конечном счете ведет к провоспалительному сдвигу), а также у гена разобщающего белка 3 (uncoupling protein 3, UCP3), который представляет собой митохондриальный переносчик анионов и, как предполагается, препятствует развитию окислительного стресса [43]. В дополнение к этому у пациентов с САМС наблюдалась активация сигнальных путей, функционирующих при участии кальмодулина – кальций-связывающего белка, ингибирующего рианодиновые рецепторы первого типа при взаимодействии с кальцием [44]. Данные рецепторы экспонированы в скелетной мускулатуре и обеспечивают сопряжение процессов возбуждения и сокращения. Считается, что именно при участии кальмодулина происходит статинозависимая диссоциация FK-связывающего белка 12 (FK-binding protein 12, FKBP12; под шифром «FK» или «FK506» понимают другое название рапамицина) от рианодиновых рецепторов первого типа, который принимает участие в регуляции перехода их в открытое/закрытое состояние [45]. У пациентов с САМС также может отмечаться снижение активности гена рецептора второго типа инозитол-1,4,5-трифосфата (1,4,5-triphosphate receptor 2, ITPR2), регулирующего высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, тем самым предотвращается митохондриальное старение [46].

Кроме того, в патогенезе САМС могут играть роль и объяснять индивидуальные различия в переносимости данных препаратов ряд генетических полиморфизмов, влияющих

на метаболизм и фармакокинетику статинов [14]. Ключевыми являются гены, кодирующие систему цитохромов, уридин-5-дифосфо-глюконозилтрансферазу, переносчик растворенных веществ – транспортер органических анионов, член семейства 1B1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1, SLCO1B1) и аденозинтрифосфат-связывающие кассетные транспортеры (adenosine triphosphate-binding cassette transporters, ABC), в частности их типы ABCB1 и ABCG2, обеспечивающие эффлюкс (выведение) субстратов. Исходя из совокупной генетически детерминированной активности данных систем, метаболизм ксенобиотиков, прежде всего ЛС, у пациентов может протекать замедленно, активно и сверхбыстро [47–49]. Гомозиготные мутации данных клеточных ультраструктур, ассоциирующиеся со сниженным метаболизмом, теоретически могут вести к повышению уровня ЛС (в том числе статинов) в плазме крови и, следовательно, к повышению риска развития НР [50]. Считается, что генетические полиморфизмы системы цитохромов могут влиять на тяжесть миотоксичности статинов и, следовательно, на выраженность клинических симптомов, но эта потенциальная взаимосвязь требует дальнейшего изучения [51, 52]. Другой возможный механизм опосредован аденозинтрифосфат-связывающими кассетными транспортерами [43]. Эти белки ограничивают транслокацию статинов в ткани и способствуют гепатобилиарному клиренсу рассматриваемых препаратов [53]. Кроме того, не исключается, что вариации генов аденозинтрифосфат-связывающих кассетных транспортеров могут влиять на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики статинов [54, 55].

С развитием САМС сильную ассоциативную связь демонстрируют полиморфизмы гена *SLCO1B1*, кодирующего полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1), который регулирует захват статинов клетками печени [43]. В дополнение к этому в развитии миотоксических реакций на фоне статинотерапии могут играть роль генетические полиморфизмы фермента карнитин-пальмитоилтрансферазы, участвующей в переносе длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс [56]. В частности, у пациентов с врожденным дефицитом данного фермента, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, на фоне применения статинов нередко возникают рецидивирующая

миалгия, рабдомиолиз и миоглобинурия, причем этот симптомокомплекс особенно выражен при воздействии тяжелых физических нагрузок, холода и сопутствующих инфекционных заболеваний [57, 58].

2. Нарушение функционирования митохондрий. Ряд данных позволяет связать миопатию, ассоциированную с применением статинов, с повреждением митохондрий [59–62]. В этом явлении может играть роль карнитин-пальмитоилтрансфераза второго типа, которая участвует в окислении длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях. Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы второго типа представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, и у таких пациентов или носителей полиморфизмов соответствующих генов, как уже обсуждалось выше, имеется тенденция к более частому развитию САМС [59]. Более того, как следует из экспериментальных данных, статины способны напрямую повреждать матричную РНК этого фермента, тем самым нарушая его последующую сборку на рибосомах [63].

Риск повреждения митохондрий и возможность развития САМС может зависеть от структуры молекулы статинов [43]. Так, известно, что наличие лактонной группы характеризуется более высокой вероятностью развития миотоксичности по сравнению с препаратами, содержащими кислотные остатки [64]. Как предполагается, такая закономерность обусловлена способностью статинов, имеющих лактонную группу, ингибировать комплекс III дыхательной цепи митохондрий и тем самым нарушать энергетический обмен в миоцитах [65]. Вместе с тем наличие такого механизма подтверждено не во всех работах, в связи с чем требуется его дальнейшее детальное изучение [65–67].

3. Нарушение функционирования сигнальных путей, ассоциированных с ГМГ-КоА-редуктазой. Механизм действия статинов, на котором основан их терапевтический эффект, состоит в ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы и в дальнейшем блокировании мевалонатного пути [43]. С одной стороны, это обуславливает важнейшее гипوليлипемическое действие статинов, с другой стороны, подобный эффект может опосредовать миотоксические реакции за счет «выключения» биосинтетических путей превращения мевалоната (образование которого блокируется) в широкий спектр биологически значимых молекул, отличных от холестерина, критически значимых для поддержания жизнеспособности клетки [68]. Одним из результатов

этого может служить изменение энергетического метаболизма миоцитов ввиду подавления бета-окисления жирных кислот с внутриклеточной кумуляцией липидов и атрофией мышечных волокон [69]. Помимо образования холестерина, мевалонат необходим для синтеза ряда белков, кофакторов и сигнальных молекул [43]. Ввиду этого ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы на фоне статинотерапии приводит к снижению образования долихоллов (длинноцепочечные изопреноидные спирты, необходимые для синтеза гликопротеинов в клетках), пренилирования белков (т.е. присоединения к ним гидрофобных групп), торможению сборки белков электронно-транспортной цепи митохондрий (одного из ключевых факторов жизнеобеспечения клеток) и уменьшению продукции убихинона / коэнзима Q10, которые участвуют в окислительном фосфорилировании и, как результат, в образовании макроэргов [70].

Как отмечалось выше, универсальный механизм действия статинов – это ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Однако как и препараты любого фармакологического класса, статины существенно различаются между собой по эффективности, химическим, физическим и фармакокинетическим характеристикам. По фармакокинетическим свойствам статины можно разделить на гидрофильные и липофильные молекулы в зависимости от их способности растворяться в воде или липидсодержащих веществах [43]. Липофильные статины легко проникают в клетки путем пассивной диффузии через мембраны, в результате чего широко распределяются в различных тканях, реализуя тем самым более выраженные желаемые благоприятные терапевтические эффекты. Этот тип статинов в основном метаболизируется цитохромом P450 (CYP450) [43]. В отличие от этого гидрофильные представители класса остаются связанными с поверхностью полярной мембраны, нуждаясь в белковых переносчиках для проникновения в клетки и обладая большей гепатоселективностью. Возможное объяснение повышенного риска САМС при использовании липофильных статинов может состоять в неизбирательной диффузии подобных представителей класса в прочие органы и ткани, помимо печени, что, с одной стороны, способствует более выраженному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), а с другой – ассоциируется с большим риском возникновения САМС, особенно в условиях лекарственных взаимодействий на уровне системы цитохромов [43].

4. Нарушение пренилирования белков и коэнзима Q10. Угнетение пренилирования белков, снижение уровня коэнзима Q10, а также непосредственно холестерина ассоциируется с повышенным риском развития САМС [43]. Коэнзим Q10 — это жирорастворимый хинон, который играет важную роль в энергетическом метаболизме митохондрий, выполняя роль кофактора в процессах тканевого дыхания и стабилизации мембран миоцитов [71–74]. В отдельных исследованиях подтверждено, что статины снижают уровень коэнзима Q10 в плазме крови, а также в скелетной мышечной ткани, причем это не зависит от конкретного представителя класса, его дозы и продолжительности терапии [59, 75]. Дефицит коэнзима Q10 напрямую индуцирует дефекты в функционировании электронно-транспортной цепи, нарушает кальций-опосредованные сигнальные пути через влияние на деполяризацию мембраны митохондрий и высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, конечным итогом этих процессов является активация каспаз и запуск апоптоза [75–79]. Таким образом, посредством подавления образования коэнзима Q10 статины могут нарушать функцию митохондрий миоцитов, приводить к повреждению последних и развитию миопатии [43].

Подтверждением роли коэнзима Q10 в развитии САМС может служить первичный дефицит коэнзима Q10 (аутосомно-рецессивное заболевание), одной из неотъемлемых частей которого является миопатия [80]. Отметим, что, как следует из результатов недавно опубликованного метаанализа [81] РКИ, дополнительное назначение коэнзима Q10 пациентам, получающим статины, не ведет к уменьшению риска развития САМС. Потенциальное объяснение данному феномену может состоять в том, что сайт связывания с коэнзимом Q10 на комплексе III дыхательной цепи митохондрий участвует в переносе электронов от коэнзима Q10 к цитохрому С и является областью возможного прикрепления молекул статинов, имеющих лактонную группу [81]. По-видимому, статины не только снижают уровень циркулирующего коэнзима Q10, но и конкурируют за его фармакодинамическую мишень на уровне электрон-транспортной цепи митохондрий, исходя из этого только лишь дополнительное введение коэнзима Q10 не способно противодействовать влиянию статинов на уровне дыхательной цепи митохондрий [82].

Еще одним биологическим процессом, пре-терпевающим нарушение на фоне применения

статинов, особенно при возникновении САМС, является посттрансляционное пренилирование белков [83]. Снижение образования геранилпирофосфата при терапии статинами уменьшает доступность АТФ и подавляет пренилирование малых гуанозинтрифосфатаз, таких как член А семейств гомологичных белков Rab и Ras (Rab and Ras homology family member A, RhoA). Снижение активности белка Rab1, равно как и угнетение фосфорилирования протеинкиназы В, а также активация каспазы-3 могут служить триггерами статин-ассоциированного апоптоза [84]. Интересно отметить, что повреждение мышц, вызванное статинами, может быть уменьшено и даже предотвращено путем введения геранила (спирт, представитель терпеноидов, родственной мирцену) [85].

Несмотря на наличие статин-индуцированного снижения уровня холестерина в плазматических мембранах, ведущего в итоге к разрушению Т-тубулярной системы и подмембранным разрывам структурных элементов клеток, данный феномен, вероятно, имеет ограниченное значение в контексте развития САМС, поскольку пул холестерина в миоцитах существенно не изменяется при терапии статинами, и снижение уровня холестерина, наблюдаемое при использовании ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9), не привело к возникновению миопатий [86–88].

5. Нарушение кальций-зависимых сигнальных путей атрогина-1 и влияние на глицинамидинотрансферазу. Атрогин-1 представляет собой специфическую для мышц убиквитин-протеин E3-лигазу, играющую центральную роль в индуцировании протеолиза и атрофии мышц [43]. В образцах мышечной ткани пациентов, получающих статины, наблюдалась повышенная экспрессия атрогина-1, однако механизм этого явления требует дальнейшего изучения [89].

У пациентов со статин-индуцированной миопатией отмечается повышенная частота мутаций ряда генов, контролирующих транспорт кальция в клетках, в частности, кодирующих рианодин-овые рецепторы первого типа и альфа1-субъединицу S вольтаж-зависимых кальциевых каналов (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S, CACNA1S) [43].

В экспериментах *ex vivo* статины вызывали диссоциацию упоминавшегося выше стабилизирующего белка FKBP12 от рианодиновых рецепторов первого типа в скелетных мышцах, и это сопровождалось увеличением высвобождения

во внутриклеточное пространство ионов кальция, которое не влекло за собой какой-либо биологической целесообразности [90]. Не исключено, что подобное высвобождение ионов кальция может вести к активации проапоптотической сигнальной системы, однако поскольку, как известно, терапия статинами в целом не снижает мышечную силу, такие данные ставят под сомнение роль транспорта кальция и, возможно, указывают на другие дополнительные неидентифицированные механизмы, опосредующие миотоксичность рассматриваемой группы препаратов [43]. Кроме того, остается неясным механизм реализации миопротективного эффекта полиморфизма *rs2819742* в минорном аллеле гена рианодинных рецепторов второго типа, являющихся основной белковой структурой в кальциевых каналах мембраны саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов [91, 92].

Еще одним фактором в развитии миотоксических реакций на фоне применения статинов может являться полиморфизм гена глицинаминоотрансферазы — фермента, катализирующего первый этап синтеза креатина, который, в свою очередь, служит основным источником энергии в мышечной ткани [43]. Различные полиморфные варианты гена данного фермента, в частности полиморфизмы *rs9806699* и *rs1719247*, изучались в ряде работ [93–98], где были получены противоречивые результаты. Вместе с тем нельзя исключить, что минорный аллель глицинаминоотрансферазы может нести протективный эффект, препятствуя возникновению САМС, но это утверждение требует дальнейших исследований [43].

6. Иммуноопосредованные механизмы. В развитии САМС могут играть определенную роль иммуноопосредованные пути репарации клеток [43]. Так, наличие определенного полиморфного варианта гена лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора подсемейства B5 (leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B5, LILRB5) (*rs12975366:T>C:Asp247Gly*) взаимосвязано с уровнями КФК и лактатдегидрогеназы как маркеров повреждения миоцитов [99]. Средний уровень КФК у гомозигот по *Asp247* (Т/Т) был значительно выше, и этот же генетический вариант ассоциировался с повышенным риском развития миалгии, непереносимости статинов и статин-индуцированной миопатии, причем даже безотносительно к уровню КФК [99]. Патологической основой подобного явления может служить взаимосвязь вариации *LILRB5 Asp247* с экспрессией

транскрипционного фактора Forkhead box P3 (FOXP3) в селезенке, который, в свою очередь, представляет собой ведущий регулятор иммуносупрессивной активности регуляторных Т-клеток [100].

У небольшого числа пациентов с САМС можно предположить аутоиммунный характер данного ЛИЗ, поскольку миопатия не купируется после отмены препарата и, кроме того, наблюдается положительный эффект от применения иммуносупрессивных препаратов [101–103]. Согласно имеющимся данным, субстратом заболевания в таком случае служит образование аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе с возникновением некротизирующей миопатии с минимальной инфильтрацией лимфоцитов [18, 20]. Носители аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе часто также являются носителями варианта главного комплекса гистосовместимости *DRB1*11:01* [104]. У пациентов с миопатией и наличием аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе статины повышают экспрессию ГМГ-КоА-редуктазы в мышцах [18], сами аутоантитела вызывают атрофию мышц [44], а их уровень в плазме крови коррелирует с уровнем КФК и активностью миопатии [105]. Следует отметить, что вероятность участия антител к ГМГ-КоА-редуктазе в патогенезе иммуноопосредованной некротизирующей миопатии теоретически высока, но необходимых экспериментальных данных, подтверждающих это, пока не получено [43].

7. Сопутствующие нейромышечные и метаболические заболевания. Терапия статинами может дестабилизировать сопутствующие заболевания, протекающие с поражением мышечной ткани, включая миастению гравис, полимиозит, миозит с включениями, болезнь двигательных нейронов и MELAS-синдром (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; митохондриальная энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды) [43]. Ряд метаболических миопатий взаимосвязан с САМС, и нередко пациенты узнают о наличии основного заболевания после инициации терапии статинами [60]. К таким заболеваниям обмена веществ относятся дефицит аденозинмонофосфатдеаминазы-1 (ранее именовался как дефицит миоадезилатдеаминазы), дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы-2, болезни накопления гликогена II, V, IX, злокачественная гипертермия, рецидивирующая инфантильная миоглобинурия, миотоническая дистрофия I и II типов [43].

8. Физические нагрузки. Известно, что после тренировки у спортсменов, принимающих

статины, в отличие от лиц, не получающих данные препараты, уровень КФК повышается в большей степени [106]. Вместе с тем в систематическом обзоре [107] получены противоречивые результаты относительно способности статинов ухудшать работоспособность во время физических упражнений. В качестве потенциального биомаркера хорошего состояния мышечной ткани было предложено рассматривать увеличение уровня циркулирующих микроРНК, специфичных для миоцитов (*myomiRs*) [108]. Обнаружено, что повышение уровня некоторых *myomiRs* взаимосвязано с интенсивными физическими нагрузками (типы микроРНК – *miR-1*, *miR-133a*, *miR-206*), а уровень одной из них (*miR-499-5p*), вероятно, повышается только у спортсменов, принимающих статины [109]. Эти наблюдения указывают на роль эпигенетики в возникновении ЛИ миопатий и благодаря наличию биомаркеров (микроРНК миоцитов) подтверждают синергизм между статинами и физическими нагрузками в отношении развития САМС.

9. Механизмы, ассоциированные с витамином D. Предполагается взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием САМС, однако влияние статинов на уровень этого витамина все еще остается спорным [110]. Активная форма витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D) связывается со своими рецепторами во многих тканях (включая кости, почки, кишечник, паращитовидные железы и скелетные мышцы) и через них опосредует геномные и негеномные эффекты [111, 112]. Возможные взаимодействия между статинами и витамином D противоречивы [113]. Учитывая индуктивный эффект 1,25(OH)₂D на изофермент 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4), введение экзогенного витамина D может ослабить терапевтический эффект статинов, метаболизируемых данным цитохромом (например, аторвастатина) [114]. Однако и низкий уровень витамина D может ослабить липидснижающий эффект, в частности аторвастатина, вероятно, ввиду ингибирующего влияния производных витамина D на ГМГ-КоА-редуктазу [111]. Хорошо известно, что дефицит витамина D вызывает остеопению, рахит, мышечную слабость и миопатию. В одном из мета-анализов было показано, что уровень витамина D в плазме крови у пациентов, получающих статины, был значительно ниже у пациентов с миалгией по сравнению с теми, кто не имел САМС [115]. Кроме того, в нескольких нерандомизированных клинических исследованиях описана возможность снижения частоты миотоксичности,

ассоциированной со статинами, на фоне приема витамина D [116–120].

10. Молекулярные механизмы статин-индуцированного рабдомиолиза. Хотя основной патофизиологический механизм статин-индуцированного рабдомиолиза остается неизвестным, считается, что, по всей вероятности, данные препараты вызывают некроз скелетных мышц посредством снижения уровня убихинона [121]. Помимо образования холестерина, при участии ГМГ-КоА-редуктазы происходит синтез и других биологически важных молекул, в частности убихинона (коэнзима Q). Убихинон является компонентом дыхательной цепи митохондрий и в рамках ее функционирования обеспечивает перенос электронов. Таким образом, ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы влечет за собой снижение образования убихинона, нарушение образования макроэргов и в итоге гибель миоцитов [121].

В поддержании цитоархитектоники скелетных мышц играет важную роль функционирование протеасом (специализированный многобелковый комплекс, разрушающий ненужные или дефектные белки при помощи протеолиза) с наличием в них убиквитин-ассоциированных биохимических путей [122]. При участии убиквитинового протеасомного пути происходит деградация и обновление белковых молекул, а при наличии катаболических состояний активация этого пути может вести к атрофии мышц [122]. Один из этих ферментов, убиквитин-протеиновая E3 лигаза (*син.*: атрогин-1), интенсифицирует свою деятельность на фоне приема статинов, что ассоциируется с атрофией мышц [122].

Как уже упоминалось выше, по своей способности растворяться в воде и липидах статины могут быть разделены, соответственно, на гидрофильные и липофильные препараты. Результаты исследований *in vitro* показывают, что среди них именно липофильные представители данного класса ЛС обладают более выраженным миопатическим эффектом. Липофильные статины, такие как аторвастатин, симвастатин и флувастатин, вызывают разрушение миоцитов, индуцируя апоптоз и протеолиз. Такие препараты с легкостью проходят через билипидный слой мембран путем пассивного транспорта и в связи с этим обладают более высоким миотоксическим потенциалом [122].

Влияние статинов на мышечные волокна изучалось на модели лабораторных грызунов [123, 124]. Данные ЛС снижали уровень внутриклеточного АТФ и содержание ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Они также

вели к угнетению сократительной способности мышц, вызывая повреждение и гибель миоцитов и в итоге рабдомиолиз [123, 124].

В организме статины также переходят в ионизированное (анионное) состояние и захватываются мембранными транспортерами, такими как полипептид, транспортирующий органические анионы (organic anion transporting polypeptide, OATP) [125]. Одна из изоформ этого транспортера – OATP2B1 – может способствовать накоплению статинов в мышечных волокнах человека и увеличивать миотоксичность рассматриваемых препаратов [126]. Сходные данные получены в экспериментальных исследованиях на лабораторных грызунах, в которых изоформы OATP2B1 и OATP1A4 ассоциировались со статин-индуцированной миотоксичностью и способствовали повышению риска рабдомиолиза [123].

Факторы риска

Риск САМС зависит от дозы статинов. Данные метаанализа четырех крупных РКИ предполагают десятикратное увеличение риска миопатии у пациентов, получающих высокие дозы статинов, по сравнению с пациентами, получающими более низкие дозы [127]. С другой стороны, в ранее упомянутом метаанализе Т. Саи и соавт. [32] не было выявлено статистически значимой зависимости «доза–эффект» между приемом любого препарата из группы статинов и риском развития САМС. Авторы объясняют это

недостаточным количеством данных для некоторых статинов, особенно для флувастатина, питевастатина и симвастатина.

Еще одним фактором риска развития САМС является одновременный прием со статинами ЛС, влияющих на активность CYP3A4 (табл. 2) [128].

Также за счет ингибирования CYP3A4 риск САМС увеличивается, если пациент, принимающий статины, употребляет клюквенный или грейпфрутовый соки (не менее 250 мл в день) [128] (подробно взаимодействие ЛС и соков рассматривается в главе 2.8, том I монографии [129]).

К другим факторам риска САМС относят: женский пол, пожилой возраст, более низкий индекс массы тела (ИМТ), азиатская раса, гипотиреоз, низкий уровень витамина D, сахарный диабет, заболевания почек, печени, мышц в анамнезе, дефицит карнитинпальмитоил-трансферазы II [9]. Экзогенными факторами риска являются употребление алкоголя, тяжелые физические нагрузки и обширные хирургические вмешательства; повышать риск токсичности статинов могут также генетические особенности пациента [9, 127]. В основе индивидуальной вариабельности ответа на терапию статинами могут лежать полиморфизмы генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450. Наличие полиморфных вариантов гена *SLCO1B1*, который кодирует полипептид – переносчик органических анионов 1B1 (solute carrier

Таблица 2. Лекарственные средства, применение которых совместно со статинами ассоциировано с высоким риском мышечной токсичности [128]

Table 2. Medicinal products associated with an increased risk of myotoxicity when used in combination with statins [128]

Группа лекарственных средств / лекарственное средство	Механизм лекарственного взаимодействия
Ингибиторы протеаз	Ингибирование CYP3A4 и OATP1B1
Макролиды	Ингибирование CYP3A4
Противогрибковые препараты (азолы)	Ингибирование CYP3A4 и CYP2C9
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	Ингибирование CYP3A4
Антидепрессанты	Ингибирование CYP3A4
Циклоспорин	Ингибирование CYP3A4 и OATP1B1
Амиодарон	Ингибирование CYP3A4 и CYP2C9
Фенофибрат	Ингибирование CYP2C9
Гемфиброзил	Ингибирование глюкуроноирования

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. CYP – цитохром (cytochrome); OATP – полипептид, транспортирующий органические анионы (organic anion transporting polypeptide).

organic anion transporter family member 1B1, *син.*: organic anion transporter 1B1, OATP1B1), по-видимому, является одним из основных генетических факторов риска развития САМС [130]. Было показано, что полиморфизм гена *SLCO1B1* играет важную роль в патогенезе сим-вастатин-индуцированной миопатии, однако аналогичных взаимосвязей с аторвастатин- и розувастатин-индуцированной миопатией обнаружено не было [131, 132].

Статин-индуцированный рабдомиолиз может быть ассоциирован с монотерапией статинами или комбинированной терапией (статины и другие препараты). Некоторые ЛС, назначаемые одновременно со статинами, повышают риск развития рабдомиолиза. Так, М.А. Омар и соавт. [133] изучили частоту развития рабдомиолиза, ассоциированного со статинотерапией, используя систему сообщений о нежелательных явлениях Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), и обнаружили, что 50% случаев статин-индуцированного рабдомиолиза связаны с лекарственными взаимодействиями. Частота рабдомиолиза также может возрастать с увеличением дозы статинов, так как более высокая доза обуславливает более высокие концентрации статина и его активного метаболита в плазме крови [134]. Например, в метаанализе, проведенном J.C. LaRosa и соавт. [135], в котором сравнивались эффекты применения аторвастатина в дозах 10 и 80 мг/сут, было выявлено 5 случаев рабдомиолиза при приеме аторвастатина в более высокой дозе и три случая – при его применении в более низкой дозе. Между тем S. Schech и соавт. [136] проанализировали факторы риска рабдомиолиза среди пациентов, получающих статины, и обнаружили, что у пациентов в возрасте ≥ 65 лет риск госпитализации по поводу рабдомиолиза в 4 раза выше, чем у более молодых пациентов. Авторы также наблюдали более чем двукратное увеличение риска развития рабдомиолиза у женщин по сравнению с мужчинами. При этом сопутствующие заболевания, например, сахарный диабет, не были ассоциированы с повышенным риском возникновения рабдомиолиза. Связь между рабдомиолизом и заболеванием почек была статистически значимой только у пациентов, принимавших церивастатин, который на настоящий момент отозван с рынка [136].

Поскольку СИНАМ развивается крайне редко, в доступной научной литературе авторам

не удалось обнаружить результаты исследований, посвященных изучению факторов риска ее развития.

Диагностика

Диагностика САМС может быть затруднена из-за отсутствия единой классификации и критериев постановки диагноза. Первым шагом при постановке диагноза является определение вероятности того, что мышечные симптомы могут быть вызваны терапией статинами. При появлении мышечных симптомов обязательно следует учитывать факторы риска развития САМС и возможность наличия альтернативного диагноза (например, другие миопатии, гипокалиемия и гипомagneмиемия, заболевания соединительной ткани и др.) [9]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020 г.) [137], у пациентов, получающих статины, у которых имеются жалобы на наличие миалгии, необходимо оценить уровень КФК в плазме крови. Поскольку клиническая картина САМС неспецифична, была предложена специальная шкала SAMS Clinical Index или SAMS-CI (Клинический индекс статин-ассоциированных мышечных симптомов) [138].

Инструментальные методы диагностики в клинической практике практически не используются. Результаты электрофизиологических исследований обычно неспецифичны [14]. Биопсия мышц может быть нормальной при исследовании с помощью светового микроскопа [139], в то время как при иммуногистохимическом анализе могут выявляться признаки митохондриальной дисфункции (например, рваные красные волокна, дефицит цитохром С-оксидазы) [140]. При биопсии также могут быть обнаружены признаки атрофии мышечных волокон и накопления липидов [58, 140]. Таким образом, диагноз этого лекарственно-индуцированного заболевания в основном основывается на клинической картине. Диагноз ставится при наличии временной связи, как правило, в несколько недель между появлением мышечных симптомов и началом приема статинов, с сопутствующим повышением уровня КФК или без такового [128].

Рабдомиолиз характеризуется значительным повышением уровня КФК в сыворотке крови (>10 ВГН), миоглобинемией, миоглобинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек, проявляющимся повышением плазменных уровней креатинина и калия, а также снижением СКФ [9].

Диагностика СИНАМ, помимо клинической картины, включает данные серологического исследования (определение антител против ГМГ-КоА-редуктазы). Если результаты теста на антитела положительны, а уровень КФК остается повышенным даже после отмены статина, то, скорее всего, у пациента развилась СИНАМ. Если результаты теста на антитела к ГМГ-КоА-редуктазе отрицательны, а КФК остается повышенным, то может быть целесообразна биопсия мышц для дальнейшего уточнения диагноза. Биопсия мышц обычно выявляет признаки некроза с небольшим количеством воспалительных клеток [100]. При магнитно-резонансной томографии мышц обнаруживаются отек и тенденция к атрофии и жировому замещению мышечной ткани [141].

Лечение

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020 г.) [137], если уровень КФК > 4 ВГН, необходимо прекратить прием статинов на 6 нед., после чего назначить другой статин в низкой дозе. Если уровень КФК повышен < 4 ВГН, нужно прекратить прием статина на 2 нед. Если симптомы сохраняются, требуется замена статина на другой липидснижающий препарат и поиск иных причин появления мышечных симптомов. Если симптомы полностью регрессировали, следует назначить другой статин в низкой или средней дозе. В случае возобновления симптомов назначить третий вариант статина. В обоих случаях при недостижении целевого уровня ХС-ЛПНП (поскольку доза статина была уменьшена) рекомендуется добавить к терапии эзетимиб, а при необходимости – алирокумаб или эволокумаб [137].

Лечение СИНАМ помимо отмены статина включает назначение иммуносупрессивной терапии. В систематическом обзоре M.K.R. Somagutta и соавт. [142] проанализировали эффективность и безопасность различных схем фармакотерапии у 80 пациентов с СИНАМ. Пациенты были разделены на 5 групп: (1) без лечения, (2) только глюкокортикоидное средство (ГКС), (3) ГКС + метотрексат или азатиоприн, (4) ГКС + иммуноглобулин внутривенно (в/в) и (5) ГКС + иммуноглобулин в/в + метотрексат или азатиоприн. У 50% пациентов в группе без лечения симптомы полностью регрессировали, а у других 50% состояние не улучшилось. У 35% пациентов, получавших только ГКС,

симптомы полностью регрессировали, у 25% отмечалось уменьшение выраженности симптомов, у 10% – отсутствие улучшения, а у 5% – летальный исход. В группе, получавшей ГКС + метотрексат или азатиоприн, симптомы полностью регрессировали у 27,27% пациентов, а у 45,45% наблюдалось улучшение клинической симптоматики. В группе, получавшей ГКС + иммуноглобулин в/в, симптомы полностью регрессировали у 50% пациентов, у 14,29% наблюдалось улучшение, а у 14,29% пациентов улучшения не было отмечено. В этой группе летальность достигала 14,29%. Наконец, у значительного числа пациентов, получавших комбинацию ГКС + иммуноглобулин в/в + метотрексат или азатиоприн, симптомы либо полностью регрессировали, либо наблюдалось уменьшение их выраженности (92,86%); различия по сравнению с другими схемами лечения были статистически значимыми ($p=0,02$) [142].

Практические рекомендации для врачей первичного звена

В 2018 г. был опубликован документ Европейского кардиологического общества [38], в котором сформулирована позиция экспертов относительно риска развития мышечных симптомов на фоне применения статинов. Эксперты сформулировали для практикующих врачей следующие ключевые положения относительно статин-индуцированной миопатии [38]:

- **Что такое САМС?** Боль в мышцах и слабость, обычно симметричные, в проксимальных отделах, поражающие бедра, ягодицы, икры и мышцы спины. Обычно не ассоциируются с выраженным повышением уровня КФК.
- **Когда развиваются САМС?** Как правило, возникают рано (в течение первых 4–6 недель после начала приема статинов), или после увеличения дозы статинов, или при начале приема ЛС, взаимодействующего со статинами.
- **Кто в группе риска возникновения САМС?** Очень пожилые люди (старше 80 лет), особенно женщины, с низким ИМТ или лица азиатского происхождения, пациенты с мышечными заболеваниями в анамнезе или сопутствующими состояниями (например, острая инфекция, нарушение функции почек или печени, сахарный диабет, ВИЧ), а также пациенты, принимающие ЛС, взаимодействующие со статинами.
- **Как выявить САМС?** По характеру мышечных симптомов и их временной связи с началом

и прекращением приема статинов, а также по реакции на повторное назначение статинов.

- **Что определяет тактику ведения при САМС?** Величина повышения уровня КФК и сердечно-сосудистый риск у конкретного пациента.

Заключение

Статин-ассоциированные мышечные симптомы — актуальная проблема современного здравоохранения как ввиду крайне широкого применения статинов в клинической практике, так и в силу возможного развития в отдельных случаях (в особенности при наличии дополнительных факторов риска) состояний, угрожающих жизни пациентов и требующих неотложных лечебных мероприятий. В настоящее время решены не все вопросы, ассоциированные с САМС, однако имеющаяся на сегодняшний день научно-практи-

ческая база позволяет сделать вывод о том, что для повышения эффективности профилактики и раннего купирования рассматриваемого лекарственно-индуцированного состояния необходимо более широкое внедрение в практическую деятельность современных алгоритмов контроля фармакобезопасности терапии статинами, равно как и активное вовлечение в данный процесс врачей — клинических фармакологов. В дополнение к этому с целью профилактики и ранней диагностики подобных осложнений следует повышать информированность врачей различных специальностей о факторах риска, клинических и лабораторно-инструментальных признаках САМС, а также о необходимости динамического контроля состояния пациентов, находящихся в группах высокого риска по развитию данного осложнения статинотерапии.

Литература / References

- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):567–72. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02030-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02030-2)
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Jain KK. *Drug-induced neurological disorders*. 4th ed. Springer; 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-73503-6>
- Gupta A, Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(5):913–6. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.117215>
- Thompson PD, Clarkon P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681–90. <https://doi.org/10.1001/jama.289.13.1681>
- Fernandez G, Spatz ES, Jablonski C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(6):393–403. <https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10073>
- Напалков ДА. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):334–8. Napalkov DA. The safety of statins: what a physician needs to know. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):334–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-334-338>
- Guayton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA, The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S72–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.002>
- Дядык АИ, Куглер ТЕ, Зборовский СР, Сулиман ЮВ. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. *Кардиология*. 2019;59(5):4–12. Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowsky SR, Suliman YuV. Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment. *Kardiologiya*. 2019;59(5):4–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2522>
- Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):553–64. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.5.553>
- Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(5):205–7. <https://doi.org/10.1186/cvm-2-5-205>
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890>
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. *Physiol Rev*. 2020;100(2):633–72. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2019>
- Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2671–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.22.2671>
- Сумароков АБ. Аутоиммунная некротизирующая статин-индуцированная миопатия. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;2(47):5–9. Sumarokov AB. Autoimmune necrotizing statin-induced myopathy. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;2(47):5–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0001>
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):713–21. <https://doi.org/10.1002/art.30156>

19. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuro-muscul Dis.* 2018;5(1):11–20.
<https://doi.org/10.3233/JND-170282>
20. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4):21.
<https://doi.org/10.1007/s11926-018-0732-6>
21. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002;346(7):539–40.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200202143460721>
22. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *J Clin Lipidol.* 2013;7(2):102–8.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.06.006>
23. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61C–68C.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.011>
24. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2013;48(4):477–83.
<https://doi.org/10.1002/mus.23854>
25. Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(3):221–7.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000174>
26. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):464–74.
<https://doi.org/10.1177/2047487314525531>
27. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J.* 2014;168(1):6–15.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.019>
28. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389(10088):2473–81.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
29. Liao JK. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11(4):243–4.
<https://doi.org/10.1007/s11883-009-0037-3>
30. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group; Armitage J, Bowman L, Collins R, Parish S, Tobert J. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:6.
<https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-6>
31. Keech A, Collins R, MacMahon S, Armitage J, Lawson A, Wallendszus K, et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J.* 1994;15(2):255–69.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060485>
32. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021;374:n1537.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n1537>
33. 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>
34. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403–14.
<https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
35. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group; Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1658–69.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60310-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60310-8)
36. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):390–9.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071>
37. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J.* 2019;210:18–28.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.007>
38. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2526–39.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182>
39. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):908–16.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>
40. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1386–95.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.036>
41. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, Van Staa T, Goldacre B, Smeeth L, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ.* 2016;353:i3283.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i3283>
42. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):739–47.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.002>
43. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11687.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111687>
44. Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Amelin D, Preusse C, Mouly V, Mauhin W. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase anti-bodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Ann Neurol.* 2017;81(4):538–48.
<https://doi.org/10.1002/ana.24902>
45. Kaufmann P, Török M, Zahno A, Waldhauser KM, Brecht K, Krähenbühl S. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(19–20):2415–25.
<https://doi.org/10.1007/s00018-006-6235-z>
46. Wiel C, Lallet-Daher H, Gitenay D, Gras B, Le Calvé B, Augert A, et al. Endoplasmic reticulum calcium release through ITPR2 channels leads to mitochondrial calcium accumulation and senescence. *Nat Commun.* 2014;5:3792.
<https://doi.org/10.1038/ncomms4792>
47. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):337–43.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.033>

48. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997;7(3):193–202. <https://doi.org/10.1097/00008571-199706000-00004>
49. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(24):11825–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11825>
50. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP, Rysz J, Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):645–58. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59938>
51. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(6):415–21. <https://doi.org/10.1097/01213011-200506000-00007>
52. Dobkin BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(3):259–65. <https://doi.org/10.1177/1545968305277167>
53. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
54. Sirtori CR, Mombelli G, Triolo M, Laaksonen R. Clinical response to statins: mechanism(s) of variable activity and adverse effects. *Ann Med*. 2012;44(5):419–32. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.582135>
55. Duman I. Role of pharmacogenetics on response to statins: A genotype-based approach to statin therapy outcome. *J Cardiol Therapy*. 2014;1(6):111–20.
56. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:261–83. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.57.070188.001401>
57. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest*. 2003;83(11):1543–54. <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000098428.51765.83>
58. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;145(1):91–8. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8131>
59. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Pelletier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):153–62. <https://doi.org/10.1002/mus.20567>
60. Tay SK, Dimauro S, Pang AY, Lai PS, Yap HK. Myotoxicity of lipid-lowering agents in a teenager with MELAS mutation. *Pediatr Neurol*. 2008;39(6):426–8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.002>
61. Tsigoulis G, Spengos K, Karandreas N, Panas M, Kladi A, Manta P. Presymptomatic neuromuscular disorders disclosed following statin treatment. *Arch Intern Med*. 2006;166(14):1519–24. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.14.1519>
62. Chariot P, Abadia R, Agnus D, Danan C, Charpentier C, Gherardi RK. Simvastatin-induced rhabdomyolysis followed by a MELAS syndrome. *Am J Med*. 1993;94(1):109–10. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90129-d](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90129-d)
63. Hur J, Liu Z, Tong W, Laaksonen R, Bai JP. Drug-induced rhabdomyolysis: from systems pharmacology analysis to biochemical flux. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(3):421–32. <https://doi.org/10.1021/tx400409c>
64. Skottheim IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S, Hoel K, Asberg A. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2008;33(4–5):317–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2007.12.009>
65. Schirris TJ, Ritschel T, Bilos A, Smeitink JA, Russel FG. Statin lactonization by uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs). *Mol Pharm*. 2015;12(11):4048–55. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00474>
66. Wagner BK, Gilbert TJ, Hanai J, Imamura S, Bodycombe NE, Bon RS, et al. A small-molecule screening strategy to identify suppressors of statin myopathy. *ACS Chem Biol*. 2011;6(9):900–4. <https://doi.org/10.1021/cb200206w>
67. Wagner BK, Kitami T, Gilbert TJ, Peck D, Ramanathan A, Schreiber SL, et al. Large-scale chemical dissection of mitochondrial function. *Nat Biotechnol*. 2008;26(3):343–51. <https://doi.org/10.1038/nbt1387>
68. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):554–62. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163106>
69. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):581–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009>
70. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998;83(5):490–500. <https://doi.org/10.1161/01.res.83.5.490>
71. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q₁₀ supplementation in aging and disease. *Front Physiol*. 2018;9:44. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00044>
72. Eriksson EK, Agmo Hernández V, Edwards K. Effect of ubiquinone-10 on the stability of biomimetic membranes of relevance for the inner mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860(5):1205–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.02.015>
73. Xu Z, Huo J, Ding X, Yang M, Li L, Dai J, et al. Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. *Sci Rep*. 2017;7(1):8253. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08899-7>
74. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009835. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009835>
75. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(23):2231–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.049>
76. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):18–28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.021>
77. Hattori T, Saito K, Takemura M, Ito H, Ohta H, Wada H, et al. Statin-induced Ca(2+) release was increased in B lymphocytes in patients who showed elevated serum creatine kinase during statin treatment. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):870–7. <https://doi.org/10.5551/jat.2048>
78. Nakahara K, Yada T, Kuriyama M, Osame M. Cytosolic Ca²⁺ increase and cell damage in L6 rat myoblasts by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;202(3):1579–85. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2112>
79. Sirvent P, Mercier J, Vassort G, Lacampagne A. Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca²⁺ signaling alteration in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329(3):1067–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.070>
80. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S, Schlienger RG. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):978–81. <https://doi.org/10.1345/aph.1D498>

81. Schirris TJ, Renkema GH, Ritschel T, Voermans NC, Bilos A, van Engelen BG, et al. Statin-induced myopathy is associated with mitochondrial complex III inhibition. *Cell Metab*. 2015;22(3):399–407. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.002>
82. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):24–34. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.021>
83. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(3):454–66. <https://doi.org/10.1111/bcp.12360>
84. Itagaki M, Takaguri A, Kano S, Kaneta S, Ichihara K, Satoh K. Possible mechanisms underlying statin-induced skeletal muscle toxicity in L6 fibroblasts and in rats. *J Pharmacol Sci*. 2009;109(1):94–101. <https://doi.org/10.1254/jphs.08238fp>
85. Cao P, Hanai J, Tanksale P, Imamura S, Sukhatme VP, Lecker SH. Statin-induced muscle damage and atrogen-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. *FASEB J*. 2009;23(9):2844–54. <https://doi.org/10.1096/fj.08-128843>
86. Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, Savolainen H, Allemann C, Babiychuk EB. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol*. 2006;210(1):94–102. <https://doi.org/10.1002/path.2018>
87. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
88. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2132–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>
89. Buettner C, Lecker SH. Molecular basis for statin-induced muscle toxicity: implications and possibilities. *Pharmacogenomics*. 2008;9(8):1133–42. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.8.1133>
90. Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, Restagno D, Colyer J, Hopkins P, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(4):509–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacbt.2019.03.012>
91. Marciante KD, Durda JP, Heckbert SR, Lumley T, Rice K, McKnight B, et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(5):280–8. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328343dd7d>
92. Elam MB, Majumdar G, Mozhui K, Gerling IC, Vera SR, Fish-Trotter H, et al. Patients experiencing statin-induced myalgia exhibit a unique program of skeletal muscle gene expression following statin re-challenge. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181308>
93. Mangravite LM, Engelhardt BE, Medina MW, Smith JD, Brown CD, Chasman DI, et al. A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy. *Nature*. 2013;502(7471):377–80. <https://doi.org/10.1038/nature12508>
94. Luzum JA, Kitzmiller JP, Isackson PJ, Ma C, Medina MW, Dauki AM, et al. GATM polymorphism associated with the risk for statin-induced myopathy does not replicate in case-control analysis of 715 dyslipidemic individuals. *Cell Metab*. 2015;21(4):622–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.003>
95. Carr DF, Alfirevic A, Johnson A, Chinoy H, van Staa T, Pirmohamed M. GATM gene variants and statin myopathy risk. *Nature*. 2014;513(7518):E1. <https://doi.org/10.1038/nature13628>
96. Floyd JS, Bis JC, Brody JA, Heckbert SR, Rice K, Psaty BM. GATM locus does not replicate in rhabdomyolysis study. *Nature*. 2014;513(7518):E1–3. <https://doi.org/10.1038/nature13629>
97. Carr DF, Francis B, Jorgensen AL, Zhang E, Chinoy H, Heckbert SR, et al. Genomewide Association Study of statin-induced myopathy in patients recruited using the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1353–61. <https://doi.org/10.1002/cpt.1557>
98. Floyd JS, Bloch KM, Brody JA, Maroteau C, Siddiqui MK, Gregory R, et al. Pharmacogenomics of statin-related myopathy: Meta-analysis of rare variants from whole-exome sequencing. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218115>
99. Dubé MP, Zetler R, Barhdadi A, Brown AM, Mongrain I, Normand V, et al. CKM and LILRB5 are associated with serum levels of creatine kinase. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(6):880–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000395>
100. Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, Wang KK, Jang YC, Wagers AJ, et al. Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity*. 2016;44(2):355–67. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.009>
101. Grable-Espinoza P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):185–90. <https://doi.org/10.1002/mus.21486>
102. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(2):194–200. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.10.007>
103. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2757–66. <https://doi.org/10.1002/art.27572>
104. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1233–7. <https://doi.org/10.1002/acr.21671>
105. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4087–93. <https://doi.org/10.1002/art.34673>
106. Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Baggish AL, et al. Effect of statins on creatine kinase levels before and after a marathon run. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):282–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.045>
107. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1134–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.07.003>
108. Chalchat E, Charlot K, Garcia-Vicencio S, Hertert P, Baugé S, Bourdon S, et al. Circulating microRNAs after a 24-h ultramarathon run in relation to muscle damage markers in elite athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(9):1782–95. <https://doi.org/10.1111/sms.14000>
109. Min PK, Park J, Isaacs S, Taylor BA, Thompson PD, Troyanos C, et al. Influence of statins on distinct circulating microRNAs during prolonged aerobic exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2016;120(6):711–20. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00654.2015>

110. Lowe K, Kubra KT, He ZY, Carey K. Vitamin D supplementation to treat statin-associated muscle symptoms: a review. *Sr Care Pharm*. 2019;34(4):253–7. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2019.253>
111. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):23–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.039>
112. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–29. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
113. Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H, Kengne AP. Effect of statins on serum vitamin D concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(1):93–101. <https://doi.org/10.1111/eci.12698>
114. Schwartz JB. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(2):198–203. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.165>
115. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol*. 2015;178:111–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.118>
116. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res*. 2009;153(1):11–6. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.11.002>
117. Glueck CJ, Lee K, Prince M, Milgrom A, Makadia F, Wang P. Low serum vitamin D, statin associated muscle symptoms, vitamin D supplementation. *Atherosclerosis*. 2017;256:125–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.027>
118. Jetty V, Glueck CJ, Wang P, Shah P, Prince M, Lee K, et al. Safety of 50,000–100,000 units of vitamin D₃/week in vitamin D-deficient, hypercholesterolemic patients with reversible statin intolerance. *N Am J Med Sci*. 2016;8(3):156–62. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.179133>
119. Kang JH, Nguyen QN, Mutka J, Le QA. Rechallenging statin therapy in veterans with statin-induced myopathy post vitamin D replenishment. *J Pharm Pract*. 2017;30(5):521–7. <https://doi.org/10.1177/0897190016674407>
120. Wadhwa RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):472–89. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.11.010>
121. Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulah R. A narrative review of statin-induced rhabdomyolysis: molecular mechanism, risk factors, and management. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021;13:211–9. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S333738>
122. Di Stasi SL, MacLeod TD, Winters JD, Binder-MacLeod SA. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. *Phys Ther*. 2010;90(10):1530–42. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090251>
123. Tanaka S, Sakamoto K, Yamamoto M, Mizuno A, Ono T, Waguri S, et al. Mechanism of statin-induced contractile dysfunction in rat cultured skeletal myofibers. *J Pharmacol Sci*. 2010;114(4):454–63. <https://doi.org/10.1254/jphs.10229fp>
124. Sakamoto K, Honda T, Yokoya S, Waguri S, Kimura J. Rabsmall GTPases are involved in fluvastatin and pravastatin-induced vacuolation in rat skeletal myofibers. *FASEB J*. 2007;21(14):4087–94. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8713com>
125. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):71–105. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.03.003>
126. Knauer MJ, Urquhart BL, Meyer zu Schwabedissen HE, Schwarz UI, Lemke CJ, Leake BF, et al. Human skeletal muscle drug transporters determine local exposure and toxicity of statins. *Circ Res*. 2010;106(2):297–306. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.203596>
127. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, Gandhi P. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther*. 2007;29(2):253–60. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.02.008>
128. Muñoz-Blanco A, Gómez-Huelgas R, Gómez-Cerezo JF. Statin-associated muscle symptoms: myth or reality? *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(10):602–11. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2022.03.006>
129. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, ред. *Лекарственно-индуцированные заболевания*. Т. I. М.: Прометей; 2022. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, eds. *Drug-induced diseases*. V. I. Moscow: Prometheus; 2022 (In Russ.).
130. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet Med*. 2014;16(11):810–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.41>
131. 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>
132. Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, Nyberg F, Barratt BJ, Ridker PM. Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J*. 2013;165(6):1008–14. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.025>
133. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother*. 2002;36(2):288–95. <https://doi.org/10.1345/aph.1A289>
134. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American heart association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38–e81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>
135. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>
136. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):352–8. <https://doi.org/10.1002/pds.1287>
137. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГТ, Бубнова МГ, Балахоннова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–40. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
138. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The Statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability.

- Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):179–86.
<https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>
139. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggi M, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1709–12.
<https://doi.org/10.1001/archneur.62.11.1709>
140. Gambelli S, Dotti MT, Malandrini A, Mondelli M, Stromillo ML, Gaudio C, et al. Mitochondrial alterations in muscle biopsies of patients on statin therapy. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2004;36(1):85–9.

- PMID: 15311678
141. Villa L, Lerario A, Calloni S, Peverelli L, Matinato C, De Liso F, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy due to statins exposure. *Acta Myol.* 2018;37(4):257–62.
PMID: 30944904
142. Somagutta MKR, Shama N, Pormento MKL, Jagani RP, Ngardig NN, Ghazarian K, et al. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: a systematic review. *Reumatologia.* 2022;60(1):63–9.
<https://doi.org/10.5114/reum.2022.114108>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.А. Сычев и О.Д. Остроумова – формирование концепции обзорной работы, контроль написания материала, редактирование и критический пересмотр текста рукописи, координация работы соавторов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Т.М. Остроумова – поиск и систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; А.И. Кочетков – поиск, систематизация и изложение материала по патогенетическим аспектам САМС, редактирование текста рукописи; С.В. Батюкина и Е.В. Миронова – анализ данных литературы, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Dmitry A. Sychev* and *Olga D. Ostroumova* conceptualised the review, supervised the drafting process, edited and critically revised the manuscript, coordinated the research project, and approved the final version of the manuscript for publication. *Tatiana M. Ostroumova* searched and collated literature data and drafted and edited the manuscript. *Aleksey I. Kochetkov* searched, collated, and presented the material on pathogenetic aspects of SAMS; and edited the manuscript. *Svetlana V. Batyukina* and *Elena V. Mironova* analysed literature data, edited and finalised the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
rmapo@rmapo.ru

Остроумова Татьяна Максимовна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>
t.ostroumova3@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
ostroumova.olga@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
ak_info@list.ru

Батюкина Светлана Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>
batyukina.svetlana@yandex.ru

Миронова Елена Владимировна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>
e.v.mironova@mail.ru

Поступила 14.07.2023

После доработки 17.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Dmitry A. Sychev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
rmapo@rmapo.ru

Tatiana M. Ostroumova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>
t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
ostroumova.olga@mail.ru

Aleksey I. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
ak_info@list.ru

Svetlana V. Batyukina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>
batyukina.svetlana@yandex.ru

Elena V. Mironova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>
e.v.mironova@mail.ru

Received 14 July 2023

Revised 17 August 2023

Accepted 30 August 2023

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-271-278>

Оригинальная статья | Original article



Гиполипидемическая терапия: профиль безопасности статинов по данным регионального фармаконадзора

Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан[✉]

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Юбилейный мкр., д. 100, Иркутск, 664049, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Верлан Надежда Вадимовна nadverlan@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Статины широко применяются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому контроль осложнений лекарственной терапии препаратами этой группы является важной задачей, имеющей медицинский и социальный аспект.

Цель. Анализ данных спонтанных сообщений для контроля безопасности фармакотерапии статинами.

Материалы и методы. Проанализированы данные карт-извещений о случаях развития нежелательных реакций (НР) при лечении статинами, поступивших в базу данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области из медицинских организаций Иркутской области в период 2011–2022 гг. Для оценки причинно-следственной связи между НР и применением лекарственного средства использовали шкалу Наранжо.

Результаты. Из 1068 извещений о случаях развития НР, поступивших в базу данных, было 12 (1,1% от общего количества) сообщений об осложнениях при терапии статинами. Все пациенты, у которых были выявлены НР на фоне применения статинов, относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Миалгии были зарегистрированы в 4 (33,4%) случаях, миалгии в сочетании с умеренным (в 3–5 раз) повышением активности трансаминаз – в 7 (58,3%) наблюдениях. Одно извещение (8,3%) содержало информацию о рабдомиолизе, статин был отменен. Во всех случаях отмечали регресс клинических проявлений НР при уменьшении дозы статина. НР развивались преимущественно у женщин с сопутствующей патологией (сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз), однако оценить достоверность выявленных различий не удалось в связи с малым количеством поступивших сообщений.

Выводы. Полученные результаты подтверждают надежный профиль безопасности статинов. Подбор адекватной дозы препарата этой группы с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также выявление и предотвращение НР при их применении – важная задача практических специалистов.

Ключевые слова: гиполипидемические лекарственные препараты; статины; аторвастатин; симвастатин; миопатия; рабдомиолиз; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств

Для цитирования: Кочкина Е.О., Верлан Н.В. Гиполипидемическая терапия: профиль безопасности статинов по данным регионального фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):271–278. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-271-278>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Н.В. Верлан – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2020 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, 2023

Safety of Lipid-Lowering Therapy with Statins according to a Regional Pharmacovigilance Centre

Elena O. Kochkina, Nadezhda V. Verlan✉

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Nadezhda V. Verlan** nadverlan@mail.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Since statins are widely used to prevent cardiovascular diseases, the control of statin-related complications is essential from both medical and social perspectives.

Aim. The study aimed to analyse unsolicited reports on adverse drug reactions (ADRs) to control the safety of statin therapy.

Materials and methods. The study analysed information on ADRs observed during statin treatment from the reporting forms submitted by medical organisations in Irkutsk to the database of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region in 2011–2022. The causal relationship between ADRs and statin therapy was assessed using the Naranjo scale.

Results. The database contained 1068 ADR reporting forms; 12 (1.1%) were spontaneous reports of statin-related complications, including 4 cases (33.4%) of myalgia, 7 cases (58.3%) of myalgia with moderately elevated transaminase levels (3–5 times the upper limit of normal), and 1 case of rhabdomyolysis that required statin discontinuation. In all cases, a reduction in the statin dose resulted in a regression in the clinical symptoms of ADRs. Most ADRs were observed in women with comorbidities (diabetes mellitus, obesity, and hypothyroidism), but the small sample size prevented the authors from testing the identified differences for statistical significance.

Conclusions. According to the study results, statins have a reliable safety profile. Adequate and patient-specific selection of statin doses and ADR prevention are important responsibilities of clinical practitioners.

Key words: lipid-lowering medicinal products; statins; atorvastatin; simvastatin; myopathy; rhabdomyolysis; adverse drug reactions; spontaneous reports; pharmacovigilance; drug safety

For citation: Kochkina E.O., Verlan N.V. Safety of lipid-lowering therapy with statins according to a regional pharmacovigilance centre. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):271–278. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-271-278>

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Nadezhda V. Verlan has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2020. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Дислипидемия (ДЛП) — ведущий фактор риска развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек. Контроль и успешное лечение ДЛП позволяют снизить частоту наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертей¹. К лекарственным средствам, корригирующим ДЛП, относятся статины, ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин

типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9), фибраты, препараты, содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота замедленного высвобождения не зарегистрированы в Российской Федерации².

Статины, ингибируя фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), влияют на механизмы развития ДЛП и значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин,

¹ Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

так и у женщин³ [1]. Крупнейший метаанализ 19 исследований с различными статинами показал снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на 1,0 ммоль/л. Препараты этой группы стали незаменимыми в терапии атеросклероза, для первичной и вторичной профилактики при ССЗ [1, 2].

К нежелательным реакциям (НР), развивающимся на фоне гиполипидемической терапии статинами, относятся мышечные симптомы (миалгия, миопатия) [1, 3]. В наблюдательных исследованиях их частота зарегистрирована в пределах от 10 до 15% [3, 4]. Активность в плазме крови ферментов аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ), уровень которых практикующие врачи часто используют для оценки функциональных нарушений печени, также отнесены к проявлениям лекарственной токсичности препаратов группы статинов. По активности АЛТ судят о степени поражения: минимальная – повышение в 1,5–4 раза, умеренная активность – повышение в 5–10 раз, высокая активность – ≥ 10 раз. Другие серьезные осложнения, упоминаемые при оценке безопасности статинов, – развитие в отдельных случаях сахарного диабета и рабдомиолиза [5]. Рабдомиолиз – мышечная боль и/или слабость с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) и признаками острого почечного повреждения, отражением которого является миоглобинурия [4, 5]. Повышенный риск развития НР со стороны мышечной системы на фоне терапии статинами может явиться ограничением их назначения специалистами.

Цель работы – анализ данных спонтанных сообщений для контроля безопасности фармакотерапии статинами.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

1) провести верификацию на соответствие надлежащему формату информации карт-извещений о НР или неэффективности лекарственного средства (далее – карта-извещение) о случаях возникновения осложнений при фармакотерапии статинами, выявляемых

специалистами медицинских организаций Иркутской области;

2) определить степень достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственного средства и развитием НР при применении статинов;

3) выявить наиболее частые НР при применении статинов;

4) представить пути оптимизации терапии статинами для минимизации случаев развития НР.

Материалы и методы

Наблюдательное ретроспективное исследование проведено в 2011–2022 гг. на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, который функционировал в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области». В качестве юридической основы для работы использовались федеральные законы⁴, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения⁵, регламентирующие обращение лекарственных средств.

Основным методом выявления НР являлся метод спонтанных сообщений. Критерием включения карт-извещений в исследование являлось полное их заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и развитием НР с оценкой степени достоверности не менее чем «возможная» по шкале Наранжо [6]. Валидность данных о группах лекарственных средств обеспечивали путем использования для классификации поражений органов и систем анатомо-терапевтически химической (АТХ) классификации (ее первого уровня), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART). В качестве информационной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, использовали сайт Государственного реестра лекарственных препаратов⁶. Все результаты вносили в базу данных,

³ Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁵ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

⁶ <http://grls.rosminzdrav.ru>

разработанную для этой цели с помощью программы Microsoft Office Excel 2010. Методы статистической обработки не применяли из-за малого количества наблюдений, что было ограничением исследования.

Результаты и обсуждение

В базе данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области были выделены 12 сообщений о НР, возникших при фармакотерапии статинами. Все сообщения поступили от специалистов стационаров и соответствовали надлежащему формату представления информации в картах-извещениях. От общего количества извещений, касающихся применения всех лекарственных препаратов (1068), это составило всего 1,1%.

НР на фоне статинотерапии были зафиксированы у пациентов, возраст которых был от 46 до 75 лет ($62,5 \pm 13,4$ года), доля женщин среди них составила 58,3% ($n = 7$). Отмечались следующие фоновые заболевания (состояния): ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит вирусной этиологии, гипотиреоз, хроническая сердечная недостаточность.

Все пациенты находились на госпитальном этапе лечения по поводу основного заболевания (ИБС, артериальная гипертензия и др.), госпитализация носила плановый характер. У всех пациентов было установлено атеросклеротическое поражение различных сосудистых бассейнов, 50% в прошлом перенесли инфаркт миокарда

(в сроки от 6 нед. до 1 г.), у 6% в анамнезе был негеморрагический инсульт, у 44% – периферический атеросклероз. В 100% рассмотренных спонтанных сообщений статины были использованы для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта и др.).

Пациентам была проведена диагностика клинического статуса с определением состояния сосудов методом ультразвукового сканирования: оценка степени их сужения, выявление особенностей патологических изменений (тип атеросклеротической бляшки, наличие пристеночного тромбоза или спазма в пораженных сегментах), сохранность регионального кровотока. Исходные активности креатинкиназы и трансаминаз по данным карт-извещений соответствовали референтным показателям.

Пациенты относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и для их вторичной профилактики находились на адекватной гиполипидемической терапии: 50,0% получали статины в режиме высокой интенсивности и 41,7% – умеренно интенсивную терапию статинами, у 8,3% дополнительно к статинам был назначен эзетимиб.

Гиполипидемическая терапия статинами может сопровождаться возникновением мышечных симптомов (миалгия, миопатия) [7]. В проведенном нами исследовании подобные симптомы были зарегистрированы в 4 (33,3%) случаях: в 3 (24,9%) при монотерапии статинами, в 1 (8,3%) – на фоне комбинированной терапии (статинов + эзетимиб). Еще в 7 (58,3%) случаях миалгии сочетались с повышением активности трансаминаз (табл. 1).

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении статинов (составлена авторами по данным Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области)

Table 1. Adverse drug reactions associated with statins (the table is prepared by the authors citing the data of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region)

Нежелательная реакция	Количество поступивших сообщений		Сопутствующая патология	Препарат / количество нежелательных реакций	Доза, мг/сут
	ед.	%			
Миалгия	4	33,4	Хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца	Аторвастатин / 2 Симвастатин / 2	80 40
Миалгии в сочетании с повышением активности трансаминаз	7	58,3	Хронический гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность	Аторвастатин / 1 Аторвастатин / 1 Симвастатин / 4 Симвастатин / 1	80 40 40 20
Рабдомиолиз	1	8,3	Сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая сердечная недостаточность	Симвастатин / 1	40

Гепатотоксическое действие проявлялось умеренно – повышением активности трансаминаз в 3–5 раз. Положительная динамика (регресс клинических проявлений НР) отслеживалась при уменьшении дозы статина. Одно спонтанное сообщение (8,3%) содержало информацию о рабдомиолизе: на фоне лечения симвастатином в дозе 40 мг/сут на 4-й неделе применения у пациента появились мышечная боль, выявлены повышение уровня КФК и миоглобинурия, что стало причиной отмены препарата.

Все случаи НР были ассоциированы с применением воспроизведенных препаратов симвастатина и аторвастатина. На фоне приема симвастатина было зарегистрировано большее количество НР ($n=8$, 66,6%), чем при приеме аторвастатина ($n=4$, 33,4%). НР преимущественно развивались у женщин с сопутствующей патологией, такой как СД, ожирение, гипотиреоз, но оценить достоверность выявленных различий не удалось в связи с малым количеством поступивших сообщений.

Степень достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и развитием НР (табл. 2) во всех случаях была высокой (определенная, вероятная или возможная). Все выявленные НР являлись предсказуемыми, информация о возможности возникновения нарушений со стороны мышечной системы внесена в инструкции по медицинскому применению препаратов группы статинов. Частота их развития была сопоставима с указанной в клинических рекомендациях⁷ и источниках литературы [8, 9].

Отметим, что во всех выявленных случаях пациентов можно отнести к группе высокого риска

развития НР при терапии статинами (пожилой возраст, наличие сопутствующей фоновой патологии, симптомы миалгии в анамнезе и др.). Информация о модификации дозовых режимов приема статинов и генетической предрасположенности пациентов к нарушениям со стороны мышечной системы в картах-извещениях отсутствовала.

В настоящее время мнение специалистов о целесообразности назначения статинов самому широкому кругу пациентов и лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых событий отражено в научных публикациях, актуальных отечественных и зарубежных клинических рекомендациях и руководствах⁸ [1, 10–13]. Помимо гиполипидемического действия препараты этого класса оказывают дополнительные эффекты (антиишемическое, антипролиферативное и др.), которые могут быть использованы в лечении ССЗ. Простота титрования дозы, удобство приема относятся к тем характеристикам, которые позволяют поддерживать комплаентность терапии. В то же время для выбора оптимальной схемы терапии статинами при ДЛП, которая позволяет избежать развития НР со стороны мышечной системы и печени, необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности пациента (полиморбидный фон и возможные межлекарственные взаимодействия на фоне полипрагмазии, пожилой возраст, сопутствующие заболевания почек, печени, мышц в анамнезе, тяжелые физические нагрузки).

В Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты группы статинов (в порядке убывания гиполипидемического эффекта): розувастатин в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг,

Таблица 2. Степень достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата из группы статинов и развитием нежелательных реакций по шкале Нارانжо (составлена авторами по данным Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области)

Table 2. Naranjo causality scores for adverse drug reactions associated with statins (the table is prepared by the authors citing the data of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region)

Признак	Степень достоверности причинно-следственной связи		
	Определенная (9 баллов)*	Вероятная (5–8 баллов)*	Возможная (1–4 балла)*
Характеристика пациентов по гендерному признаку (женщины/мужчины)	4/2	2/1	1/2
Всего пациентов	чел.	6	3
	%	50	25

* Оценочные баллы по шкале Нارانжо [6].

⁷ Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

⁸ Там же.

аторвастатин – 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут, питавастатин – 1, 2 и 4 мг, симвастатин – 10, 20 и 40 мг, флувастатин – 40 и 80 мг. Максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП (на 50–55%) возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. Статины различаются по своим фармакокинетическим характеристикам: всасыванию, биодоступности, связыванию с белками плазмы, выведению и растворимости. Всасывание препаратов варьирует от 20 до 98%. Ряд статинов в значительной степени подвергается метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина⁹.

У пациентов с высоким риском развития диабета (пожилые и пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или другими признаками резистентности к инсулину) и при лечении статинами в высоких дозах следует регулярно контролировать уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) или глюкозы. Для предотвращения развития НР при повышении активности АЛТ >3 верхних границ нормы следует прекратить терапию статинами или уменьшить дозу и провести повторный анализ активности трансаминаз через 4–6 нед. При этом необходимо учитывать, что повышение активности не только АЛТ, но и АСТ возможно при следующих заболеваниях и состояниях: вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, цирроз печени, токсическое лекарственно-индуцированное повреждение печени, отравления, длительный прием хлорпромазина, инфекционный мононуклеоз, неалкогольная жировая болезнь печени, холестаза, застойная сердечная недостаточность, мышечная дистрофия, повреждения мышц, панкреатит, миокардит, перикардит, гемолитическая анемия, инфаркт легкого, гипотиреоз, синдром Рея и др. Необходима дифференциальная диагностика¹⁰. В проведенном нами исследовании у пациентов с НР, ассоциированных с приемом статинов, были такие сопутствующие заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит, но все они априори трактовались как фоновая патология в стадии ремиссии, так как исходно не было повышения активности АЛТ, АСТ и уровней других биохимических маркеров.

Пациентам из группы повышенного риска развития миопатии, например пожилым людям

с сопутствующей патологией, пациентам, у которых раньше наблюдались симптомы миалгии или мышечная слабость, или принимающим препараты, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия, следует определять активность креатинфосфокиназы (КФК). Лечение необходимо прекратить при уровне КФК, в 10 раз превышающем верхнюю границу нормы. В то же время рутинное повторное определение активности этого фермента не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень КФК может повышаться при повреждении мышц или чрезмерной мышечной нагрузке¹¹.

Одним из путей оптимизации гиполипидемической терапии является применение новых классов препаратов. С 2016 г. в Российской Федерации одобрены к применению, а с 2017 г. вошли в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов ингибиторы PCSK9 – белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС-ЛПНП гепатоцитов [14]. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛПНП и увеличивают концентрацию ХС-ЛПНП в плазме крови, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение уровня ХС-ЛПНП [14]. Ингибиторы PCSK9 – препараты на основе моноклональных антител, генно-инженерных конструкций, в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС-ЛПНП и сердечно-сосудистого риска у пациентов с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов (в том числе в сочетании с эзетимибом)¹². Однако представители класса PCSK9 хотя и не вызывают развития НР со стороны мышечной системы, но имеют непростой профиль безопасности и высокую стоимость, что повышает прямые затраты, связанные с лечением. Поэтому их назначение при ДЛП должно быть тщательно аргументировано [15].

Заключение

Проведенный в исследовании анализ НР при фармакотерапии статинами свидетельствует

⁹ <http://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰ Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

о приемлемом профиле безопасности препаратов данной группы. Наиболее часто у пациентов наблюдали симптомы нарушений со стороны мышечной системы (миалгии, миопатии, рабдомиолиз), а также НР со стороны печени (умеренное повышение активности трансаминаз). В случае рабдомиолиза препарат был отменен, при выявлении других НР дозы статинов были снижены, в результате чего был достигнут регресс нежелательной симптоматики, что свидетельствует о хорошей подготовке специалистов по трактовке возникающих проблем с переносимостью фармакотерапии.

Для обеспечения эффективной и безопасной терапии статинами усилия врачей практического звена должны быть направлены на подбор адекватной дозы препарата с учетом индивидуальных особенностей и имеющихся у пациента факторов риска, а также на обеспечение приверженности к непрерывному (как правило, пожизненному) приему препаратов этой группы. Минимизации случаев развития НР на фоне терапии статинами будет способствовать также повышение информированности врачей различных специальностей и их участие в осуществлении фармаконадзора, в том числе с использованием метода спонтанных сообщений.

Литература / References

1. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–40. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>
3. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1134–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.07.003>
4. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. *Physiol Rev*. 2020;100(2):633–72. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2019>
5. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, ред. *Лекарственно-индуцированные заболевания*. Т. I. М.: Прометей; 2022. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, eds. *Drug-induced diseases*. V. I. Moscow: Prometheus; 2022 (In Russ.).
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
7. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
8. Дядык АИ, Куглер ТЕ, Сулиман ЮВ, Зборовский СР, Здиховская ИИ. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(4):266–76. Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman YV, Zborovskyy SR, Zdykhovskaya II. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(4):266–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276>
9. Соболева НИ. Нежелательные побочные эффекты статинов в терапии пациентов старшего возраста. *Клиническая геронтология*. 2020;(5–6):34–8. Soboleva NI. Adverse effects of statin therapy in older patients. *Clinical Gerontology*. 2020;(5–6):34–8 (In Russ.). EDN: [EDOXAB](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.12.4211)
10. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997;96(12):4211–8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.12.4211>
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)
12. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. *Physiol Rev*. 2020;100(2):633–72. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2019>

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
14. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273–93.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025>
15. Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, Wisløff T. Are PCSK9 inhibitors cost effective? *Pharmacoeconomics*. 2018;36(9):1031–41.
<https://doi.org/10.1007/s40273-018-0671-0>

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.О. Кочкина* – концепция и дизайн исследования, систематизация и анализ данных карт-извещений и данных литературы, редактирование текста рукописи; *Н.В. Верлан* – сбор данных карт-извещений, написание и редактирование текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. The authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena O. Kochkina* conceptualised and designed the study, collated and analysed adverse drug reaction reporting forms and literature data, and edited the manuscript. *Nadezhda V. Verlan* collected adverse drug reaction reporting forms, drafted and edited the manuscript.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кочкина Елена Олеговна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>
kochkina.elena@rambler.ru

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук,
профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>
nadverlan@mail.ru

Поступила 06.06.2023

После доработки 15.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Elena O. Kochkina, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>
kochkina.elena@rambler.ru

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.),
Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>
nadverlan@mail.ru

Received 6 June 2023

Revised 15 August 2023

Accepted 30 August 2023

УДК 615.036.8:615.22:615.015.44
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291>



Обзорная статья | Review



Антагонисты PCSK9: эффективность в клинической практике и основные направления создания новых лекарственных средств

А.А. Некипелова[✉], Р.Н. Аляутдин

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

✉ Контактное лицо: Некипелова Алена Александровна nekipelovaaa@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти в мире. Дислипидемия как патофизиологическая основа атеросклероза — важнейшая причина развития сердечно-сосудистых заболеваний. В число факторов, модифицирующих эту патологию, Всемирная организация здравоохранения включает статины, которые эффективно снижают уровень холестерина. Вместе с тем приверженность лечению статинами недостаточна для достижения популяционных контрольных показателей уровня липидов. Этот факт является мощным стимулом для создания принципиально новых групп гиполипидемических средств, в частности антагонистов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Цель. Обзор инновационных подходов к созданию нового поколения гиполипидемических средств — антагонистов PCSK9, оценка их эффективности, безопасности и перспектив применения в клинической практике.

Обсуждение. Применение антагонистов PCSK9 значительно повышает эффективность гиполипидемической терапии при комбинировании со статинами или в случае монотерапии при наличии противопоказаний для назначения статинов. Препараты моноклональных антител к PCSK9, а также препарат инклизирин характеризуются благоприятным соотношением «польза–риск». Вместе с тем высокая стоимость находящихся в гражданском обороте антагонистов PCSK9 ограничивает их применение в клинической практике. Показано, что перспективными направлениями создания новых антагонистов PCSK9 с принципиально иными механизмами действия являются аднектины, технология редактирования генома CRISPR/Cas9, малые молекулы и низкомолекулярные ингибиторы PCSK9, вакцины против PCSK9, бессмысловые олигонуклеотиды. Препараты из данных групп находятся на различных этапах доклинических и клинических исследований.

Выводы. Таким образом, разработка новых гиполипидемических средств может реализовываться как путем синтеза высоко- и низкомолекулярных лигандов PCSK9, так и путем воздействия на генетические механизмы синтеза этого белка. Рассмотренные в обзоре инновационные лекарственные средства отличаются высокой эффективностью, для большинства из них на дорегистрационном этапе не было отмечено проявлений токсичности.

Ключевые слова: антагонисты PCSK9; пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9; статины; моноклональные антитела; алирокумаб; эволокумаб; малая интерферирующая РНК; инклизирин; гиполипидемические средства; холестерин; липопротеины низкой плотности

Для цитирования: Некипелова А.А., Аляутдин Р.Н. Антагонисты PCSK9: эффективность в клинической практике и основные направления создания новых лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):279–291. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Р.Н. Аляутдин — главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. А.А. Некипелова заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© А.А. Некипелова, Р.Н. Аляутдин, 2023

PCSK9 Antagonists: Clinical Efficacy and Main Trends in the Development of New Medicines

Alyona A. Nekipelova[✉], Renad N. Alyautdin

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

✉ Corresponding author: **Alyona A. Nekipelova** nekipelovaaa@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide. Dyslipidemia, as the pathophysiological basis of atherosclerosis, is the most important cause of CVD. Among the factors that modify this pathology, the World Health Organisation lists statins, which effectively reduce the cholesterol level. However, statin treatment compliance is not sufficient to achieve population-based lipid targets. This is a powerful stimulus for the creation of fundamentally new groups of lipid-lowering agents, in particular, antagonists of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).

Aim. The study aimed to review innovative approaches to developing a new generation of lipid-lowering agents, PCSK9 antagonists, and to evaluate the effectiveness, safety, and clinical potential of these medicines.

Discussion. PCSK9 antagonists significantly increase the effectiveness of lipid-lowering therapy when combined with statins and are an effective monotherapy in patients with contraindications for statins. PCSK9 monoclonal antibodies, as well as inclisiran, have a favourable risk-benefit ratio. However, the high cost of commercially available PCSK9 antagonists limits their clinical use. A number of promising directions exist for developing new PCSK9 antagonists that have fundamentally different mechanisms of action, such as adnectins; genome editing with CRISPR/Cas9; combining small molecules with low molecular weight PCSK9 inhibitors; PCSK9 vaccines; and antisense oligonucleotides. Medicinal products from these groups are currently at various stages of preclinical and clinical development.

Conclusions. Therefore, new lipid-lowering agents can be developed by synthesising high and low molecular weight PCSK9 ligands and by altering the genetic mechanisms of PCSK9 synthesis. The innovative medicines considered in this review are highly effective, and most have shown no signs of toxicity at the pre-authorisation stage.

Key words: PCSK9 antagonists; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; statins; monoclonal antibodies; alirocumab; evolocumab; small interfering RNA; inclisiran; hypolipidemic agents; cholesterol; low-density lipoproteins

For citation: Nekipelova A.A., Alyautdin R.N. PCSK9 antagonists: clinical efficacy and main trends in the development of new medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):279–291. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. Alyona A. Nekipelova declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Согласно данным исследования специалистов Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), острый коронарный синдром (ОКС) является одним из наиболее значимых заболеваний в мире с точки зрения частоты, смертности и затрат на лечение [1]. У пациентов, перенесших ОКС, сохраняется возможность возникновения дальнейших серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. В 2019 г. число

случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире составило 523 млн, а летальных исходов – до 18,6 млн [1]. По данным ВОЗ в 2019 г. до 32% смертей в мире были связаны с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ). В США и странах Европейского союза на АССЗ приходится 33–40% смертности от всех причин в любом возрасте¹.

Для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)

¹ Cardiovascular diseases (CVDs). WHO; 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

до контрольных показателей у всех пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) и Американской коллегии кардиологии (American College of Cardiology, АСС) по контролю уровня холестерина [3] предлагается использовать статины высокой интенсивности (розувастатин, аторвастатин) или терапию статинами в максимально переносимой дозировке. Кроме того, у лиц с очень высоким риском АССЗ (при наличии в анамнезе множественных тяжелых событий АССЗ или одного серьезного события АССЗ и множественных состояний высокого риска: возраст ≥ 65 лет, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, курение, постоянно повышенный уровень ХС-ЛПНП или сердечная недостаточность в анамнезе) в случаях, когда уровень ХС-ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), считается необходимым дополнение терапии максимально переносимыми дозами статинов другими гиполипидемическими средствами: ингибитором абсорбции холестерина эзетимибом или ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) [3, 4].

Ингибиторы PCSK9 снижают уровень холестерина ЛПНП в плазме приблизительно на 60% даже у пациентов, уже получающих максимальные дозы статинов, и значительно снижают риск тяжелых ССЗ без развития серьезных нежелательных реакций. Клиническая польза ингибиторов PCSK9 проявляется в снижении уровня ХС-ЛПНП до беспрецедентно низкого [3, 4]. В настоящее время используются различные технологии для ингибирования PCSK9, которые могут привести к прорыву в методах коррекции дислипидемии.

Цель работы – обзор инновационных подходов к созданию нового поколения гиполипидемических средств – антагонистов PCSK9, оценка их эффективности, безопасности и перспектив применения в клинической практике.

Статины

Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – фермента, определяющего скорость синтеза холестерина².

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Ингибирование этого фермента снижает уровень холестерина в гепатоцитах и миоцитах. В ответ на уменьшение содержания внутриклеточного холестерина гепатоциты усиливают экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клетки, увеличивая поглощение ЛПНП из плазмы крови, что приводит к снижению уровня циркулирующего ХС-ЛПНП (рис. 1, пути 1–3).

Применение препаратов группы статинов при гиперхолестеринемии приводит к снижению риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 22% на 1,0 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП [5]. В клинических исследованиях с высокой степенью доказательности была установлена эффективность применения статинов для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике АССЗ [6]. Метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований, включавших более 90 000 участников, показал значительное снижение смертности от ишемической болезни сердца (19%, уровень значимости $p < 0,0001$), инфаркта миокарда или коронарной смерти (23%, $p < 0,0001$), а также фатального инсульта (17%, $p < 0,0001$) на фоне приема статинов. В целом наблюдалось пропорциональное снижение частоты серьезных сосудистых событий на 21% при снижении уровня ХС-ЛПНП на 1,0 ммоль/л [7]. Существует линейная зависимость между снижением частоты серьезных сердечно-сосудистых событий и средним абсолютным снижением уровня ХС-ЛПНП. Анализ схем приема статинов различной интенсивности назначения показал, что применение более интенсивных схем привело к дополнительному снижению частоты серьезных сердечно-сосудистых событий на 15% ($p < 0,0001$), что свидетельствует о дополнительных клинических преимуществах такой терапии [5, 8].

Приверженность к терапии статинами, несмотря на положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы, часто бывает недостаточной, и несоблюдение режима применения препарата у пациентов достигает 50% [9]. Метаанализ 15 исследований, в которых оценивалась приверженность лечению статинами, выявил увеличение на 45% смертности от всех причин и увеличение на 15% от ССЗ у пациентов, принимающих менее 80% назначенной им терапии статинами, по сравнению с пациентами, соблюдающими режим лечения [10]. Высокие показатели

прекращения лечения были связаны в основном с развитием нежелательных реакций, главным образом – статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС), связанных с приемом препарата [11]. Для объяснения механизмов возникновения САМС были сформулированы различные гипотезы, например о связи их развития с низким уровнем холестерина в мембранах мышечных клеток или о роли промежуточных продуктов мевалонатного пути, таких как пре-нированные белки, долихолы и белки цепи переноса электронов [12]. Однако единая точка зрения на причины возникновения САМС при применении статинов отсутствует.

Наряду с этим крупные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали повышенный риск развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины. Атрибутивный избыточный риск развития диабета оценивается примерно в 10–20 случаев на 10 000 пациентов, получающих лечение статинами постоянно [13]. Кроме того, на фоне применения статинов было показано стойкое повышение уровня трансаминаз в плазме крови у 0,5–3,0% пациентов [14].

Таким образом, монотерапия статинами может в значительной степени снижать уровень ХС-ЛПНП (до 50% при самых высоких дозах наиболее эффективных статинов, таких как аторвастатин и розувастатин), однако этого может быть недостаточно для достижения желаемых целей в зависимости от индивидуального сердечно-сосудистого риска. Кроме того, следует учитывать, что удвоение дозы статинов приводит к снижению ХС-ЛПНП лишь на 6% (так называемое «правило шести процентов») [15]. В этой связи необходимы дополнительные подходы, предполагающие комбинирование статинов с другими гиполипидемическими средствами. Так, если уровень ХС-ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл при максимально переносимой терапии статинами, возможно добавить эзетимиб (рекомендация класса IIb) [16].

В настоящее время эффективной альтернативой для комбинированной терапии гиперлипидемии стала стратегия ингибирования белка плазмы крови пропротеиновой конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Ингибиторы связывания PCSK9 с рецептором ЛПНП

PCSK9 регулирует разрушение рецептора ЛПНП при эндоцитозе в комплексе с ХС-ЛПНП

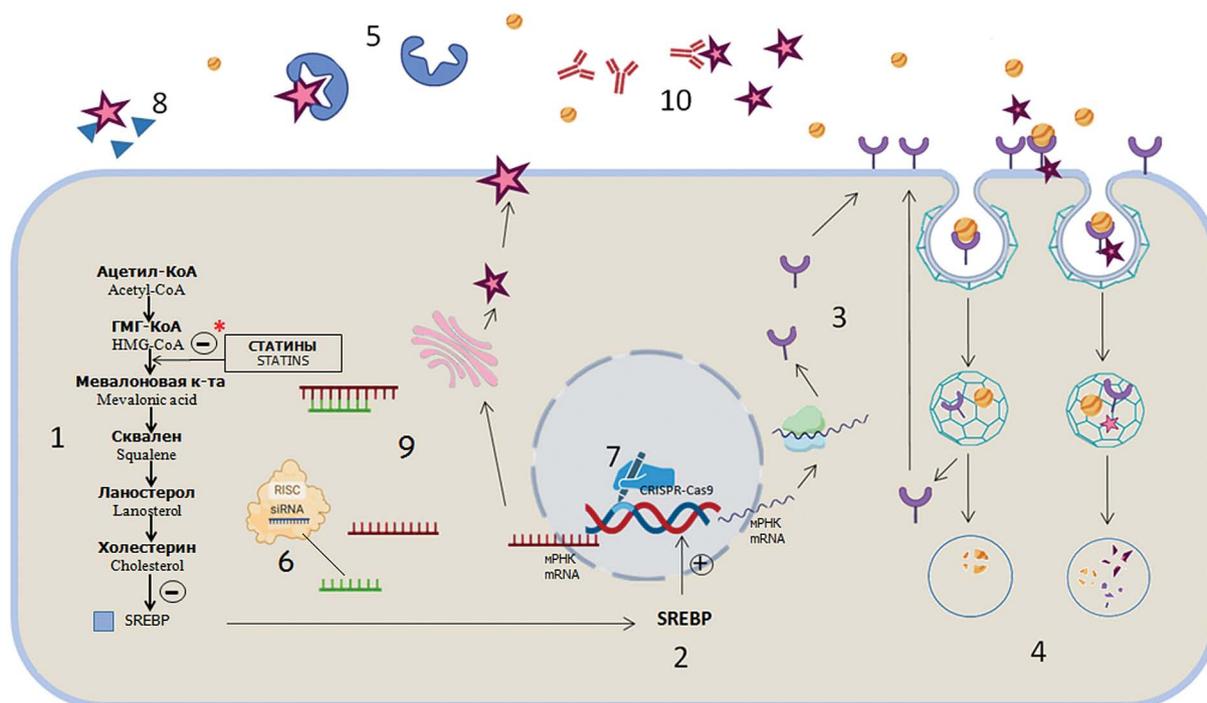
³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

(рис. 1). В гепатоците после интернализации рецептор ЛПНП направляется в лизосому, где может либо разрушаться, либо возвращаться обратно на поверхность гепатоцита (рис. 1, путь 4). Вне клетки на поверхности гепатоцита PCSK9 связывается с нерецепторной для ЛПНП частью этого рецептора. Связь с рецептором PCSK9 предотвращает формирование закрытой конформации рецептора ЛПНП, предохраняющей его от ферментативной деградации [17]. Таким образом, рецепторы ЛПНП без связанного с ними PCSK9 со значительно большей вероятностью будут возвращены на клеточную поверхность гепатоцита. В итоге это приведет к повышению плотности рецепторов ЛПНП и, как следствие, к увеличению поглощения ЛПНП гепатоцитами из плазмы крови [18].

Моноклональные антитела к PCSK9

Первой клинически эффективной группой в рамках разработки стратегии ингибирования PCSK9 стали моноклональные антитела к этому ферменту, которые избирательно связываются с его активным центром, предотвращая связывание с рецептором ЛПНП (рис. 1, путь 5). В настоящее время в Российской Федерации к медицинскому применению разрешены полностью человеческие моноклональные антитела к PCSK9 алирокумаб и эволокумаб³. Программа исследований бокоцизумаба, химерного антитела, имеющего 3% мышинных последовательностей, была прекращена на поздней стадии разработки из-за относительно высокой частоты выработки антител против этого белка [19–22].

Эволокумаб представляет собой полностью гуманизированный моноклональный иммуноглобулин G2 (IgG2). При однократном подкожном введении максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 3–4 сут, абсолютная биодоступность составляет 72%, а период полувыведения – 11–17 сут. Метаболизируется эволокумаб путем протеолиза до мелких пептидов и аминокислот при участии специфических для иммуноглобулинов метаболических путей ретикуло-эндотелиальной системы. После однократного применения максимальное угнетение функции циркулирующих PCSK9 развивается через 4 ч. Это приводит к постепенному (в течение 14–21 сут) снижению в плазме крови ХС-ЛПНП. Рекомендуемый режим дозирования, согласно инструкции по медицинскому применению, составляет 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз



Гепатоцит / Hepatocyte

-  Пропропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) / *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)*
-  Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) / *Low-density lipoproteins (LDL)*
-  Рецепторы ЛПНП / *LDL receptors (LDL-R)*
-  Моноклональные антитела к PCSK9 / *Monoclonal antibodies to PCSK9*
-  Низкомолекулярные лиганды PCSK9 и аднектины / *Low molecular weight PCSK9 ligands and adnectins*
-  Вакцина к PCSK9 / *Vaccine against PCSK9*
-  3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктаза / *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase*
-  Антисмысловый фрагмент инклизирана / *Antisense fragment of inclisiran*
-  Синтез рецепторов ЛПНП / *Synthesis of LDL receptors*
-  Аппарат Гольджи / *Golgi apparatus*
-  Блокада / *blockade*
-  Активация / *activation*

Рисунок подготовлен авторами с использованием шаблонов biorender.com / This figure is prepared by the authors using the templates from biorender.com

Рис. 1. Механизмы действия гиполипидемических средств.

(1) Статины блокируют ГМГ-КоА редуктазу, фермент, катализирующий синтез мевалоновой кислоты, что лимитирует стадии метаболического пути синтеза холестерина. Снижение уровня холестерина в гепатоците приводит к активации фактора транскрипции SREBP, белка, связывающего регуляторный элемент стерола. (2) SREBP связывается со стерол-регуляторным участком ДНК, стимулируя синтез рецепторов ЛПНП. (3) повышение плотности ЛПНП-рецепторов приводит к увеличению захвата ЛПНП из плазмы крови. (4) Плотность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцита регулируется PCSK9. На поверхности клетки белок PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП, не влияя на средство рецептора к ЛПНП. После захвата ЛПНП рецептор подвергается

эндоцитозу. В присутствии PCSK9 рецептор ЛПНП разрушается в лизосомах, а при отсутствии PCSK9 рецептор возвращается на поверхность гепатоцита. (5) Моноклональные антитела к PCSK9 алирокумаб и эволокумаб связывают белок PCSK9, предотвращая разрушение рецепторов ЛПНП. (6) Малая интерферирующая РНК инклизирин связывается с РНК-индуцированным комплексом сайленсинга, антисмысловый фрагмент инклизирин блокирует м-РНК, кодирующую PCSK9, нарушая синтез этого белка. (7) Редактирование генома с помощью системы CRISPR/Cas9 вызывает угнетение синтеза PCSK9 за счет остановки считывания кодирующего его гена, что способствует повышению содержания ЛПНП на поверхности гепатоцитов. (8) Низкомолекулярные лиганды PCSK9 блокируют его связывание с рецептором ЛПНП. (9) Антисмысловые олигонуклеотиды связывают матричную РНК, кодирующую PCSK9. (10) Вакцина к эпитопам PCSK9 вызывает выработку антител, нейтрализующих активность PCSK9.

Fig. 1. Mechanisms of action of lipid-lowering agents.

(1) Statins block HMG-CoA reductase, the enzyme that catalyses the synthesis of mevalonic acid, which is a limiting step in the metabolic pathway of cholesterol synthesis. A decrease in cholesterol levels in the hepatocyte leads to the activation of transcription factors, sterol regulatory element-binding proteins (SREBP). (2) SREBP bind to sterol regulatory element sequences of DNA and stimulate the synthesis of LDL-R. (3) An increase in the density of LDL-R leads to an increase in LDL uptake from plasma. (4) The density of LDL-R on the hepatocyte surface is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). PCSK9 binds to an LDL-R on the cell surface without affecting the affinity of the receptor for LDL. After LDL uptake, the receptor undergoes endocytosis. In the presence of PCSK9, the receptor is destroyed in lysosomes, and in the absence of PCSK9, the receptor returns to the surface of the hepatocyte. (5) Alirocumab and evolocumab, monoclonal antibodies to PCSK9, bind this protein and thus prevent the subsequent destruction of LDL-R. (6) Inclisiran, a small interfering RNA (siRNA), interacts with the RNA-induced silencing complex (RISC); the antisense strand of inclisiran binds to the messenger RNA (mRNA) encoding PCSK9, thus disrupting the synthesis of this protein. (7) CRISPR/Cas9 genome editing prevents the synthesis of PCSK9 by stopping the transcription of the gene encoding this protein, which increases LDL levels on the hepatocyte surface. (8) Low molecular weight ligands for PCSK9 prevent its binding to LDL-R. (9) Antisense nucleotides bind the mRNA encoding PCSK9. (10) Vaccines against PCSK9 cause the production of antibodies that neutralise the activity of PCSK9.

в месяц. При регулярном применении уровень ХС-ЛПНП снижается на 57–72% по отношению к исходному уровню. Применение эволокумаба не приводит к компенсаторному увеличению продукции PCSK9 и холестерина, а также не отмечается эффект рикошета (увеличение содержания PCSK9 и холестерина) после его отмены. Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении эволокумаба в рекомендуемых дозах являются назофарингит (4,6%), инфекция верхних дыхательных путей (4,6%), боль в спине (4,4%), артралгия (3,9%), грипп (3,2%) и реакции в месте инъекции (2,2%)⁴.

Другое полностью гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG1, алирокумаб, характеризуется сходной фармакокинетикой. После однократного подкожного введения C_{max} в плазме крови достигается в течение 3–7 сут, абсолютная биодоступность препарата составляет 85%. Основные параметры фармакокинетического профиля и эффективности сходны с таковыми у эволокумаба [23].

Результаты крупных пострегистрационных исследований эволокумаба (FOURIER: исследования сердечно-сосудистых исходов с ингибированием PCSK9 у субъектов с повышенным риском [24]) и алирокумаба (ODYSSEY OUTCOMES: оценка сердечно-сосудистых исходов после

острого коронарного синдрома во время лечения алирокумабом [25]) продемонстрировали снижение концентрации ХС-ЛПНП на 50–60% во время терапии этими моноклональными антителами в дополнение к максимально переносимой терапии статинами. Это привело к снижению сердечно-сосудистого риска в будущем на ~15% при среднем периоде наблюдения 2,3–2,8 года [24, 25].

Полученные данные были дополнительно подтверждены метаанализом результатов 39 рандомизированных контролируемых исследований с включением 66 478 пациентов, по оценке авторов которого снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне применения алирокумаба и эволокумаба было на уровне 15–20% [26]. При этом не выявлено повышенного риска когнитивных изменений, повышения активности трансаминаз, рабдомиолиза или впервые выявленного сахарного диабета [27]. Лечение эволокумабом и алирокумабом в дополнение к терапии статинами у пациентов с ОКС изменяет свойства коронарных бляшек, приводя к значительному утолщению фиброзной покрышки, тем самым стабилизируя ее. Как было показано в исследованиях HUYGENS и PACMAN-AMI, это способствовало регрессу объема атеромы [28, 29].

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Для достижения оптимальных результатов лечения необходима высокая степень приверженности терапии алирокумабом и эволокумабом. Несмотря на подтвержденную эффективность применения ингибиторов PCSK9 для коррекции гиперлипидемии, потенциально могут возникнуть проблемы, связанные с необходимостью их парентерального введения и, как следствие, со снижением приверженности пациентов лечению. Моноклональные антитела PCSK9 требуют парентерального (подкожного) введения один или два раза в месяц. Данные 6 клинических исследований показали высокий уровень приверженности лечению алирокумабом в течение как минимум 1 года. Нежелательные явления, возникавшие в связи с терапией, в том числе реакции в месте инъекции, встречались редко [30].

Однако использование инъекционных моноклональных антител к PCSK9 у бессимптомных пациентов в условиях первичной медико-санитарной помощи может быть затруднено, в отличие от применения в ходе клинических исследований, поскольку начало введения моноклональных антител к PCSK9 требует обучения манипуляциям, соблюдения рекомендуемого графика инъекций и надлежащего хранения лекарственных препаратов. В долгосрочной перспективе эти ограничения могут привести к снижению приверженности к лечению и, соответственно, к уменьшению эффективности гиполлипидемической терапии [30].

С момента первой регистрации эволокумаба и алирокумаба в 2015 г. низкая рентабельность терапии являлась препятствием на пути их широкого внедрения. В 2017 г. были проанализированы данные исследования FOURIER для построения экономической модели с целью оценки эффективности терапии комбинацией этих препаратов со статинами в сравнении с монотерапией статинами [31]. При стоимости ингибитора PCSK9 14 300 \$ в год дополнительные расходы на его использование в сочетании с препаратом из группы статинов составили 337 729 \$ в год. Эта сумма более чем в три раза превысила стоимость применяющейся гиполлипидемической терапии в 100 000 \$, и в соответствии с нормами расходов необходимо снижение стоимости моноклонального антитела по крайней мере на 5459 \$ в год. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES [25] был сделан вывод, что стоимость годовой терапии алирокумабом должна быть снижена с 14 560 до 1974 \$, чтобы применение препарата

считалось рентабельным. Ожидается, что рентабельность моноклональных антител к PCSK9 будет повышена за счет целевого отбора пациентов с высоким риском ССЗ [31, 32]. Таким образом, экономический фактор является мощным стимулом для поиска ингибиторов PCSK9 с иными механизмами действия [33].

Ингибиторы синтеза PCSK9

Лекарственным препаратом, нацеленным на PCSK9, но имеющим принципиально иной механизм действия, чем моноклональные антитела к PCSK9, является инклизирин. Препарат был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для лечения гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии в 2020 г. [34], в Российской Федерации разрешен к применению в 2022 г.⁵

Инклизирин представляет собой синтетическую малую интерферирующую РНК (миРНК) длительного действия, блокирующую синтез PCSK9. Двухцепочечная миРНК, которая состоит из направляющей (антисмысловой) и несущей цепей, конъюгирована с вектором N-ацетилгалактозамином. С помощью N-ацетилгалактозамина инклизирин связывается с асиалогликопротеиновыми рецепторами, экспрессируемыми в гепатоцитах. Комплекс рецептор–инклизирин проникает в эти клетки, где происходит его интернализация посредством эндоцитоза: инклизирин захватывается эндоцитарными везикулами, которые сливаются с эндосомами/лизосомами. После отщепления N-ацетилгалактозамина и асиалогликопротеинового рецептора двухцепочечная миРНК медленно высвобождается в цитоплазму из эндосом/лизосом, в то время как асиалогликопротеиновый рецептор рециркулирует на клеточную поверхность. Сама миРНК затем встраивается в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RNA-induced silencing complex, RISC), что сопровождается удалением смысловой цепи РНК. В дальнейшем антисмысловая цепь, связанная с RISC, в цитоплазме взаимодействует с комплементарной последовательностью своей мишени – мРНК PCSK9 (рис. 1, путь 6). При этом RISC использует активность каталитического слайсера, который расщепляет мРНК PCSK9, что снижает количество мРНК, доступной для трансляции. В результате образуется меньше молекул

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

PCSK9, доступных для связывания рецепторов ЛПНП, сводя к минимуму их влияние на деградацию ЛПНП рецепторов. Уменьшение деградации этих рецепторов обеспечивает их более высокую плотность на клеточной поверхности, доступную для связывания и захвата ЛПНП, в результате чего снижается уровень ХС-ЛПНП в плазме крови [35].

Инклизирин вводят в дельтовидную мышцу вначале с интервалом 3 мес., а затем с интервалом 6 мес. Препарат применяют в дополнение к терапии статинами или в комбинации с другими гиполипидемическими средствами при непереносимости статинов⁶.

Безопасность, переносимость и эффективность инклизирана подробно изучали в клиническом исследовании ORION [36]. По данным, полученным в ходе исследований фазы I и II, была разработана оптимальная схема введения инклизирана — подкожно в дозе 284 мг (эквивалентно 300 мг инклизирана натрия) в 0–90–180 сут и затем каждые 6 мес. Метаанализ данных пациентов программы ORION фазы III, включавшей 3660 пациентов с семейной гиперхолестеринемией, установленным АССЗ или с высоким риском АССЗ, продемонстрировал устойчивое угнетение синтеза PCSK9 примерно на 80% и снижение уровня ХС-ЛПНП примерно на 50% по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, было обнаружено, что профиль безопасности инклизирана сопоставим с профилем безопасности моноклональных антител к PCSK9, без серьезных нежелательных реакций. Наиболее частым побочным эффектом была легкая или умеренная, но проходящая, реакция в месте инъекции, которая приводила к прекращению применения препарата только у очень небольшого числа пациентов [36]. Следует учитывать, что стоимость инклизирана выше, чем у моноклональных антител, поэтому фармакоэкономические аспекты его применения остаются актуальными.

Аднектины — полимерные лиганды PCSK9

Перспективным методом влияния на уровень PCSK9 может быть использование аднектина, белка, имеющего небольшой размер (около 10 кДа). Его вариабельные петли могут быть сконструированы для создания поверхности, которая связывает терапевтически значимые для терапии мишени с высокой аффинностью

и специфичностью [37]. Аднектин BMS-962476 представляет собой полипептид, конъюгированный с полиэтиленгликолем с целью улучшения его фармакокинетики. BMS-962476 связывается с поверхностью PCSK9 с субнанолярной аффинностью. Такое высокое сродство к субстрату позволяет препятствовать взаимодействию PCSK9 с доменом рецептора ЛПНП [38]. Высокостабильный PCSK9-связывающий аднектин обладает функциональными свойствами ингибирующих моноклональных антител к PCSK9, но по размеру занимает промежуточное положение между пептидами и иммуноглобулинами. Этот факт и использование бактериальных систем экспрессии обогатило и удешевило производство аднектина по сравнению с производством антител [38]. Доклинические исследования на яванских макаках показали, что аднектин быстро снижал уровень свободного PCSK9 более чем на 99%, а уровни ХС-ЛПНП — до 55%, в то время как общий уровень PCSK9 в плазме повышался в 6 раз по сравнению с исходными уровнями [38]. В первом исследовании на людях при комбинированной терапии со статинами однократное подкожное введение максимальной дозы аднектина снижало уровень свободного PCSK9 более чем на 90%, а уровень ХС-ЛПНП — на 48% по сравнению с исходными уровнями [39]. Эти результаты показывают, что аднектин является эффективным ингибитором PCSK9 без серьезных побочных эффектов, и этот препарат может стать альтернативой моноклональным антителам.

Новым кандидатом-аднектином является антагонист PCSK9 LIB003, рекомбинантный слитый белок домена связывания PCSK9 и сывороточного альбумина человека. В клиническом исследовании I фазы у добровольцев с повышенным уровнем ХС-ЛПНП, находящихся на диете или получающих терапию статинами, однократное введение LIB003 в дозе от 150 до 600 мг (в объемах примерно от 0,6 до 2 мл) хорошо переносилось и приводило к устойчивому снижению уровня ХС-ЛПНП [40].

По сравнению с моноклональными антителами к PCSK9, LIB003 обеспечивал большую эффективность при меньшем объеме инъекции. Причины этого связаны не столько с размером молекулы аднектина (11 кД), сколько с высокой эффективностью его связывания с PCSK9. Кроме того, LIB003 связывается с сывороточным альбумином человека, что увеличивает период

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

полувыведения препарата до 12–15 сут [41]. LIB003 можно вводить в небольших объемах (около 1 мл) 1 раз в мес. и при этом достигать максимального и стабильного снижения ХС-ЛПНП. Препарат стабилен при комнатной температуре более 6 мес. В настоящее время LIB003 оценивается в клинических испытаниях III фазы [42].

Технология редактирования генома CRISPR/Cas9

В экспериментах *in vivo* было показано, что система CRISPR/Cas9 эффективно иммобилизует ген *PCSK9* в печени мышей, что приводит к снижению уровня белка *PCSK9* в плазме крови и, как следствие, к повышению содержания ЛПНП в гепатоцитах. В результате наблюдалось существенное снижение уровня общего холестерина – на 35–40% при отсутствии развития побочных эффектов [43]. В опытах на яванских макаках К. Musunugu и соавт. [44] продемонстрировали, что редакторы оснований CRISPR, которые доставляли в печень с использованием липидных наночастиц, эффективно и точно модифицировали ген *PCSK9*. Наблюдался почти полный нокдаун *PCSK9* после однократной инфузии липидных наночастиц с сопутствующим снижением уровня в крови белка *PCSK9* и ХС-ЛПНП примерно на 90 и на 60% соответственно. Все эти изменения оставались стабильными в течение как минимум 8 мес. после однократного введения.

Еще одно исследование по редактированию гена *PCSK9* у нечеловеческих приматов было проведено Т. Rothgangl и соавт. [45]. Аналогично исследованию К. Musunugu и соавт., авторы использовали редактор оснований аденина, который доставлялся в липидных наночастицах, содержащих мРНК редактора оснований и направляющую (гидовую) гРНК [45]. Отобранная из ряда аналогов гРНК привела к высокой скорости редактирования оснований и существенному снижению уровней кодирующей *PCSK9* мРНК и белка *PCSK9* (рис. 1, путь 7). После успешных исследований на мышах липидные наночастицы, содержащие мРНК и гРНК, были введены яванским макакам. Базовое редактирование произошло в среднем на 26% со снижением количества белка *PCSK9* на 32% и ХС-ЛПНП на 14%. Поскольку повторное введение не увеличивало скорость редактирования оснований, авторы исследовали потенциальный иммунный ответ и обнаружили, что у животных при повторном введении препарата образовались IgG

против редактора оснований. Нецелевого редактирования, которое может привести к непреднамеренному ингибированию других генов, не наблюдалось [46].

Малые молекулы и низкомолекулярные ингибиторы PCSK9

Низкомолекулярные ингибиторы *PCSK9*, которые нарушают взаимодействие между *PCSK9* и ХС-ЛПНП, можно принимать перорально, при их применении не развиваются нежелательные реакции, характерные для инъекционных препаратов. *PCSK9* (рис. 1, путь 8). Использование ингибиторов *PCSK9* с низкой молекулярной массой в сочетании со статинами может быть дополнительной стратегией лечения АССЗ. Кроме того, производство этих ингибиторов проще и менее затратно, чем производство моноклональных антител к *PCSK9* [47].

D. Min и соавт. [48] посредством скрининга *in silico* выбрали из базы данных ChemBridge с использованием программы докинга GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking) 100 соединений в качестве возможных лигандов *PCSK9*. Активность соединений определяли по связыванию *PCSK9* с ХС-ЛПНП и анализу поглощения холестерина ЛПНП *in vitro*, а также путем измерения уровня ХС-ЛПНП в сыворотке крови *in vivo*. Было продемонстрировано, что некоторые малые молекулы дозозависимо снижали связывание *PCSK9* с ЛПНП, а также значительно повышали уровень ЛПНП в гепатоцитах, что подтверждалось увеличением поглощения флуоресцентно-меченых ЛПНП клетками линии HepG2. Кроме того, одно соединение значительно снижало общий уровень холестерина и уровень ХС-ЛПНП в сыворотке крови мышей дикого типа [48].

Миметические пептиды были разработаны в качестве терапевтической альтернативы моноклональным антителам и занимают нишу между ними и соединениями с низкой молекулярной массой. Пептиды обладают потенциалом высокоспецифического связывания с субстратом и низкой иммуногенностью, поскольку являются ингибиторами белок-белковых взаимодействий [49]. Пептиды для *PCSK9*, имитирующие сайты связывания EGF-A и EGF-B рецептора ЛПНП, были разработаны как конкурентные ингибиторы *PCSK9*. Они связываются с каталитическим доменом *PCSK9* и таким образом препятствуют взаимодействию между *PCSK9* и рецептором ЛПНП [50]. Так, разработанный компанией Merck & Co. макроциклический пептид МК-0616

является первым экспериментальным пероральным ингибитором PCSK9, который связывается с PCSK9 и ингибирует взаимодействие PCSK9 с рецепторами ЛПНП. При введении здоровым добровольцам МК-0616 снижал уровень PCSK9 в крови более чем на 90% без развития серьезных нежелательных реакций [51]. В настоящее время завершены клинические исследования МК-0616 фазы II. МК-0616 продемонстрировал статистически значимое и надежное дозозависимое плацебо-скорректированное снижение уровня ХС-ЛПНП на 8-й нед. до 60,9% от исходного уровня и хорошую переносимость пациентами в течение 8 нед. лечения и дополнительных 8 нед. наблюдения [52].

Вакцины против PCSK9

Препараты для активной иммунизации в отношении PCSK9 были разработаны в качестве новой альтернативы терапии моноклональными антителами к PCSK9 для устойчивого снижения уровня ХС-ЛПНП [53]. Вакцина против PCSK9 АТ04А состоит из коротких пептидов, имитирующих фрагменты зрелого человеческого белка PCSK9, конъюгированных с чужеродным белком-носителем, который обеспечивает источник эпитопов Т-хелперных клеток [54]. АТ04А стимулирует иммунную систему к выработке стойких высокоаффинных специфичных к PCSK9 антител, которые блокируют способность PCSK9 связываться с рецептором ЛПНП (рис. 1, путь 10). Антитела к PCSK9, *in vivo* индуцированные вакциной, снижают уровень общего холестерина на 30% и ХС-ЛПНП на 50%. АТ04А имеет длительный период полувыведения (примерно 4 мес.) и вызывает устойчивое снижение уровня холестерина в течение как минимум 1 года. Результаты эксперимента на мышах свидетельствуют о том, что бустерная ревакцинация через 1 год после первоначальной иммунизации успешно реактивировала иммунный ответ на PCSK9, что свидетельствует о возможности ежегодной бустерной иммунизации [55].

Вакцины на основе вирусоподобных частиц, кроме того, вызывают выраженный ответ антител против собственного антигена за счет самосборки белка вирусной структуры без вирусной нуклеиновой кислоты. В исследовании на макаках вакцинация против PCSK9 снижала уровень ХС-ЛПНП на 10–15% и содержание ЛПНП на 28% [56].

⁷ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641299>

⁸ https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D7990C00003/e0de9a3b-3e99-46dd-a46f-c217b8279d7e/ffb71037-b725-4e35-a923-b2993a1fb05c/d7990c00003_CSR_synopsis_Redacted-v1.pdf

Антисмысловые олигонуклеотиды

SPC5001 представляет собой 14-мерный олигонуклеотид, содержащий LNA-модифицированные нуклеотиды. Этот олигонуклеотид может действовать как антисмысловый ингибитор, снижая уровень внутри- и внеклеточного белка PCSK9. (рис. 1, путь 9). Доклинические исследования на мышах и нечеловекообразных приматах не выявили признаков токсического влияния SPC5001 на функции почек и печени. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании препарат вводили здоровым добровольцам с повышенным уровнем ХС и ЛПНП. Отмечено снижение уровня PCSK9 и ЛПНП в плазме крови. Вместе с тем отмечались признаки токсичности в отношении почечных канальцев, а у одного из пациентов развился острый тубулярный некроз. Необходимы дополнительные исследования для уточнения молекулярного механизма почечной токсичности антисмысловых олигонуклеотидов и клиническое изучение возможностей сведения побочных эффектов к минимуму [57].

В исследовании⁷ оценивали эффективность гипополипидемического действия антагониста синтеза PCSK9 — антисмыслового олигонуклеотида AZD8233 (подкожные инъекции в течение 12-недельного периода 3 раза в дозах 15, 50 и 90 мг) у пациентов с гиперхолестеринемией высокого риска, принимавших высокие дозы статинов. Было показано, что к 12-й неделе снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с его исходным уровнем составило 39, 73 и 79% при введении в дозах 15, 50 и 90 мг соответственно. Кроме того, снижение уровня PCSK9 при применении препарата в указанных дозах по сравнению с исходным к 12-й неделе составило соответственно 58, 89 и 94%. Клинически значимое снижение уровня ХС-ЛПНП наблюдалось через одну неделю после введения первой дозы препарата⁸. AZD8233 в целом хорошо переносился во время лечения. У пациентов всех групп, получавших AZD8233, сохранялось клинически значимое снижение исследуемых показателей до 14-й недели после последней инъекции (через 6 нед. после введения последней дозы).

Обобщенная информация по рассмотренным в статье группам лекарственных препаратов — антагонистов PCSK9 представлена в таблице 1 «Основные направления создания

лекарственных средств – антагонистов PCSK9» (опубликована на сайте журнала⁹).

Заключение

Достижение контрольных точек современной гипохлипидемической терапии требует применения комбинации статинов с эффективными средствами, способными оказать влияние на уровень холестерина за счет иных механизмов действия. Ингибиторы PCSK9 уже успешно используются с этой целью. Однако высокая стоимость препаратов этой группы в значительной мере ограничивает их широкое применение

в медицинской практике. Интенсивные исследования в этой области привели к созданию новых экспериментальных препаратов с принципиально иными, чем у статинов, механизмами гипохлипидемического действия, таких как ингибиторы синтеза PCSK9, аднектины – полимерные лиганды PCSK9, системы редактирования генома CRISPR/Cas9, низкомолекулярные ингибиторы PCSK9 и вакцины против PCSK9. Высокая эффективность и отсутствие тяжелых нежелательных реакций позволяют надеяться на появление препаратов этих групп в клинической практике.

Литература / References

- Iannuzzo G, Gentile M, Bresciani A, Mallardo V, Di Lorenzo A, Merone P, et al. Inhibitors of protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) and acute coronary syndrome (ACS): the state-of-the-art. *J Clin Med*. 2021;10(7):1510. <https://doi.org/10.3390/jcm10071510>
- Schwartz GG, Chaitman BR. Initiating PCSK9 inhibition in hospital for ACS: we can, but does that mean we should? *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2463–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.039>
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;73(24):E285–E350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
- Ferri N, Grego MF, Corsini A, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: an update on the cardiovascular outcome studies. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl E):E64–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa063>
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
- Dimmitt SB, Stampfer HG, Warren JB. The pharmacodynamic and clinical trial evidence for statin dose. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1128–35. <https://doi.org/10.1111/bcp.13539>
- Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol*. 2005;21(6):485–8. PMID: 15917876
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs295>
- Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*. 2010;32(2):300–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.02.004>
- Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537>
- Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):398–402. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>
- Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of statins. *Adv Clin Chem*. 2016;73:127–68. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.005>
- Буланова ЕЮ. Статинотерапия: доказательства, мнения экспертов, перспективы. *Лечебное дело*. 2013;(3):59–77. Bulanova EU. Statin therapy: evidence, expert opinions, perspective. *Medical Care*. 2013;(3):59–77 (In Russ.).
- Reiter-Brennan C, Osei AD, Iftekhhar Uddin SM, Orimoloye OA, Obisesan OH, Mirbolouk M, et al. ACC/AHA lipid guidelines: personalized care to prevent cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(4):231–9. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19078>
- Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):76–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038>
- Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors – mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2016;39(5):164–7. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.060>
- Baruch A, Mosesova S, Davis JD, Budha N, Vilimovskij A, Kahn R, et al. Effects of RG7652, a monoclonal antibody against PCSK9, on LDL-C, LDL-C subfractions, and inflammatory biomarkers in patients at high risk of or with established coronary heart disease (from the Phase 2 EQUATOR Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(10):1576–83. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.020>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-279-291-table1>

20. Zhang L, McCabe T, Condra JH, Ni YG, Peterson LB, Wang W, et al. An anti-PCSK9 antibody reduces LDL-cholesterol on top of a statin and suppresses hepatocyte SREBP-regulated genes. *Int J Biol Sci.* 2012;8(3):310–27. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3524>
21. Yokote K, Suzuki A, Li Y, Matsuoka N, Teramoto T. Pharmacokinetics and exploratory efficacy biomarkers of bococizumab, an anti-PCSK9 monoclonal antibody, in hypercholesterolemic Japanese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(12):575–89. <https://doi.org/10.5414/CP203418>
22. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1527–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>
23. Li H, Wei Y, Yang Z, Zhang S, Xu X, Shuai M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of alirocumab in healthy Chinese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(5):489–503. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00394-1>
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
26. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2022;43(7):e17–e25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>
27. Evolocumab. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548469/>
28. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
29. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(18):1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
30. Farnier M. Alirocumab for the treatment of hyperlipidemia in high-risk patients: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(12):923–32. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1409115>
31. Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, Wisløff T. Are PCSK9 inhibitors cost effective? *Pharmacoeconomics.* 2018;36(9):1031–41. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0671-0>
32. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic evaluation of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169761>
33. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):314–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.054>
34. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376(1):41–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609243>
35. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Current Opinion in Lipidology.* 2014; 25(5), 387–93. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000114>
36. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058>
37. Lipovsek D. Adnectins: engineered target-binding protein therapeutics. *Protein Eng Des Sel.* 2011;24(1–2):3–9. <https://doi.org/10.1093/protein/gzq097>
38. Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, Lo F, Monshizadegan H, Meyers D, et al. Pharmacologic profile of the adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;350(2):412–24. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.214221>
39. Stein EA, Kasichayanula S, Turner T, Kranz T, Arumugam U, Biernat L, et al. LDL cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: results of a single ascending dose study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):A1372. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(14\)61372-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(14)61372-3)
40. Арабидзе ГГ. Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online-формате *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;4(41):44–6.
- Арабидзе ГГ. Review based on the materials of the 88th Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on-line format. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2020;4(41):44–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006>
41. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. New pharmacological approaches to target PCSK9. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(7):24. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00847-7>
42. Brandts J, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: JACC focus seminar 4/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(18):1831–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.004>
43. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, et al. Permanent alteration of PCSK9 with *in vivo* CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res.* 2014;115(5):488–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304351>
44. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. *In vivo* CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature.* 2021;593(7859):429–34. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03534-y>
45. Rothgangl T, Dennis MK, Lin PJC, Oka R, Witzigmann D, Villiger L, et al. *In vivo* adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels. *Nat Biotechnol.* 2021;39(8):949–57. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00933-4>
46. Katzmann JL, Cupido AJ, Laufs U. Gene therapy targeting PCSK9. *Metabolites.* 2022;12(1):70. <https://doi.org/10.3390/metabo12010070>
47. Hernandez I, Bott SW, Patel AS, Wolf CG, Hospodar AR, Sampathkumar S, Shrank WH. Pricing of monoclonal antibody therapies: higher if used for cancer? *Am J Manag Care.* 2018;24(2):109–12. PMID: 29461857
48. Min DK, Lee HS, Lee N, Lee CJ, Song HJ, Yang GE, et al. *In*

- silico* screening of chemical libraries to develop inhibitors that hamper the interaction of PCSK9 with the LDL receptor. *Yonsei Med J.* 2015;56(5):1251–7. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1251>
49. Tombling BJ, Zhang Y, Huang YH, Craik DJ, Wang CK. The emerging landscape of peptide-based inhibitors of PCSK9. *Atherosclerosis.* 2021;330:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.903>
 50. Lavecchia A, Cerchia C. Recent advances in developing PCSK9 inhibitors for lipid-lowering therapy. *Future Med Chem.* 2019;11(5):423–41. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0294>
 51. Johns DG, Almonte A, Bautmans A, Campeau L, Cancilla MT, Chapman J, et al. The clinical safety, pharmacokinetics, and LDL-cholesterol lowering efficacy of MK-0616, an oral PCSK9 inhibitor. *Circulation.* 2021;144:e573.
 52. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A et al. Phase 2b randomized trial of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(16), 1553–64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>
 53. Chackerian B, Remaley A. Vaccine strategies for lowering LDL by immunization against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(4):345–50. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000312>
 54. Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, Jukema JW, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2499–507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx260>
 55. Zeitlinger M, Bauer M, Reindl-Schwaighofer R, Stoenbroek R, Lambert G, Berger-Sieczkowski E, et al. A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:1473–84. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03149-2>
 56. Crossey E, Amar MJA, Sampson M, Peabody J, Schiller JT, Chackerian B, Remaley AT. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9. *Vaccine.* 2015;33(43):5747–55. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.044>
 57. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. О роли PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты. *Молекулярная медицина.* 2021;19(2):8–15.
Chaulin AM, Duplyakov DV. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular Medicine.* 2021;19(2):8–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-02>

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Некипелова – написание отдельных разделов рукописи, формулировка выводов, работа с графическим материалом, редактирование текста рукописи; Р.Н. Аляутдин – идея, планирование, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. The authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alyona A. Nekipelova* drafted individual sections of the manuscript, formulated the conclusions, worked with the graphical material, and edited the manuscript. *Renad N. Alyautdin* conceived the idea, planned the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Некипелова Алена Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
alyautdin@expmed.ru

Поступила 12.05.2023

После доработки 27.06.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Alyona A. Nekipelova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
alyautdin@expmed.ru

Received 12 May 2023

Revised 27 June 2023

Accepted 30 August 2023

УДК 615:065:615.272.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302>

Обзорная статья | Review



Эффективность и безопасность бемпедоевой кислоты как нового гиполипидемического средства

И.А. Мазеркина[✉], Т.М. Букатина, Т.В. Александрова

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

✉ Контактное лицо: Мазеркина Ирина Анатольевна mazerkina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Применение статинов для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) является общепринятым стандартом терапии дислипидемий. Но развитие нежелательных реакций и непереносимости статинов стимулировало поиск липидомодифицирующих средств с альтернативными механизмами действия, одним из которых является бемпедоевая кислота.

Цель. Обзор данных литературы по механизму действия, фармакокинетики, фармакодинамике, эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты как гиполипидемического средства.

Обсуждение. Бемпедоевая кислота является лекарственным средством, которое аналогично статинам подавляет синтез холестерина из ацетил-коэнзима А. Выявлено, что главным отличием механизма действия бемпедоевой кислоты является образование ее активного метаболита только в печени, поэтому она не вызывает мышечных нежелательных реакций. Основные данные по эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты получены в клинических исследованиях III фазы CLEAR: бемпедоевая кислота в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов дополнительно снижала уровень ХС-ЛПНП на 18%, а при монотерапии у пациентов с непереносимостью статинов – на 25% по сравнению с плацебо. Длительное применение бемпедоевой кислоты у пациентов с непереносимостью статинов в исследовании CLEAR Outcomes ($n=13970$) показало снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 13%. Применение бемпедоевой кислоты было ассоциировано с небольшим повышением частоты приступов подагры, как правило, у пациентов с гиперурикемией.

Выводы. Применение бемпедоевой кислоты является эффективным и безопасным вариантом лечения дислипидемии у пациентов с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний как в комбинации с липидоснижающей терапией статинами, так и в качестве монотерапии или в комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов.

Ключевые слова: бемпедоевая кислота; дислипидемия; атеросклероз; гиполипидемическая терапия; непереносимость статинов; эзетимиб; холестерин липопротеидов низкой плотности; безопасность лекарственных средств

Для цитирования: Мазеркина И.А., Букатина Т.М., Александрова Т.В. Эффективность и безопасность бемпедоевой кислоты как нового гиполипидемического средства. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):292–302. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

© И.А. Мазеркина, Т.М. Букатина, Т.В. Александрова, 2023

Bempedoic Acid: Safety and Efficacy of a New Lipid-Lowering Agent

Irina A. Mazerkina[✉], Tatiana M. Bukatina, Tatiana V. Alexandrova

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

✉ Corresponding author: Irina A. Mazerkina mazerkina@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels with statins is a generally accepted standard treatment for dyslipidaemia. However, adverse reactions and intolerance to statins have motivated the search for lipid-modifying agents with alternative mechanisms of action. Bempedoic acid is one of these alternative agents.

Aim. The study aimed to review published data on the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of bempedoic acid used as a lipid-lowering agent.

Discussion. Similar to statins, bempedoic acid inhibits cholesterol synthesis from acetyl-CoA. Statins and bempedoic acid differ in their mechanisms of action mainly because the conversion of bempedoic acid into its active metabolite takes place only in the liver. As a result, bempedoic acid does not cause adverse drug reactions in muscles. The main safety and efficacy data on bempedoic acid were obtained in phase III CLEAR trials. Compared to placebo, bempedoic acid reduced LDL-C levels by an additional 18% in combination with maximum tolerated doses of statins and by 25% in monotherapy in patients with statin intolerance. In the CLEAR Outcomes trial, long-term treatment with bempedoic acid reduced the risk of major adverse cardiovascular events in patients with statin intolerance ($n=13970$) by 13%. A slight increase in gout attack frequency was observed, primarily in patients with pre-existing hyperuricaemia.

Conclusions. Therefore, bempedoic acid is a safe and effective treatment option for patients with dyslipidaemia at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. It can be used either in combination with statins or, in the case of statin intolerance, as monotherapy and with ezetimibe.

Key words: bempedoic acid; dyslipidaemia; atherosclerosis; lipid-lowering therapy; statin intolerance; ezetimibe; low density lipoprotein cholesterol; safety of medicinal products

For citation: Mazerkina I.A., Bukatina T.M., Alexandrova T.V. Bempedoic acid: safety and efficacy of a new lipid-lowering agent. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):292–302. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

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

Введение

Оценка специалистов Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) за 20 лет с 1990 по 2019 годы показала, что уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) стабильно входил в 10 основных факторов риска, влияющих на продолжительность жизни и потерю трудоспособности у людей старше 25 лет [1]. Исследования показали, что модификация уровня холестерина крови и, в частности, ХС-ЛПНП, может оказать влияние на снижение количества повторных инфарктов миокарда, инсультов и других сердечно-сосуди-

стых осложнений, а также служить инструментом первичной профилактики этих явлений [2–5].

Сообщества кардиологов и специалистов по исследованию атеросклероза, вдохновленные полученными результатами, стали рекомендовать все более агрессивные подходы к лечению дислипидемий: в группах очень высокого риска – применение максимально переносимых доз статинов и снижение уровня ХС-ЛПНП до <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) согласно российским и европейским рекомендациям [6, 7] и <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) согласно американским и канадским рекомендациям [8, 9].

Статины являются «эталонным» средством снижения уровня холестерина во всех рекомендациях, механизм их действия основан на ингибировании гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), катализирующей синтез эндогенного холестерина в печени.

Широкое применение статинов сопровождалось выявлением значительного количества нежелательных реакций (НР), к основным из которых относят статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) [10–14] и сахарный диабет 2 типа [15–16]. Несмотря на то что развитие САМС обусловлено механизмом действия статинов, в последнее время появился ряд исследований и анализов, в которых САМС представляются как эффект, на 90% обусловленный ожиданием этих симптомов – ноцебо/друцебо [17–22]. Стоит отметить, что некоторые двойные слепые исследования включали небольшое количество анкетированных, например SAMSON ($n=60$) [17] или StatinWISE ($n=200$) [18]. В масштабном исследовании ASCOT-LLA ($n=10180$), не выявившем различий мышечных НР у пациентов, принимавших статин или плацебо, была использована низкая доза аторвастатина (10 мг) [19], в ретроспективном исследовании J. Мооп и соавт. ($n=10180$) все субъективные мышечные проявления (миалгия, мышечная слабость, боли в конечностях) рассматривались как эффект ноцебо [20]. В любом случае основной проблемой профилактического применения статинов является недостаточная приверженность лечению статинами, не позволяющая достичь рекомендуемого уровня ХС-ЛПНП [23–26]. Например, по данным опроса, проведенного N.D. Wong и соавт., статины принимали от 27,2 до 63,7% пациентов, имеющих показания, из них целевых значений ХС-ЛПНП не достигали от 42,3 до 98,0% [24]. Также следует отметить, что у части пациентов существует генетически обусловленная невосприимчивость к лечению статинами [27].

Низкая приверженность к лечению статинами в популяции и порой их недостаточная эффективность стимулировали разработку гиполипидемических лекарственных средств с альтернативными механизмами действия: секвестрантов желчных кислот, эзетимиба, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). В действующих рекомендациях по снижению гиперхолестеринемии эти препараты рекомендованы как дополнительная терапия к максимально переносимой дозе статинов – для усиления их

действия с целью достижения целевых значений ХС-ЛПНП или для снижения дозы статинов при их плохой переносимости [6–9].

Одним из таких лекарственных средств является бемпедоевая кислота (БК), которая была одобрена в 2020 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)¹ и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)² для снижения уровня ХС-ЛПНП либо дополнительно к диете и максимально переносимым дозам статинов, либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими гиполипидемическими средствами при непереносимости статинов.

Цель работы – обзор данных литературы по механизму действия, фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты как гиполипидемического средства.

Механизм действия

Бемпедоевая кислота (ETC-1002) является ингибитором АТФ-цитратлиазы (ACL), фермента, катализирующего синтез ацетил-КоА. БК – пролекарство, которое метаболизируется в активный метаболит бемпедоил-КоА (ETC-1002-CoA) ферментом ацетил-КоА-синтетазой 1 с очень длинной цепью (ACSVL1), экспрессированным преимущественно в печени. ETC-1002-CoA ингибирует цитоплазматический фермент ACL, расщепляющий произведенный в митохондриях цитрат на оксалоацетат и ацетил-КоА. Ацетил-КоА играет главную роль в энергообразовании, ацетилировании белков и гистонов, синтезе жирных кислот, стероидных гормонов и холестерина. ACL действует на две ступени выше ГМГ-КоА-редуктазы [28]. Ингибирование в печени ACL вызывает снижение активности синтеза липидов из ацетил-КоА. Снижение синтеза холестерина приводит к увеличению количества рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на гепатоцитах, повышению захвата ЛПНП из крови и, как следствие, к снижению уровня липидов крови [29, 30]. Таким образом, холестеринснижающий механизм действия БК осуществляется по тому же пути, что и у статинов, при этом отсутствие в скелетной мускулатуре активирующего БК фермента ACSVL1 предполагает отсутствие или минимальное проявление мышечных нежелательных явлений (НЯ). Также было показано, что БК активирует АМФ-активируемую

¹ <https://esperion.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/esperion-announces-fda-approval-nexletolm-bempedoic-acid-tablet>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>

протеинкиназу, играющую важную роль в липогенезе и глюконеогенезе [31].

Фармакокинетика³

При пероральном приеме БК время достижения максимальной концентрации C_{max} составляет 3,5 ч. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность. Равновесное состояние достигается за 7 сут. В равновесном состоянии C_{max} в плазме и площадь под кривой «концентрация–время» AUC составляют для БК $20,6 \pm 6,1$ мкг/мл и $289,0 \pm 964$ мкг×ч/мл соответственно, для активного метаболита ETC-1002-CoA – $2,8 \pm 0,9$ мкг/мл и $51,2 \pm 17,2$ мкг×ч/мл. Кажущийся объем распределения БК равен 18 л. Связывание с белками плазмы БК, глюкуроида БК и активного метаболита составляет 99,3, 98,8 и 99,2% соответственно. БК и бемпедоил-КоА инактивируются путем глюкуронирования и выводятся почками (70%) и с фекалиями (30%). В неизменном виде выводится менее 5% БК. Период полувыведения БК в равновесном состоянии равен 21 ± 11 ч.

Взаимодействие с метаболизирующими ферментами и транспортерами⁴

БК взаимодействует с ферментами и транспортерами, способными оказать влияние на межлекарственное взаимодействие и некоторые биохимические показатели организма, следующим образом:

- БК и бемпедоил-КоА инактивируются путем глюкуронирования с участием УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT2B7);
- БК в клинически релевантных концентрациях является слабым ингибитором транспортных полипептидов органических анионов OATP1B1 и OATP1B3;
- глюкуронид БК является субстратом транспортера органических анионов OAT3;
- БК является слабым ингибитором транспортера органических анионов OAT2;
- БК, бемпедоил-КоА и их глюкуроиды не метаболизируются ферментами цитохрома P450, что исключает межлекарственное взаимодействие на этом уровне биотрансформации.

Применение ингибитора OAT пробенецида в равновесном состоянии приводило к увеличению AUC БК и бемпедоил-КоА в 1,7 и 1,9 раза соответственно, что подтверждает участие OAT в их выведении.

Клинические значения этих свойств будут рассмотрены ниже при описании межлекарственных взаимодействий и НР на фоне применения БК.

Эффективность и безопасность

Основной объем информации по эффективности и безопасности БК, представленный ниже, был получен в клинических исследованиях III фазы CLEAR. Последнее из исследований CLEAR, в котором оценивали влияние длительного приема БК на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), закончилось в апреле 2023 г. [32].

Было проведено 5 исследований БК III фазы: CLEAR Harmony (NCT02666664)⁵, CLEAR Wisdom (NCT02991118)⁶, CLEAR Serenity (NCT02988115)⁷, CLEAR Tranquility (NCT03001076)⁸ и CLEAR Outcomes (NCT02993406)⁹. В исследованиях участвовали лица с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ACC3) – пациенты, которым была рекомендована гиполипидемическая терапия для первичной или вторичной профилактики, в том числе с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (геСГХС). Во всех исследованиях проводилось сравнение БК в дозе 180 мг и плацебо, соотношение пациентов в группах лечения и контроля составляло примерно 2:1, кроме CLEAR Outcomes (1:1). Количество пациентов, длительность, основные цели, краткая характеристика и другие исходные данные 5 исследований CLEAR представлены в *таблице 1* «Краткое описание и исходные данные по клиническим исследованиям III фазы CLEAR» (опубликована на сайте журнала)¹⁰.

В двух исследованиях, CLEAR Harmony [33] и CLEAR Wisdom [34], БК назначалась дополнительно к максимально переносимым дозам статинов. Основным различием групп было более низкое значение ЛПНП при скрининге в CLEAR

³ <https://www.drugs.com/nexletol.html>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>

⁴ Там же.

⁵ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118>

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115>

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302-table1>

Harmony. В исследованиях CLEAR Serenity [35], CLEAR Tranquility [36] и CLEAR Outcomes [32] изучали эффективность и безопасность БК у пациентов с непереносимостью статинов. К пациентам с непереносимостью статинов были отнесены лица с предшествующим опытом лечения хотя бы двумя разными статинами, которые не могли или не желали принимать рекомендуемую высокоинтенсивную терапию из-за развития НЯ во время лечения, клинические проявления которых разрешились или уменьшились после отмены статинов. Допускался прием низких доз статинов. В исследовании CLEAR Tranquility изучалась фиксированная комбинация БК 180 мг + эзетимиб 10 мг.

Исходный уровень ЛПНП у пациентов в исследованиях CLEAR был в диапазоне от 103,2 до 157,6 мг/дл (2,7–4,1 ммоль/л) [32–36]. Эффективность гиполипидемического действия БК анализировали по динамике концентрации ЛПНП в крови. Также оценивали динамику других показателей: концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Безопасность и переносимость терапии оценивали по частоте НЯ, возникших во время лечения. В исследовании CLEAR Outcomes оценивали влияние длительного применения БК на основные ССО у пациентов с непереносимостью статинов.

Эффективность

Влияние на основные сердечно-сосудистые осложнения. Оценка влияния БК на риск развития основных ССО в исследовании CLEAR Outcomes проводилась по 4-компонентной первичной конечной точке: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или коронарная реваскуляризация. Было продемонстрировано снижение частоты основных ССО первичной конечной точки: в группе БК ($n=819$) осложнения произошли у 11,7% пациентов, в группе плацебо ($n=927$) – у 13,3% (отношение рисков (ОР) 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,96; уровень значимости $p=0,004$). Также у пациентов, получавших БК, снизилась частота сердечно-сосудистых событий дополнительной 3-компонентной конечной точки по сравнению (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда) с группой плацебо – 8,2 и 9,5% соответственно ($p=0,006$), фатального и нефатального инфаркта миокарда – 3,7 и 4,8% соответственно ($p=0,002$)

и коронарной реваскуляризации – 6,2 и 7,6% соответственно ($p=0,001$). Прием БК не оказывал значимого влияния на частоту фатального или нефатального инсульта, смерть от сердечно-сосудистых или других причин [32].

Влияние на уровень липопротеидов. Во всех исследованиях отмечалось снижение уровня ЛПНП на фоне приема БК. По данным 4 исследований CLEAR ($n=3623$) назначение БК пациентам с непереносимостью статинов привело к снижению среднего значения ЛПНП на 24,5% по сравнению с плацебо, а в группе пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, – на 17,8%. Такое улучшение сохранялось до 52 недель наблюдения [37]. При исследовании фиксированной комбинации БК с эзетимибом снижение уровня ЛПНП, скорректированное по плацебо, было более выражено у пациентов, не получавших статинов, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы статинов: –34,7 и –20,5% соответственно. Сравнительный анализ показал также более выраженное, скорректированное по плацебо, снижение уровня ЛПНП у пациентов с геСГХС ($n=112$) по сравнению с пациентами без геСГХС ($n=2897$): –22,3 и –18,3% соответственно [38].

Сходный характер снижения других липидных показателей отмечался при сравнении данных пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, с данными пациентов с непереносимостью статинов: снижение уровня липопротеидов невысокой плотности (нелПВП) –13,1 и –20,4%, ТГ –11,1 и –16,2% и аполипротеина В –12,1 и –16,9% соответственно [37].

Влияние на уровень высокочувствительного СРБ. Применение БК ассоциировалось со стойким статистически значимым снижением уровня высокочувствительного СРБ во всех исследованиях CLEAR от 14 до 32% [32, 39], что указывает на возможное противовоспалительное действие БК. Клиническая значимость данного эффекта нуждается в подтверждении.

Безопасность

Анализ безопасности БК по данным 4 исследований CLEAR ($n=3621$), выполненный Н.Е. Vays и соавт. [40], показал, что частота НЯ, выявленных во время лечения этим препаратом, скорректированная по экспозиции, составила 87,1 и 82,9 случая на 100 пациенто-лет для БК и плацебо соответственно. При этом не было определено ни одного конкретного НЯ, повлиявшего на различие между группами. Наиболее

частой причиной отмены лечения была миалгия, которая наблюдалась реже у пациентов, получавших БК, чем у пациентов, получавших плацебо: 1,5 и 2,0 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Наиболее частым серьезным НЯ, возникшем во время лечения, была нестабильная стенокардия: 1,5 и 1,7 случая на 100 пациенто-лет у пациентов, принимавших БК и плацебо соответственно.

Мышечные проявления. Сравнение мышечных симптомов показало, что применение БК не было ассоциировано с клинически значимым повышением частоты возникновения САМС [40]. Частота возникновения мышечных симптомов у пациентов при приеме БК составила 15,4 случая на 100 пациенто-лет по сравнению с 11,9 случая на 100 пациенто-лет на плацебо. Частота возникновения миалгии и мышечной слабости была сопоставима в группах БК и плацебо (5,8 vs 6,0 и 0,6 vs 0,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [40]. В исследовании CLEAR Outcomes сообщалось о 2 пациентах (по одному из групп БК и плацебо), у которых клинические проявления НЯ соответствовали критериям рабдомиолиза согласно рекомендациям Согласительной группы Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society Consensus Panel) [41]; эти события после анализа были расценены как не связанные с приемом БК [32].

Влияние на уровень мочевой кислоты и обострение подагры. Анализ влияния БК на уровень мочевой кислоты в крови по данным исследований CLEAR ($n=3621$) показал, что прием БК ассоциировался с небольшим повышением среднего значения уровня мочевой кислоты крови: на 0,82 мг/дл (14,5%) по сравнению с -0,02 мг/дл (-0,67%) у пациентов, получавших плацебо [40, 42]. Изменения развивались в течение 4 недель, были стабильны во времени и обратимы после отмены БК. Приступ подагры развился у 1,4% пациентов, принимавших БК, и у 0,4% пациентов, получавших плацебо, сообщалось о гиперурикемии у 1,7% пациентов, получавших БК, и у 0,6% пациентов, получавших плацебо. Частота острых приступов была выше у пациентов с подагрой в анамнезе и среди тех из них, у кого был повышен исходный уровень мочевой кислоты по сравнению с пациентами с его нормальным значением (БК 23,1 vs 5,7%; плацебо 9,5 vs 0%). 7 из 20 пациентов, у которых развился острый приступ подагры при лечении БК, получали противподагрическое лечение еще на этапе скрининга [40]. Анализ других исследований показал,

что у пациентов с исходным отсутствием в анамнезе подагры и повышения уровня мочевой кислоты частота развития приступов подагры на фоне лечения БК сопоставима с плацебо [43]. Предполагается, что причиной повышения концентрации мочевой кислоты и его последствий является ингибирование транспортеров, участвующих в экскреции мочевой кислоты: БК является слабым ингибитором OAT2, глюкуронид БК – OAT3 [44].

Влияние на активность печеночных ферментов. Частота повышения уровня печеночных ферментов в группах пациентов, получавших БК и плацебо, была 3,3 и 1,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Независимо от продолжения или отмены приема БК активность трансаминаз возвращалась к <3 верхним границам нормы. Ни у одного из пациентов не отмечалось повышения уровня билирубина >2 верхних границ нормы, и ни один пациент не подходил под критерии возможного развития идиосинкратической гепатотоксичности (закона Хая) [40].

Влияние на уровень азота мочевины крови. Сообщалось о небольшом повышении у пациентов, получавших БК, среднего значения азота мочевины крови (1,7 vs 0,14 мг/дл для плацебо) и креатинина (0,048 vs 0,002 мг/дл для плацебо), которое развивалось в первые 4 недели лечения, было стабильным в период приема препарата и обратимым после окончания лечения [40]. Такая динамика указывает, что механизм повышения азота мочевины крови, вероятно, связан с ингибированием БК OAT2 [45].

Влияние на уровень гемоглобина крови. Сообщалось о снижении уровня гемоглобина в крови у некоторых пациентов, получавших БК. В группах пациентов с АССЗ и/или геСГХС, получавших максимально переносимые дозы статинов, у 4,9% было снижение уровня гемоглобина ≥ 2 г/дл и ниже нижней границы нормы у пациентов, получавших БК, по сравнению с 2,2% пациентов, получавших плацебо. В группе пациентов с непереносимостью статинов сходное снижение уровня гемоглобина произошло у 5,0% пациентов, получавших БК, тогда как прием плацебо не повлиял на этот показатель. Снижение уровня гемоглобина у пациентов на БК проявилось в первые 4 недели лечения, было стабильным во времени и обратимым после отмены БК [40]. Механизм данного изменения неясен.

Разрыв сухожилий. Разрыв или повреждение сухожилий отмечался у 10 пациентов (из них 9 мужчин), получавших БК. Все пациенты были из пула получавших максимально

переносимые дозы статинов и дополнительно имели от 1 до 3 других факторов риска: разрыв или повреждение сухожилия в анамнезе, травма, сахарный диабет, нарушение функции почек [40].

Холецистолитиаз. По результатам исследования CLEAR Outcomes при длительном приеме БК (40,6 мес.) отмечалось небольшое увеличение частоты случаев развития холецистолитиаза: у 2,2% пациентов, получавших БК, по сравнению с 1,2% у пациентов, получавших плацебо [32]. В менее продолжительных исследованиях такая тенденция не регистрировалась [33–36]. Данный вопрос требует проведения дополнительного мониторинга.

Другие НЯ. Наиболее часто встречающиеся НЯ при лечении БК независимо от наличия причинно-следственной связи (по сообщениям из 4 клинических исследований III фазы): назофарингит, инфекции мочевых путей и артралгия. Все эти НЯ возникали с более низкой частотой у пациентов в группе БК по сравнению с группой плацебо [40].

Межлекарственное взаимодействие: БК и статины. У пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, дополнительный прием БК не приводил к увеличению частоты НЯ, характерных для САМС (миалгии возникли у 5,2% пациентов, получавших БК, vs 5,3% для плацебо, мышечная слабость – 0,5 vs 0,5% соответственно) [39]. Также не отмечалось связи частоты мышечных НЯ с интенсивностью фоновой терапии статинами [33]. Отсутствие усиления мышечных проявлений при комбинации статинов с БК объясняется отсутствием в мышечной ткани активного метаболита БК [31].

В инструкции по медицинскому применению препаратов БК¹¹ указано слабое взаимодействие БК с аторвастатином, правастатином и розувастатином: на фоне равновесной концентрации 180 мг БК после применения разовых доз отмечалось повышение AUC этих лекарственных средств и/или их метаболитов, кратное 1,4–1,7. Более значимо было увеличение AUC разовой дозы 40 и 80 мг симвастатина – в 2 раза. Поэтому рекомендовано соблюдать осторожность и избегать одновременного назначения высоких доз симвастатина с БК для предупреждения САМС. Причиной данного взаимодействия считается ингибирование БК и ее глюкуронидом транспортеров OATP1B1 или OATP1B3,

которые обеспечивают захват статинов из крови в гепатоциты [46, 47].

Использование комбинации БК со статинами может дать благоприятный результат. Исследовательской группой S.V. Jadhav и соавт. были построены модели «доза–ответ» для монотерапии БК и комбинации БК + статинов на данных 14 клинических исследований I–III фазы. На основании результатов, полученных с помощью этих моделей, был сделан вывод, что применение комбинации БК с самыми низкими клинически значимыми дозами статинов приведет к достижению липидоснижающего эффекта, соответствующего эффекту при 4-кратном увеличении дозы статина. Например, прогнозируемое снижение ХС-ЛПНП при дозе аторвастатина 80 мг – 54%, при комбинации аторвастатина 20 мг + БК 180 мг – также 54% [48].

Межлекарственное взаимодействие: БК и эзетимиб. В исследовании CLEAR Tranquility ($n=269$) пациенты, принимавшие эзетимиб в дозе 10 мг/сут не менее 4 недель, были рандомизированы в группы для приема БК 180 мг или плацебо. Было показано, что комбинация БК и эзетимиба снижала уровень ХС-ЛПНП на 28,5% по сравнению с его повышением на 1,8% у пациентов, получавших плацебо. Отмечалось более выраженное снижение уровня ЛПНП у пациентов, не получавших фоновой терапии статинами или другими липидоснижающими средствами, по сравнению с пациентами, получавшими низкие или очень низкие дозы статинов: –34,7 и –20,5% соответственно. Кроме того, применение комбинации БК с эзетимибом приводило к снижению уровня не-ЛПНП на 23,6%, ОХ на 18%, аполипопротеина В на 19,3% и высокочувствительного СРБ на 31% [36].

Другие возможные межлекарственные взаимодействия, опосредованные транспортерами. Ингибирование БК и ее глюкуронидом в терапевтических концентрациях OATP1B1 и OATP1B3 может привести к взаимодействию не только со статинами, но и с другими лекарственными средствами, являющимися субстратами этих транспортеров: бозентан, фимасартан, глекапревир и др. [46], однако на данный момент описание случаев таких клинически значимых взаимодействий в литературе отсутствует.

БК и сахарный диабет. Пациенты, нуждающиеся в гиполипидемической терапии, часто являются группой риска развития сахарного диабета. Также подтвержден повышенный риск развития сахарного диабета у пациентов,

¹¹ <https://www.drugs.com/nexletol.html>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemndo>

принимающих статины, в частности розувастатин, симвастатин и аторвастатин [49, 50]. Во всех исследованиях частота впервые выявленного диабета или ухудшения его течения была ниже у пациентов, принимавших БК, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: 4,0 vs 5,6% [37] и 4,7 vs 6,4 случаев на 100 пациенто-лет [40]. Более того, такая же тенденция отмечалась в исследованиях комбинации БК с максимально переносимыми дозами статинов: в исследовании CLEAR Harmony ($n=2230$) частота вновь выявленного сахарного диабета через 52 недели лечения БК составила 3,3% по сравнению с 5,4% в группе плацебо [33]. Механизм этого явления, возможно, обусловлен свойством БК активировать АМФ-активируемую протеинкиназу [28, 31], которая подавляет глюконеогенез (аналогичным механизмом действия обладает метформин [51]).

Проведено несколько метаанализов эффективности и безопасности БК [52–56], в некоторые из них помимо исследований CLEAR были включены другие исследования, менее продолжительные и с меньшим количеством пациентов [57, 58]. Результаты этих метаанализов в целом подтверждают вышеуказанные данные.

Заключение

На основании проведенного анализа данных литературы установлено, что механизм действия БК, как и статинов, обусловлен снижением синтеза ацетил-КоА. Однако, будучи пролекарством, БК образует активную форму только в печени, поэтому ее прием не вызывает развития НР со стороны мышечной системы. Результаты, полученные в клинических исследованиях III фазы CLEAR, свидетельствуют о том, что применение БК способствовало снижению уровней ХС-ЛПНП,

ТГ, аполипопротеина В, а также высокочувствительного СРБ, который является дополнительным маркером системного воспаления, ассоциированного с АССЗ. Длительный прием БК приводил к уменьшению на 13% риска развития основных ССО: смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфаркта миокарда и инсульта или коронарной реваскуляризации. Анализ данных клинических исследований показал, что применение БК в комбинации со статинами позволило дополнительно снизить уровень ХС-ЛПНП и уменьшить дозу статинов при их плохой переносимости и/или снизить риск развития НР. Была также показана эффективность комбинации БК с эзетимибом для снижения уровня ХС-ЛПНП.

При анализе рисков применения БК по данным литературы выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови или подагрой в анамнезе применение этого препарата может вызвать приступ подагры. Таким пациентам следует проводить мониторинг уровня мочевой кислоты крови и при необходимости назначать уратснижающую терапию. В то же время применение БК не повышало риск развития сахарного диабета, а, напротив, показало снижение случаев впервые выявленного диабета по сравнению с плацебо, в том числе у пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами.

Таким образом, БК является эффективным и безопасным вариантом фармакотерапии дислипидемии у пациентов с высоким риском АССЗ как в комбинации со стандартной липидснижающей терапией, так и в качестве монотерапии или комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов.

Литература / References

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
2. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol*. 1995;76(9):64C–8C. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80473-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80473-1)
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
4. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):47–54. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4052>
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
6. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекоменда-

- ции 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471.
Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA, et al Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–209.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
 9. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129–50.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
 10. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med*. 2008;23(8):1182–6.
<https://doi.org/10.1007/s11606-008-0636-7>
 11. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395–410.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
 12. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dose statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–14.
<https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
 13. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>
 14. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(1):37–42.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.018>
 15. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924–9.
<https://doi.org/10.2337/dc09-0738>
 16. Ma T, Tien L, Fang CL, Liou YS, Jong GP. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Clin Ther*. 2012;34(9):1977–83.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.08.004>
 17. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210–22.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>
 18. Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A, et al.; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n135>
 19. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389(10088):2473–81.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
 20. Moon J, Cohen Sedgh R, Jackevicius CA. Examining the nocebo effect of statins through statin adverse events reported in the food and drug administration adverse event reporting system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(1):e007480.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007480>
 21. Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP, Martin SS, Watts GF, Sahebkar A, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023–33.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12344>
 22. Леонова М.В. Эффекты ноцебо и друцебо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов. *Медицинский Совет*. 2022;(17):136–42.
Leonova MV. Effects of nocebo and drucebo in determining statin-induced muscle symptoms. *Medical Council*. 2022;(17):136–42 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-136-142>
 23. Talic S, Marquina C, Ofori-Asenso R, Petrova M, Liew D, Owen AJ, et al. Persistence and adherence to statin therapy: a retrospective cohort study using the Australian national pharmacy data. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):867–77.
<https://doi.org/10.1007/s10557-021-07199-7>
 24. Wong ND, Young D, Zhao Y, Nguyen H, Caballes J, Khan I, Sanchez RJ. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2012. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1109–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.06.011>
 25. Rezende Macedo do Nascimento RC, Mueller T, Godman B, MacBride Stewart S, Hurding S, de Assis Acucio F, et al. Real-world evaluation of the impact of statin intensity on adherence and persistence to therapy: a Scottish population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(12):2349–61.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14333>

26. Hagen AN, Ariansen I, Hanssen TA, Lappegård KT, Eggen AE, Løchen ML, et al. Achievements of primary prevention targets in individuals with high risk of cardiovascular disease: an 8-year follow-up of the Tromsø study. *Eur Heart J Open*. 2022;2(5):oeac061. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac061>
27. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
28. Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-citrate lyase in hyperlipidemia and metabolic disorders. *Trends Mol Med*. 2017;23(11):1047–63. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.09.001>
29. Pearce NJ, Yates JW, Berkhout TA, Jackson B, Tew D, Boyd H, et al. The role of ATP citrate-lyase in the metabolic regulation of plasma lipids. Hypolipidaemic effects of SB-204990, a lactone prodrug of the potent ATP citrate-lyase inhibitor SB-201076. *Biochem J*. 1998;334(Pt 1):113–9. <https://doi.org/10.1042/bj3340113>
30. Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000565>
31. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(1):134–51. <https://doi.org/10.1194/jlr.M030528>
32. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
33. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
34. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
35. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
36. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
37. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124–35. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>
38. Agarwala A, Quispe R, Goldberg AC, Michos ED. Bempedoic acid for heterozygous familial hypercholesterolemia: from bench to bedside. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:1955–63. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S251865>
39. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(4):853–64. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>
40. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):649–59.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>
41. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
42. Ray K, Bakris G, Banach M, Catapano A, Duell P, Mancini G, et al. Effect of bempedoic acid on uric acid and gout in 3621 patients with hypercholesterolemia: pooled analyses from phase 3 trials. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.3001. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3001>
43. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;316(19):2008–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15629>
44. Sun H, Wu Y, Bian H, Yang H, Wang H, Meng X, et al. Function of uric acid transporters and their inhibitors in hyperuricaemia. *Front Pharmacol*. 2021;12:667753. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.667753>
45. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(10):791–801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
46. Elsbey R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(5):584–98. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.163>
47. Shitara Y. Clinical importance of OATP1B1 and OATP1B3 in drug-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(3):220–7. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-094>
48. Jadhav SB, Crass RL, Chapel S, Kerschnitzki M, Sasiela WJ, Emery MG, et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(6):578–86. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab064>

49. Laakso M, Kuusisto J. Diabetes secondary to treatment with statins. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2):10. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0837-8>
50. Шпагина ОВ, Бондаренко ИЗ, Колесникова ГС. Терапия статинами ассоциирована с повышением уровня ИРФ-1 у больных ИБС без сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(4):200–7. Shpagina OV, Bondarenko IZ, Kolesnikova GS. Statin administration is associated with higher IGF-1 levels in patients without diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(4):200–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl8759>
51. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–85. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
52. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):86. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00463-w>
53. Lin Y, Parco C, Karathanos A, Krieger T, Schulze V, Chernyak N, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMI Open.* 2022;12(2):e048893. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048893>
54. Sayed A, Shazly O, Slipczuk L, Krittanawong C, Ba-loch F, Virani SS. The clinical efficacy and safety of bempedoic acid in patients at elevated risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023 Jun 1. <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07474-9>
55. Khan MU, Khan MZ, Munir MB, Balla S, Khan SU. Meta-analysis of the safety and efficacy of bempedoic acid. *Am J Cardiol.* 2020;131:130–2. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.028>
56. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(15):e016262. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.016262>
57. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2016;10(3):556–67. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.025>
58. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):676–83. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302677>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.А. Мазеркина – анализ литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Т.М. Букатина и Т.В. Александрова – критический пересмотр текста рукописи, обсуждение результатов, участие в формулировке выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Irina A. Mazerkina* analysed literature, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. *Tatiana M. Bukatina* and *Tatiana V. Alexandrova* critically revised the manuscript, discussed the study results, and contributed to formulating the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Tatiana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Поступила 26.06.2023

После доработки 28.08.2023

Принята к публикации 30.09.2023

Received 26 June 2023

Revised 28 August 2023

Accepted 30 August 2023

УДК 615.076.9:57.021:57.023:57.024
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-303-321>



Обзорная статья | Review



Применение зебраданио (*zebrafish*) в доклинических исследованиях лекарственных средств: проблемы и перспективы

А.В. Калуев^{1,2,3,4,✉}, М.М. Котова¹, А.Н. Икрин¹, Т.О. Колесникова¹

¹ Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Научно-технологический университет «Сириус»,
Олимпийский пр-т, д. 1, пгт. Сириус, Краснодарский край, 354340, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»,
Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова»,
ул. Ленинградская, д. 70, п. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Калуев Алан Валерьевич avkalueff@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В доклинических испытаниях лекарственных средств становится актуальным применение вспомогательных водных позвоночных моделей, в частности рыб зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*), поскольку использование грызунов для биоскрининга лекарственных препаратов существенно ограничивают фискальная и регуляторная нагрузки.

Цель. Анализ эффективности модели зебраданио в доклинических исследованиях лекарственных средств, а также обзор текущего состояния ее использования, проблем и перспектив в этой области и определение стратегических направлений дальнейшего развития доклинического тестирования на зебраданио.

Обсуждение. В работе описаны основные тесты на зебраданио, используемые для оценки общей токсичности, выживаемости эмбрионов и личинок, а также эндокринных нарушений, для широкого спектра малых молекул. Выявлены преимущества и недостатки применения зебраданио в доклинических испытаниях нейротропных соединений. Обозначены методологические подходы повышения эффективности токсикологических исследований препаратов на зебраданио. Показано, что в целом использование зебраданио постепенно закрепляется в качестве одного из этапов тестирования малых молекул в лабораториях мира.

Выводы. Широкое внедрение данного модельного организма в исследовательскую и доклиническую практику в качестве дополнительного (вспомогательного) теста помимо исследований на грызунах позволит существенно ускорить разработку новых лекарственных препаратов, а также более полно и адекватно оценивать биологические риски воздействия химических веществ.

Ключевые слова: доклинические исследования; токсикологические исследования; зебраданио; *Danio rerio*; лекарственные препараты; биоскрининг

Для цитирования: Калуев А.В., Котова М.М., Икрин А.Н., Колесникова Т.О. Применение зебраданио (zebrafish) в доклинических исследованиях лекарственных средств: проблемы и перспективы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):303–321. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-303-321>

Финансирование. Работа поддержана средствами Научно-технологического университета «Сириус» (субсидия Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-10-2021-093). Работа А.В. Калуева также финансово поддержана Санкт-Петербургским государственным университетом (проект № 93020614).

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

Using Zebrafish in Preclinical Drug Studies: Challenges and Opportunities

Allan V. Kalueff^{1,2,3,4,✉}, Maria M. Kotova¹, Aleksey N. Ikrin¹, Tatiana O. Kolesnikova¹

¹ Sirius University of Science and Technology,
1 Olimpiyskiy Ave, Sirius urban-type settlement, Krasnodar region 354340, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Center,
2 Akkuratova St., St Petersburg 197341, Russian Federation

³ St Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg 199034, Russian Federation

⁴ A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,
70 Leningradskaya St., Pesochny settlement, St Petersburg 197758, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Allan V. Kalueff** avkalueff@gmail.com

ABSTRACT

Scientific relevance. Since fiscal and regulatory constraints substantially limit bioscreening in rodent models, a wider implementation of additional alternative models in preclinical studies of medicines is gaining momentum. These alternative models include aquatic vertebrates, such as zebrafish (*Danio rerio*).

Aim. The study aimed to examine zebrafish models in terms of their performance in preclinical studies, their current uses, the challenges and opportunities in the field, and strategic directions for the development of preclinical testing in zebrafish.

Discussion. Here, the authors summarise the key zebrafish tests that are currently used to assess a wide range of small molecules for their general and endocrine toxicity and effects on the survival of embryos and larvae. The review discusses the strengths and weaknesses of zebrafish models for preclinical testing of neurotropic agents. Additionally, the authors overview various methodological approaches to improving zebrafish toxicity testing. Overall, the use of zebrafish models is gradually becoming internationally established for laboratory testing of small molecules.

Conclusions. A wider implementation of zebrafish models in pharmaceutical research and preclinical testing as an additional alternative to rodents, particularly in Russia, may significantly accelerate the development of novel medicinal products and foster a more comprehensive and adequate assessment of the biological risks associated with chemical substances.

Key words: preclinical studies; toxicology studies; zebrafish; *Danio rerio*; medicinal products; bioscreening

For citation: Kalueff A.V., Kotova M.M., Ikrin A.N., Kolesnikova T.O. Using zebrafish in preclinical drug studies: challenges and opportunities. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):303–321. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-303-321>

Funding. The study was supported by the Sirius University of Science and Technology (subsidy from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-10-2021-093). A.V. Kalueff's work was also funded by St Petersburg State University (Project No. 93020614).

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

Введение

Разработка новых лекарственных средств (ЛС) является длительным и трудоемким процессом, а количество потенциальных терапевтических агентов намного превышает количество кандидатов, которые достигают стадии клинических испытаний [1, 2]. Например, до 80% изучаемых соединений не проходят доклиническую оценку биодоступности, эффективности и безопасности. При этом чувствительность существующих тестов на грызунах является достаточно низкой (<50%), в результате чего нередко возможны ложноотрицательные результаты [1, 2]. Изучение рисков, связанных с острым и хроническим действием лекарственных препаратов-кандидатов, становится важной биомедицинской задачей. Решению данных задач в России также способствует создание отечественных национальных и международных стандартов доклинического тестирования¹.

Еще одна область применения биоскрининга – оценка токсичности производимых или экспортируемых химических веществ, в том числе удобрений, детергентов и промышленных химикатов. В США и странах Европы производство и экспорт химикатов строго регулируются законодательством, и требуется обязательное тестирование токсичности этих веществ². Особый акцент в исследованиях токсичности делается на тестировании эндокринных процессов *in vivo* и оценке токсичных эффектов препаратов как возможных эндокринных дизрапторов (ЭД)³.

В то же время законодательство ведущих стран мира требует снизить интенсивность тестирования химических веществ на животных⁴. Такой подход ограничивает использование высших позвоночных, в первую очередь приматов, а также грызунов для токсикологических исследований, в том числе для доклинических испытаний ЛС. Еще один немаловажный аспект доклинических исследований – их стоимость, которая не только ограничивает масштабы доклинического тестирования, но и значительно увеличивается, если неэффективность или небезопасность

ЛС выявляется на поздних этапах тестирования. И хотя с сугубо научной точки зрения фискальные и регуляторные факторы не должны иметь решающего значения, на практике они, тем не менее, играют важную роль при выработке стратегии доклинического тестирования малых молекул. За последние годы накоплено достаточно данных о возможной оптимизации доклинических исследований путем использования вспомогательных альтернативных животных моделей (табл. 1), в том числе зебраданио (*zebrafish, Danio rerio*) [3–6].

Зебраданио – небольшая пресноводная костная рыба, обладающая консервативными физиологическими механизмами и системами, а также сходством с человеческими основными молекулярными мишенями (примерно на 85%), клеток, тканей и органов [3]. Многие анатомические характеристики и работа большинства сигнальных систем зебраданио сходны с таковыми у человека и млекопитающих [7]. Геном зебраданио имеет высокую (примерно 70%) гомологию с геномом человека [8], а более 80% генов, ассоциированных с болезнями человека, имеют как минимум один ортолог у зебраданио [9–11]. Зебраданио могут использоваться в качестве модельного объекта в фармакологии и токсикологии начиная с самого раннего периода эмбрионального развития [12]. Так, например, эмбрионы зебраданио в настоящее время являются признанной моделью для оценки токсичности малых молекул, особенно потенциальных ЭД, а взрослые особи зебраданио широко применяются в различных токсикологических тестах.

Расширение области применения альтернативных подходов в стандартных исследованиях требует весомого обоснования его целесообразности, поскольку они имеют принципиальные различия и изначально преследуют разные цели. Например, цель экологической токсикологии заключается в установлении гигиенических нормативов и допустимых пороговых значений токсического воздействия на живые организмы в окружающей среде. Цель лекарственной

¹ ГОСТ Р 53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики.

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

² <https://www.gao.gov/assets/gao-07-825.pdf>

³ OECD. Test No. 229. Fish short term reproduction assay. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2012. OECD. Test No. 230. 21-day fish assay. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2009. OECD. Test No. 234. Fish sexual development test. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2011. OPPTS 850.1500. Fish life cycle toxicity. Ecological effects test guidelines. EPA712-C-96-122. U.S. Environmental Protection Agency; 1996.

⁴ <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&from=EN>

Таблица 1. Фискальная и этическая/регуляторная нагрузка на экспериментальные модели, используемые в доклиническом скрининге препаратов *in vivo***Table 1.** Fiscal and ethical/regulatory constraints on experimental models used in preclinical screening *in vivo*

Объекты исследований <i>Study subjects</i>	Интенсивность нагрузки <i>Burden intensity</i>		
	США <i>USA</i>	Европейский союз <i>European Union</i>	Российская Федерация <i>Russian Federation</i>
Фискальная нагрузка <i>Fiscal burden</i>			
Приматы / <i>Primates</i>	+++++	+++++	++++
Грызуны* / <i>Rodents*</i>	++++	++++	+++
Зебраданио / <i>Zebrafish</i> Взрослые / <i>Adults</i> Личинки / <i>Larvae</i> Икра / <i>Eggs</i>	++** + +	++** + +	+*** + +
Дрозофила / <i>Drosophilae</i>	+	+	+
Нематоды / <i>Nematodes</i>	+	+	+
Этическая / регуляторная нагрузка <i>Ethical/regulatory burden</i>			
Приматы / <i>Primates</i>	+++++	+++++	++++
Грызуны* / <i>Rodents*</i>	+++	+++	++
Зебраданио / <i>Zebrafish</i> Взрослые / <i>Adults</i> Личинки / <i>Larvae</i> Икра / <i>Eggs</i>	++** + -	++ + -	_-*** - -
Дрозофила / <i>Drosophilae</i>	-	-	-
Нематоды / <i>Nematodes</i>	-	-	-

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Число знаков «+» отражает относительную значимость указанного фактора; «-» означает отсутствие существенного влияния фактора.

* Крысы и мыши, в том числе линейные и генетически модифицированные модели.

** В настоящее время применимо для организаций, получающих средства из государственных фондов.

*** Для рассмотрения протоколов исследования в различных организациях могут быть созданы этические комитеты.

Note. The number of “+” signs denotes the relative importance of specific factors; “-” denotes the lack of substantial impact.

* Rats and mice, including inbred, outbred, and genetically modified strains.

** Presently applicable to research organisations sponsored from public (governmental) funds.

*** Ethical committees may be established to review research protocols in various organisations.

токсикологии — прогноз потенциального токсического действия на организм человека путем экстраполяции данных, полученных в экспериментах *in vivo* на животных. В настоящем обзоре обсуждаются основные тесты для оценки воздействия химических веществ, в том числе для анализа общей токсичности (острой и хронической), выживаемости эмбрионов и личинок, а также репродукции, на зебраданио, которые могут быть использованы как быстрый способ оценки потенциальных свойств широкого спектра малых молекул *in vivo*.

Цель работы — анализ эффективности модели зебраданио в доклинических исследованиях

лекарственных средств, а также обзор текущего состояния ее использования, проблем и перспектив в этой области и определение стратегических направлений дальнейшего развития доклинического тестирования на зебраданио.

Токсикологические тесты на зебраданио

Тест на острую токсичность для эмбрионов зебраданио (ZFET)

Тест на острую токсичность для эмбрионов зебраданио (Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test, ZFET) широко используется при исследовании токсичности водных ксенобиотиков

на ранних стадиях развития рыб. В тесте производится инкубация эмбрионов с исследуемым препаратом в течение 72 или 96 ч, после чего оценивают смертность и нарушение развития эмбрионов [13]. Каждые 24 ч регистрируют показатели летальности, в том числе коагуляцию оплодотворенных яиц, отсутствие образования сомитов, отсутствие отделения хвостовой почки от желточного мешка и отсутствие сердцебиения. В конце периода воздействия острая токсичность определяется на основании положительного результата в любом из четырех зарегистрированных показателей, а также рассчитывается средняя летальная доза LD_{50} (средняя доза вещества, вызывающая гибель 50% организмов за определенный срок) [13]. Межгосударственный стандарт, основанный на использовании метода ZFET, введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.03.2017⁵.

Определение острой токсичности для рыб (FAT)

Тест на острую токсичность для рыб (Fish Acute Toxicity Test, FAT) широко используется для оценки токсичности химических веществ⁶. Рыбы подвергаются воздействию исследуемого вещества в течение 96 ч. Смертность регистрируется через 24, 48, 72 и 96 ч, определяется концентрация исследуемого вещества, вызывающая гибель 50% особей в тестовой группе рыб. Межгосударственный стандарт, в котором закреплено использование метода FAT, введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.08.2014⁷.

Исследование роста молоди рыб (FJGT)

Исследование роста молоди рыб, или тест ювенального роста рыб (Fish Juvenile Growth Test, FJGT), используется для оценки влияния длительного воздействия химических веществ на рост молодых рыб, в том числе зебраданио [14]. В период активной фазы роста молодые особи помещаются в аквариумы и подвергаются воздействию сублетальных концентраций тестируемого вещества в воде (обычно в проточных

или полустатических условиях) в течение 28 сут⁸. В течение теста зебраданио ежедневно оценивают на выживаемость, необычный внешний вид, нетипичное поведение и изменение веса. В тесте также определяется самая низкая наблюдаемая эффективная концентрация вещества, а также диапазон неэффективных концентраций [14]. Межгосударственный стандарт, в котором закреплено использование метода FJGT, введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.08.2014⁹.

Тест краткосрочной репродукции рыб (FSTRA)

Оценка токсичности ЭД является важной задачей токсикологии и фармакологии. Наибольший интерес представляют соединения, способные влиять на стероидогенез, в том числе на ароматазу цитохрома P450, регулируемую необратимое превращение андрогенов в эстрогены [15, 16]. У костных рыб присутствуют два гена, *cyp19a1a* и *cyp19a1b*, кодирующие данный фермент и участвующие в определении пола и репродукции, а также в нейрогенезе [17]. Тест краткосрочной репродукции рыб (Fish Short Term Reproduction Assay, FSTRA) проводится в несколько этапов. На первом этапе (первые 14 сут) оценивается исходный уровень репродукции смешанных групп самцов и самок в обычных аквариумах, уровень вителлогенина и вторичные половые признаки, также может оцениваться гистология гонад. Яйца собирают ежедневно в одно и то же время и сортируют на неоплодотворенные, нежизнеспособные (оплодотворенные яйцеклетки, не достигшие стадии 16 клеток) и жизнеспособные. В тесте определяется процент оплодотворенных и жизнеспособных яиц, после чего 50 из них инкубируются 24 и 96 ч для оценки процента выживаемости потомства. На втором этапе (на 21 сут теста) оценивается уровень репродукции при действии исследуемых соединений. Межгосударственный стандарт, регламентирующий использование метода FSTRA, введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.08.2014¹⁰.

⁵ ГОСТ 33774-2016. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Острая токсичность для эмбрионов рыбы.

⁶ OECD. Test No. 203. Fish, acute toxicity test. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2000.

⁷ ГОСТ 32473-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение острой токсичности для рыб.

⁸ OECD. Test No. 215. Fish, juvenile growth test. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2000.

⁹ ГОСТ 32292-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение токсичности для мальков рыб.

¹⁰ ГОСТ 32368-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Оценка репродуктивной способности рыб.

21-дневный тест на рыбах (21-day Fish Assay)

Для оценки эффектов эстрогенов и андрогенов проводится 21-дневный тест (21-day Fish Assay: A Short Term Screening for Oestrogenic and Androgenic Activity, and Aromatase Inhibition) на взрослых зебраданио возрастом не менее 4 мес. Во время подготовительного периода рыб содержат в течение одной недели в аквариумах, соответствующих тестовым. Затем в течение 21 сут рыбы содержатся в воде, содержащей исследуемые концентрации веществ. Далее проводится отбор животных (5 самок и 5 самцов) для последующей оценки уровня вителлогенина, вторичных половых признаков, общей смертности животных, а также любых признаков токсичности (гипервентиляции, нарушения плавания или равновесия, кровотечения, изменения окраски, нетипичного замирания или нарушения пищевого поведения)¹¹. Межгосударственный стандарт, основанный на использовании теста 21-Day Fish Assay, введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.08.2014¹².

Иммунофлуоресцентный количественный анализ разрушения тироксина (TIQDT)

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в иммунной системе и регуляции роста, энергетического метаболизма, стресс-ответа, а также пролиферации, дифференцировке, миграции, синаптогенезе и миелинизации нейронов и развитию нервной системы человека и животных. Недостаток или избыток тиреоидных гормонов во время беременности ведет к развитию у плода тяжелых неврологических и иных нарушений, включая умственные расстройства и кретинизм [18]. Иммуноферментный количественный анализ разрушения тироксина (Thyroxine Immunofluorescence Quantitative Disruption Test, TIQDT) на зебраданио представляет собой быструю и экономичную методику тестирования соединений природного и синтетического происхождения, способных нарушать функции щитовидной железы. Во время теста элеутероэмбрионы зебраданио (эмбриональная стадия, начинающаяся с вылупления и заканчивающаяся, когда большая часть или весь желток поглощается, и рыба начинает питаться) через 48 ч после оплодотворения экспони-

руются с исследуемым соединением. Каждое соединение и каждая концентрация исследуется в трех независимых повторностях минимум на 18 зебраданио. Личинки помещаются в культуральные чашки (по одной в ячейку) с добавлением 2 мл среды, содержащей исследуемое соединение, и содержатся в стандартных условиях. Спустя 3 сут личинки фиксируются, перфузируются и хранятся до иммуногистохимического анализа с применением антител против Т4. Далее личинки промываются блокирующим буфером и инкубируются с флуоресцентными вторичными антителами при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего образцы анализируются с помощью флуоресцентного микроскопа. Снижение иммунофлуоресценции свидетельствует о снижении иммунореактивности гормонов щитовидной железы в результате действия тестируемых ЭД [19].

Тест на токсичность, определяемую на протяжении жизненного цикла рыб (FLCTT)

Тест на токсичность, определяемую на протяжении жизненного цикла рыб (Fish Life Cycle Toxicity Test, FLCTT), позволяет проанализировать токсичность химических веществ на различных возрастных группах зебраданио. Тест начинают со взрослых самцов и самок (поколение P), у которых отбирают примерно 50–100 оплодотворенных икринок до начала стадии гастрюляции, которые затем подвергаются воздействию не менее 5 различных концентраций исследуемого вещества в проточных условиях. Затем отбирают 25–50 созревших мальков первого поколения (F1) и на 21 сут проводят повторную экспозицию в исследуемом веществе. В тесте оценивают фертильность эмбрионов F1, а также развитие, половое созревание, репродукцию и жизнеспособность их потомства (поколение F2). В исследованиях ежедневно отмечают признаки аномального поведения взрослых рыб, в том числе нескоординированное плавание, потерю равновесия, нетипичное замирание (фризинг) и нарушение пищевого поведения.

Расширенный тест на воспроизводство одного поколения зебраданио (ZEOGRT)

Расширенный тест на воспроизводство одного поколения зебраданио (Zebrafish Extended One Generation Reproduction Test,

¹¹ OECD. Test No. 230. 21-day fish assay. A short-term screening for oestrogenic and androgenic activity, and aromatase inhibition. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2009.

¹² ГОСТ 32429-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Краткосрочное определение ингибирования ароматазы и эстрогенной и андрогенной активности: 21-дневный тест.

ZEOGRT)¹³ — комплексный тест, основанный на мониторинге нескольких поколений зебр-данио после воздействия химического агента на первое из них (F0) во взрослом состоянии в течение 4 нед. Тест применяют для оценки экологической опасности и рисков химических веществ, в том числе ЭД, оценивая после 15 нед. у потомства рыб F0 (поколение F1) вылупление, рост, выживаемость, плодовитость самок, фертильность самцов, а также уровень вителлогенина в печени, строение анального плавника (маркер гендера), гистологию гонад и гистопатологию почек, печени и гонад особей каждого пола. После этого от половозрелых рыб F1 получают потомство (поколение F2), у которого на стадии 2-недельных мальков оценивают те же параметры, что и у F1. В течение всего теста рыбы всех поколений подвергаются воздействию препаратов в рамках общего 19-недельного протокола¹⁴.

Детекция веществ, действующих через эстрогенные рецепторы, с использованием трансгенных эмбрионов зебр-данио *cyp10a1b* GFP (EASZY)

Среди токсических ЭД человека особо выделяют соединения, действующие как агонисты рецептора эстрогена, в том числе природные и синтетические эстрогены 17 β -эстрадиол, эстрон и 17 α -этинилэстрадиол, поскольку они интенсивно попадают из сточных вод в водные экосистемы [20–22]. Трансгенные зебр-данио *cyp19a1b*-GFP экспрессируют флуоресцентный белок, управляемый промотором гена мозговой ароматазы *cyp19a1b* и находящийся в клетках радиальной глии, и используются для оценки эстрогенной активности ксеноэстрогенов и фитоэстрогенов [23]. В тесте на детекцию веществ, действующих через эстрогенные рецепторы, с использованием эмбрионов данных трансгенных зебр-данио (Detection of Endocrine Active Substances, acting through estrogen receptors, using transgenic tg(*cyp19a1b*:GFP) Zebrafish embrYos, EASZY), оплодотворенные икринки подвергают воздействию тестируемого вещества в течение 96 ч. Эмбрионы хранят в термостате при температуре 28 °C, после чего

голова личинок зебр-данио фотографируют сверху с помощью флуоресцентного микроскопа. При воздействии на трансгенных зебр-данио синтетических и природных стероидных эстрогенов наблюдается значительная индукция флуоресценции GFP в развивающемся мозге эмбрионов [24].

Тест на половое развитие рыб (FSDT)

Тест на половое развитие рыб (Fish Sexual Development Test, FSDT) предназначен для оценки химических веществ-ЭД по индукции у рыб вителлогенина, гистологическим изменениям в гонадах и динамике соотношения полов¹⁵. После оплодотворения икринки зебр-данио помещаются в аквариум с тестируемым веществом на 60 сут при температуре 28 \pm 1 °C. На 38 сут после вылупления проводится отбор рыб для оценки уровня вителлогенина. На 60 сут эксперимента оставшиеся рыбы выводятся из эксперимента и фиксируются для дальнейшего гистологического анализа гонад и подсчета соотношения полов. Гонады классифицируются как семенники или яичники на основании наличия сперматогенных клеток или ооцитов соответственно. Концентрация вителлогенина определяется с помощью иммуноферментного анализа и поликлональных аффинно-очищенных антител против липовителлина зебр-данио. Межгосударственный стандарт, основанный на использовании модифицированного FSDT, введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.09.2016¹⁶.

Тест на токсичность для рыб на ранней стадии жизни (FELT)

Тест на токсичность для рыб на ранней стадии жизни (Fish Early-Life Stage Toxicity Test, FELT) является наиболее часто используемым тестом для оценки хронических эффектов химических соединений, которые не являются ЭД¹⁷. Оплодотворенные икринки зебр-данио (30 шт.) через 3 ч после оплодотворения помещаются в чашки Петри, содержащие исследуемые соединения, на 5 сут. После экспозиции с исследуемым препаратом подсчитываются доля вылупления, время всплытия, выживаемость личинок, морфология, поведение и длина тела, сырой

¹³ OECD. Guidance Document on Good *In Vitro* Method Practices (GIVIMP). OECD Series on testing and assessment, No. 286. OECD Publishing; 2018. <https://doi.org/10.1787/9789264304796-en>

¹⁴ ГОСТ 33774-2016. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Острая токсичность для эмбрионов рыбы.

¹⁵ OECD. Test No. 234: Fish Sexual Development Test. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2013.

¹⁶ ГОСТ 33638-2015. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Испытания по воздействию на половозрелость рыб.

¹⁷ OECD. Test No. 210: Fish, Early-life Stage Toxicity Test. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 2. OECD Publishing; 2013.

и сухой вес тела. Визуальную оценку морфологии и поведения проводят ежедневно с помощью стереомикроскопа. Кроме того, оцениваются вздутие и пигментация плавательного пузыря, а также поведенческие реакции — всплывание, спонтанное плавание, аномальное плавание с поднятым или опущенным хвостом, зависание в вертикальном положении на дне, заваливание набок (атаксия, потеря равновесия) и лежание на боку [25]. Межгосударственный стандарт, в котором закреплено использование FELT, введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.08.2014¹⁸.

Тест на биоаккумуляцию соединений, содержащихся в пище или воде

Данный тест (Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure Test) предназначен для определения потенциала биоконцентрации веществ в организме рыб при воздействии вещества, растворенного в воде или попадающего в организм с пищей в проточных условиях¹⁹. Используются взрослые особи одного возраста. Тест состоит из двух фаз: непосредственно во время воздействия (обычно 28 сут) и после него. При проведении второй фазы теста зебраданио переносят в среду, свободную от тестируемого вещества, или кормят обычным кормом. Тест на биоконцентрацию с пищей используется для веществ, введение которых в водной среде невозможно или нецелесообразно. Тест повторяется трижды в каждой фазе. Для растворенного в воде вещества оценивают коэффициент биоконцентрации (bioconcentration factor, BCF), а при введении веществ с пищей определяют коэффициент биоусиления (biomagnification factor, BMF), отражающие общую концентрацию исследуемого соединения в организме рыбы, отнесенную к общей сырой ее массе²⁰.

Иные тесты на токсичность у рыб

Некоторые существующие международные стандарты тестирования химических веществ, например, 14-дневный тест на долговременную

токсичность у рыб, оценивающий общую летальность (Fish, Prolonged Toxicity Test: 14-Day Study), утратили силу²¹. При этом межгосударственный стандарт, регламентирующий использование теста на основе 14-Day Study, действует в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.08.2014²². Целесообразность отказа от данного теста в ряде стран не очевидна.

В целом, приведенные тесты широко применяются при токсикологических исследованиях химической продукции, однако относительно реже — для анализа ЛС.

Дополнительные аспекты биоскрининга фармакологической активности препаратов на зебраданио

Использование личинок зебраданио для тестирования препаратов

На сегодняшний день отсутствуют регуляторно принятые стандарты тестирования зебраданио в контексте специфических биомедицинских доменов, например, кардио-, нефро- или нейротоксичности. Тем не менее зебраданио активно применяются в подобных исследованиях, в том числе проводимых в ведущих национальных биомедицинских (например, Национальные институты здоровья США, NIH²³) и токсикологических (например, Food and Drug Administration (FDA) National Center for Toxicological Research, NCTR²⁴) центрах. Зебраданио также успешно используются для моделирования различных болезней мозга человека и оценки потенциальных фармакологических агентов для их терапии. Например, на рыбах разработаны многочисленные модели нейродегенеративных заболеваний [26], эпилепсии [27], аффективных расстройств [28] и аддиктивных состояний [29]. Существует целый ряд генетических [30–34] и фармакологических [35] моделей болезни Альцгеймера с использованием зебраданио.

Тестирование нейротропных препаратов проводится как на взрослых особях, так

¹⁸ ГОСТ 32294-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение токсичности для рыб на ранних стадиях развития.

¹⁹ OECD. Test No. 305: Bioaccumulation in fish: Aqueous and dietary exposure. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 3. OECD Publishing; 2012.

²⁰ ГОСТ 32473-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение острой токсичности для рыб.

²¹ https://www.oecd.org/env/ehs/testing/E204_Fish_Prolonged_Toxicity_Test.pdf

²² ГОСТ 32428-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение хронической токсичности для рыб: 14-дневный тест.

²³ Burke E. Why use zebrafish to study human diseases? <https://irp.nih.gov/blog/post/2016/08/why-use-zebrafish-to-study-human-diseases>

²⁴ Zebrafish make a splash in FDA research. FDA; 2013. https://www.zclinics.com/wp-content/uploads/2016/05/zebrafish_0413.pdf

и на личинках зебраданио [3]. Например, у последних можно оценивать двигательную активность, уровень тревожности и зрительно-моторную реакцию. Двигательная активность зебраданио проявляется начиная с 17 ч после оплодотворения, и к 48 ч после оплодотворения личинки демонстрируют координированное плавание [36]. Для оценки локомоторной активности личинки помещают индивидуально в многолучный планшет и анализируют различные параметры движения, например общее пройденное расстояние и среднюю скорость движения [37–39]. Данный тест может использоваться в качестве первичного скрининга при анализе эффективности противосудорожных препаратов [40] и при оценке уровня тревожности, о чем может свидетельствовать хаотичное плавание или замирание [41]. Другим показателем уровня тревожности является фототаксис (тревожные личинки зебраданио характеризуются положительным фототаксисом, выходя из темных областей в освещенные) [42]. Данные поведенческие тесты могут использоваться для изучения препаратов, направленных на коррекцию различных патологических состояний, а также для оценки их рисков [43, 44].

Личинки зебраданио могут применяться для оценки офтальмотоксичности. Например, в тесте зрительно-моторной реакции личинки рыб помещаются в условия с чередованием светлых и темных полей, где регистрируется их локомоторная активность — следование за оптическим потоком [45, 46]. Еще одним методом анализа состояния зрительной системы личинок зебраданио является оценка врожденных оптокинетических реакций (движение глаз в направлении оптического потока) [36]. В обоих тестах при действии офтальмотоксических агентов нормальные реакции зебраданио в данных тестах нарушены.

Нейрофенотипические тесты на взрослых зебраданио

Для оценки влияния препаратов на поведение взрослых зебраданио обычно адаптируются тесты, традиционно применяемые на грызунах [4, 47–49]. Например, в незнакомых условиях в тесте открытого поля реализуются две стратегии — оценка риска и ориентировочно-исследовательское поведение [50]. Аналогичным ему тестом у рыб является тест незнакомого аквариума, где защитная реакция зебраданио проявляется в стремлении уйти в придонную область и замереть [51, 52]. Для оценки стресса у рыб используется и тест черно-белой камеры, где взрослые

особи (в отличие от личинок) предпочитают более безопасную темную зону [51, 53, 54]. Тест построения косяка также может применяться для изучения тревожности рыб [55]. Показано, что расстояние между отдельными особями в косяке зависит от уровня беспокойства рыб, более высокой в более плотной стае [56, 57].

Возможность нарушений когнитивных функций зебраданио при действии препаратов проводится с использованием различных акватических (крестообразного, Т- и У-образных) лабиринтов [58, 59]. Например, У-образные лабиринты часто используются для изучения пространственной рабочей памяти у рыб, особенно в тесте на спонтанную альтернацию. Тесты с использованием Т-образного и крестообразного лабиринтов служат для оценки долговременной памяти и используются в различных парадигмах обучения зебраданио. Для оценки когнитивных фенотипов рыб, в том числе при действии токсических препаратов, также можно использовать тест пассивного избегания [60, 61] и целый ряд других акватических когнитивных тестов [58].

Перспективы применения моделей зебраданио как дополнительных методов доклинического скрининга

Испытание на острую токсичность в акватических моделях является требованием большинства законодательных актов в Европе и других странах по химическим веществам, их производству и экспорту. При этом, в отличие от ЛС, испытание на хроническую токсичность химической продукции требуется, если результаты острого испытания указывают на значительные риски. Поскольку по своей научно-практической значимости модели на разных стадиях развития зебраданио соответствуют данным практическим запросам, представляется целесообразным сформулировать ряд перспектив дальнейшего развития данной области как в научном, так и прикладном аспектах.

В настоящее время активно обсуждается интеграция традиционных токсикологических скрининговых методов с новейшими достижениями омиксной биологии [62]. Например, концепция интегрированных подходов к тестированию и анализу (Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA) объединяет различные наборы токсикологических данных (*in silico*, *ex vivo*, *in vitro*) для оценки риска с тем, чтобы уменьшить потребность в тестировании на животных, в то же время существенно обогатив полученные данные за счет включения протеомных,

геномных и метаболомных профилей препаратов [62]. И хотя применение данных подходов универсально и будет способствовать эффективности всех видов доклинических испытаний, в том числе и на традиционных моделях, их использование на зебраданио (в сочетании с их потенциалом высокопродуктивного скрининга) представляется особенно перспективным. Можно ожидать, что применение для подобных исследований зебраданио на всех стадиях их развития обусловит модернизацию системы доклинического тестирования за счет усиления данными молекулярной биологии, биохимии, а также системной биологии.

При работе с зебраданио необходимо учитывать их особенности как модельного организма [6]. В частности, зебраданио обладают хорошей нейрорегенерацией во взрослом возрасте, что может помешать при тестировании терапевтических препаратов против нейродегенерации, так как в этом случае может быть сложно выявить причину улучшения — действие ли это препарата или же произошла нейрорегенерация [63]. Модель зебраданио находит успешное применение в качестве платформы для скрининга препаратов с высокой пропускной способностью (high-throughput screening, HTS). Такой подход стал возможен не только благодаря преимуществам модельного объекта (например, на личинках зебраданио можно тестировать тысячи препаратов в день), но и за счет развития технологий, в том числе роста вычислительной мощности компьютера и развития инструментов регистрации, генерирующих данные с высоким пространственным и временным разрешением [64, 65]. Токсические эффекты при этом оцениваются не только по уровню смертности или нарушению поведения (седация, атаксия), но также и по другим (физиологическим) признакам, например по активности антиоксидантной системы организма [66].

Использование взрослых животных для оценки токсичности веществ требует увеличения времени экспозиции и вызывает снижение производительности скрининга. Несмотря на данные ограничения, применение взрослых особей зебраданио в тестировании малых молекул является крайне важным с биологической точки зрения и должно активно внедряться в практику наравне с использованием более производительных платформ на личинках рыб. Это обеспечит, например, более адекватную тест-систему (с точки зрения зрелости физиологических систем) для оценки эффектов препаратов на организм взрослого человека, чем тестирование на личинках рыб.

Кроме того, при таком подходе учитывается тот факт, что тестирование эффектов ЛС ведется на глобальной популяции (где взрослые особи преобладают), а не избирательно (например, на педиатрической популяции).

Определенную сложность при тестировании веществ на акватических моделях вызывает необходимость отличать общую токсичность препаратов от возможных более специфических аспектов действия, например их активности как ЭД. Решению данной задачи будет способствовать расширение спектра изучаемых профилей веществ, в том числе путем включения других физиологических систем в биоскрининговые платформы, что позволит сформировать базы знаний по ткане- или системоспецифичным фенотипам для анализа в акватических тестах. Например, как уже отмечалось, зебраданио хорошо подходят в качестве модели для анализа нормальных и патологических процессов мозга [67, 68], поскольку при относительной простоте центральной нервной системы отличаются сложностью фенотипов, достаточной для изучения поведенческих процессов и эффективного биоскрининга [63].

Использование современных систем видеорегистрации поведения позволяет анализировать широкий спектр фенотипов зебраданио, включая показатели общей активности, направленность движения, его угловые характеристики, а также особую геометрию паттернов плавания (меандр, ротации, угловая скорость и др.) [69, 70]. Возможность одновременной регистрации активности нескольких зебраданио в группе также позволяет анализировать социальное и тревожное поведение [71], а разработанные автоматизированные системы введения препаратов, подачи подкрепления (корма) и компьютерного предъявления стимулов (например, социального подкрепления в виде показа группы рыб или в аверсивных моделях при экспозиции образа или видео хищника на экране) [72] существенно оптимизируют процедуры тестирования, стандартизируют исследования [63] и обеспечивают эффективный сбор, надежность и воспроизводимость полученных данных [73, 74]. Этому также будет способствовать применение автоматизированных систем хендлинга зебраданио, использование роботизированных объектов («рыб»), а также более низкая чувствительность рыб (по сравнению с грызунами) к ряду экспериментальных манипуляций (например, хендлингу) и к экспериментаторам [63].

Применение данных подходов будет способствовать эффективности всех видов

доклинических испытаний, в том числе на традиционных моделях, при этом их использование на зебраданио (в сочетании с потенциалом высокопродуктивного скрининга) представляется особенно перспективным. Более того, локомоцию зебраданио, в том числе при действии различных химических препаратов, возможно регистрировать в трехмерном (3D) пространстве [75]. Это особенно важно для тестирования нейротропных препаратов, так как рыбы (в отличие от человека и грызунов) обладают трехмерной локомоцией, свободно плавая в толще воды по всем трем осям X–Y–Z. Таким образом, по сравнению со стандартными моделями у зебраданио имеется дополнительное пространственное измерение для экспрессии их поведенческих параметров [63], некоторые из которых (например, атаксия, спиральное плавание и циркуляции) в 3D могут отражать токсичность препаратов и легко регистрируются на зебраданио в ходе биоскрининга.

Использование систем искусственного интеллекта (ИИ) приобретает особую популярность в последние годы в биомедицинских исследованиях [76] и может быть применено к тестированию препаратов на рыбах. Например, системы ИИ, работающие с визуальными данными (видеофайлами или изображениями), способны детектировать пространственные паттерны поведения зебраданио (особенно в 3D) и анализировать наблюдаемые эффекты [77]. Также существует возможность проводить мониторинг сразу нескольких точек тела рыбы, включая нос, центр тела и хвост, что не только экономит время при оценке базовых поведенческих паттернов, но и позволяет оценивать сложные формы поведения и проводить количественный анализ двигательной активности [63]. Кроме того, можно использовать алгоритмы машинного обучения для анализа поведенческих паттернов рыб [75] на основе библиотек траекторий движения при введении нейротропных агентов разных классов. Далее создается система ИИ (нейросеть), которая тестируется на препаратах с разным фармакологическим профилем действия [77]. При сравнении пространственных паттернов такие системы могут автоматически классифицировать активность новых фармакологических агентов и тем самым существенно облегчать отбор соединений с потенциальными фармакологически активными свойствами [63].

Используя двух- или трехмерные локомоторные данные, ИИ также может быть обучен детектировать специфические паттерны рыб, имеющие отношение к острой или хронической

токсичности препаратов. Например, признаки общей атаксии (заваливание на бок) и аномального плавания (гиполокомоция, вертикальное зависание, винтовое или циркулярное плавание) в полной мере могут распознаваться и анализироваться у зебраданио системами ИИ. При этом применение данных систем не ограничивается только тестированием эффектов нейротропных препаратов на поведение рыб – например, ИИ может также быть применен в акватических моделях для анализа цитологических или морфологических эффектов тестируемых препаратов, а также для многомерной интеграции поведенческих и иных данных. Возможность одновременного мониторинга множества организмов (например, стай рыб), а также высокая производительность тест-систем на зебраданио позволят более полно (по сравнению с другими, традиционными моделями) использовать потенциал данной акватической модели для создания платформ на основе ИИ.

Перспективным представляется также использование различных методов визуализации для проведения токсикологических исследований препаратов, например функционального магнитного резонанса (fMRI), позитронно-эмиссионной томографии (PET), оценки экспрессии ранних протоонкогенов, а также различных молекулярных сенсоров, например генетически кодируемых кальциевых индикаторов (genetically encoded calcium indicators, GECIs) [78]. Одним из них является модулируемый кальцием фотоактивируемый ратиометрический индикатор (calcium-modulated photoactivatable ratiometric integrator, CaMPARI), который изменяет свой цвет от зеленого к красному при повышении уровня кальция в нейронах [78]. Применение данного индикатора в сочетании с поведенческим анализом действия ряда токсических веществ на личинок зебраданио выявило как чувствительность модели к действию токсических веществ, так и некоторые расхождения в поведенческих и кальциевых ответах [78]. Это обстоятельство указывает, что простые неврологические тесты на зебраданио могут быть недостаточны для понимания профиля токсичности препарата, требуя их интеграции с молекулярно-генетическими маркерами как стратегии доклинического тестирования. Небольшие размеры тела и отдельных органов, оптическая прозрачность личинок и отдельных линий взрослых рыб (например, линии *casper*), а также существенная прозрачность кожи головы и черепа позволяют более полно (чем на традиционных

моделях на грызунах) использовать зебраданио для тестирования препаратов с использованием методов неинвазивного биоимаджинга.

Отличительной особенностью зебраданио от человека и других млекопитающих является наличие нескольких (чаще двух) копий многих генов, появившихся в результате дополнительного цикла дубликации генома у костных рыб [79]. Так, около 20–25% человеческих генов гомологичны двум и более родственным паралограмм зебраданио [80, 81]. На сегодня лишь некоторые из таких генов изучены и функционально охарактеризованы, и недостаток информации о таких дублицированных генах-ортологам осложняет использование зебраданио в трансляционной биомедицине [63]. Более того, для моделирования генетически обусловленных расстройств с потерей функции гена необходимо инактивировать оба паралога у зебраданио [82]. Например, только мутации, нарушающие работу обоих ортологов гена *TDP-43*, ответственного за развитие амиотрофического склероза, приводят к появлению у зебраданио фенотипа мышечной дегенерации [10, 82].

Вместе с тем наличие дублированных копий одного гена может стать и большим преимуществом зебраданио как модельного организма [63]. Так, в отличие от млекопитающих, где отсутствие одной копии витального гена может привести к смерти, у зебраданио возможны жизнеспособные нокауты таких генов по одной из копий, что позволяет изучать их функции и разрабатывать новые методы лечения различных заболеваний [83]. Более того, наличие двух копий конкретного гена при создании нокаутных моделей на зебраданио позволяет вместо классического распределения генотипов: $+/+$ (дикий тип), $+/-$ (мутанты-гетерозиготы) и $-/-$ (гомозиготные мутанты) иметь гораздо более гранулярную картину генотипов: $+/+/+$, $+/+/-$, $+/-/-$, $+/-+/-$, $+/-/-$, $-/-/-$ и т.д. [63]. Это не только позволяет более полно изучить ген-дозозависимые эффекты при генетических модификациях на зебраданио, но и использовать данный арсенал линий в фармакогенетических исследованиях ЛС.

При тестировании эффектов препаратов наиболее часто применяется их введение зебраданио при помощи водной иммерсии, где вещество проникает в системный кровоток рыб в основном через жабры, богатые кровеносными сосудами [63]. С одной стороны, это требует использования либо водорастворимых препаратов, либо дополнительного разведения в растворителе, например диметилсульфоксиде (ДМСО), в физиологически

инертных концентрациях [63]. С другой стороны, проникнув в кровоток через жабры (и также частично всосавшись через кожу), препарат может оказывать быстрое действие, по сути, напоминая внутривенное введение [63]. Помимо водной иммерсии существует ряд альтернативных способов острого и хронического введения препаратов зебраданио, например пероральное [84], внутрижелудочковое [85], внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное и внутривенное введение [86], которые также позволяют методически решить проблемы введения препаратов и их дозировки [63]. Целесообразно параллельно проводить анализ содержания препаратов в тканях и органах-мишенях (особенно при наличии выраженных поведенческих и физиологических ответов), результаты которого позволяют доказать, что тестируемые вещества способны достичь целевых тканей [63]. Наконец, следует учитывать, что фармакокинетика препаратов может отличаться у зебраданио по сравнению с человеком и грызунами [87], особенно с учетом холоднокровности рыб и теплокровности млекопитающих, таким образом требуя дополнительных фармакокинетических исследований на максимально широком спектре экспериментальных моделей, включая зебраданио [63].

При этом как модель для доклинического скрининга зебраданио обладают некоторыми дополнительными объективными ограничениями по сравнению с другими лабораторными животными, например мышами [63]. В частности, существуют десятки генетически однородных (инбредных) линий мышей, которые удобны для проведения генетических манипуляций с целью получения мутантных или трансгенных животных. Такие линии мышей не только хорошо охарактеризованы генетически, но и подробно изучены фенотипически, в том числе с точки зрения их поведенческих, нейрохимических и нейроморфологических особенностей. Для зебраданио выведение инбредных линий происходило гораздо меньшее время исторически и также осложнено генетическим дрейфом у рыб, в силу чего существует лишь несколько условно-инбредных линий зебраданио [63].

Возникает вопрос о том, насколько целесообразно предпочтительно сужать биомедицинские исследования к инбредным линиям модельных объектов. С одной стороны, применение инбредных линий позволяет минимизировать индивидуальную вариабельность ответов, тем самым повышая воспроизводимость (а следовательно, и саму валидность) результатов исследований,

а также позволяя более четко вычленить изменения исследуемых биологических параметров как таковых (за счет снижения вариабельного «шума») в ответ на конкретное экспериментальное вмешательство. С другой стороны, такие исследования будут иметь незначительную популяционную валидность, поскольку они используют искусственные популяции, лишенные естественной вариабельности [63]. Поэтому с учетом данных факторов при тестировании токсичности препаратов на зебраданио важно не исключать, а активно использовать беспородные популяции, генетическая неоднородность и фенотипическая вариабельность которых максимально приближена к чрезвычайно неоднородной человеческой популяции.

Несмотря на преимущества зебраданио как модельного объекта для исследования фармакологических препаратов, они имеют ряд ограничений, которые необходимо учитывать для успешного использования данного модельного организма [63]. Например, немаловажный аспект при изучении токсичности препаратов на зебраданио — это чувствительность зебраданио к условиям окружающей среды, так как различные факторы могут оказать влияние на базовый уровень стресса [63]. В частности, показано, что на рыб оказывает воздействие уровень вибрации, который может исходить от лабораторных аквариумных систем, и уровень освещения [88]. При создании биоскрининговых платформ важно также учитывать особенности анатомии зебраданио. Так, одним из наиболее ярких отличий мозга рыб (от человека и грызунов) является отсутствие коры и гиппокампа, функции которых в мозге выполняют аналогичные структуры [89].

При этом зебраданио являются удобным модельным организмом для создания генетических моделей заболеваний человека, поскольку (в силу особенностей генетики) у рыб создание генетически модифицированных (мутантных или трансгенных) линий, с одной стороны, облегчено наличием гораздо большего (чем у грызунов) арсенала генетических методов и технологий (например, систем редактирования генома TALEN и CRISPR/Cas9) [63], а с другой стороны, требует на порядок меньше времени, финансовых и других лабораторных ресурсов [30–34, 90].

Зебраданио являются перспективным объектом для фармакогенетических исследований, позволяя сочетать генетические манипуляции с действием препаратов и потенциалом высоко-

копроизводительного скрининга [91]. Например, антагонист гистаминовых рецепторов клемизол эффективен для подавления судорог на модели генетической эпилепсии у зебраданио-мутантов по гену *scn1lab*, кодирующему альфа-субъединицу натриевого канала 1.1 [92], которая используется в качестве модели тяжелой младенческой миоклонической эпилепсии (синдром Драве) [63, 93].

Помимо экономической и практической выгоды применение зебраданио для скрининга препаратов позволяет снижать этическую и регуляторную нагрузку на исследования (табл. 1). В частности, использование зебраданио в доклинических исследованиях фармакологических препаратов хорошо соотносится с концепцией 3R проведения доклинических исследований [63]. Данная концепция предполагает модернизацию доклинических испытаний в сторону замены (replacement) используемых животных на организмы, которые находятся эволюционно дальше от человека, чем грызуны, сокращение (reduction) количества используемых животных, а также оптимизацию (refinement) применяемых протоколов и моделей за счет сокращения частоты использования или тяжести процедур, которые необходимо использовать для получения сведений о безопасности и эффективности препарата [94]. Следует отметить, что модель зебраданио в полной мере соответствует всем аспектам данной концепции [63]. Во-первых, данный организм можно использовать в качестве дополнительной альтернативы (как минимум, на ранних стадиях доклинических испытаний) существующим тестам на грызунах. Во-вторых, оценка токсичности на личинках зебраданио позволит уже на ранних этапах элиминировать из исследований препараты, обладающие выраженным токсическим эффектом, что в дальнейшем сократит суммарное количество используемых для исследований животных. В-третьих, использование эмбриональных моделей на зебраданио позволяет уменьшить количество необходимых манипуляций с организмами при оценке токсичности ЛС, а благодаря прозрачности эмбрионов можно оценивать токсичность напрямую, без дополнительных манипуляций [95].

Действующие международные рекомендации (например, руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов²⁵), в том числе в странах Евразийского экономического союза, внедряют

²⁵ ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. Scientific guideline. CPMP/ICH/286/95. EMA; 2013.

в практику доклинических испытаний передовой подход, основанный на сокращении объема доклинических тестов за счет проведения поисковых клинических исследований в рамках I фазы с использованием микродоз ЛС и других приемов, обеспечивающих безопасность первого применения ЛС у человека при ограниченном (или минимальном) объеме доклинических исследований. Расширение программы доклинических испытаний происходит уже на последующих этапах разработки препарата, когда его перспективность подтверждают совокупные доклинические и клинические данные на ранних этапах разработки. В этой связи методы оценки токсичности фармакологически активных веществ с использованием тест-системы на зебраданио могут быть включены в программу доклинических исследований для получения дополнительных токсикологических данных на ранних этапах разработки и скрининга соединений-кандидатов. При этом ценность зебраданио заключается в возможности применения (при необходимости) методов высокопроизводительного биотестирования при первичном скрининге потенциально фармакологически активных веществ или для изучения механизма их действия [63], а также для применения в исследованиях с новыми технологиями (например, при прогнозировании активности в моделях *in silico* или *in vitro*).

Стратегические направления развития доклинического тестирования лекарственных препаратов на зебраданио

В настоящее время отсутствуют стандарты применения зебраданио в доклинических исследованиях ЛС, а также сведения о валидации методов их тестирования на зебраданио. Использование новых альтернативных методов оценки безопасности для замены существующих стандартных подходов возможно только при их надлежащей валидации и одобрении соответствующими экспертными организациями²⁶. При разработке принципов доклинического тестирования лекарственных препаратов на зебраданио важно сопоставить данные по токсичности веществ *in vivo* с использованием рыб и грызунов, оценить условия экспериментов по острой и хронической токсичности, сравнить качественные и количественные параметры токсичности, провести их экстраполяцию на экспериментальных животных и человека (органы-мишени, токсические эффекты, их обратимость, безопасные дозы), описать критерии

и формулы пересчета для трансформации фактических данных, полученных в эксперименте, провести комплексный анализ влияния на функцию центральной нервной системы, маркерные параметры сердечно-сосудистой системы, дыхание, гематологические, биохимические, патоморфологические и токсикокинетические исследования, соотношение экспозиции у человека и зебраданио, а также определить границы безопасности и безопасной стартовой дозы для первого применения ЛС у человека и рыб.

Для повышения эффективности токсикологических исследований препаратов на зебраданио можно использовать следующие методологические подходы:

- более широкое использование данного организма (после надлежащей валидации) на различных этапах доклинической разработки лекарственного препарата – от обнаружения нового потенциального кандидата до проведения регуляторных токсикологических исследований;
- более широкое тестирование рыб на всех стадиях развития, в том числе взрослых и стареющих особей (геронтоксичность);
- повышение высокопроизводительности биоскрининговых платформ *in vivo* за счет автоматизации (в том числе роботизации) процедур тестирования;
- более широкое включение и анализ гендерных данных;
- тестирование взаимодействий нескольких препаратов;
- расширение спектра тестируемых линий за счет включения инбредных, аутбредных и гетерогенных диких популяций зебраданио;
- использование современных методов химической биологии (химическое моделирование, докинг) при анализе результатов скрининга *in vivo* фармакологических препаратов;
- анализ популяционной валидности полученных токсикологических данных (с учетом стратификации тестируемой популяции по количеству чувствительных, мало- и нечувствительных особей), а также активное применение методов ИИ для анализа широкого спектра фенотипических данных.

Для дальнейшего развития доклинического тестирования фармакологически активных веществ на зебраданио можно сформулировать ряд конкретных, вполне достижимых стратегических задач:

²⁶ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

- более широкое применение акватических моделей в доклинических тестах; расширение видового разнообразия используемых акватических моделей за счет включения других видов рыб (медака, гольян) наряду с зебраданио;
- разработка программ валидации и всесторонняя валидация методов тестирования на зебраданио путем сопоставления их результатов с результатами, полученными при использовании стандартных методов изучения фармакологической активности и токсичности ЛС;
- переход от относительно неспецифических показателей токсичности (летальность, нарушение активности) к более детальному фенотипическому анализу широкого массива токсикологических данных на зебраданио;
- расширение спектра исследуемых доменов (например, включение многочисленных других показателей, помимо тестирования ЭД, в том числе кардио-, нефро- и нейротоксичности) на зебраданио;
- более широкое внедрение моделей на зебраданио в национальные и международные протоколы доклинического тестирования;
- расширение спектра фенотипических данных по токсичности за счет включения геномных, метаболомных, протеомных и других профилей;
- интеграция традиционных токсикологических тестов на зебраданио с молекулярными биомаркерами (например, генетическими кальциевыми сенсорами);
- повышение стандартов воспроизводимости (репродуцибельности) полученных результатов скрининга за счет анализа и контроля за внешними (феномными) факторами при проведении экспериментов;
- более широкое применение генетически модифицированных (мутантных и трансгенных) зебраданио для доклинического скрининга препаратов; создание фармакогенетических платформ на основе зебраданио;
- изучение эпигенетических механизмов действия препаратов, в том числе в ряду нескольких поколений зебраданио;
- более широкое использование кросс-таксонного сравнительного анализа данных, полученных при скрининге токсичности препаратов на рыбах, грызунах и человеке.

Заключение

Зебраданио в настоящее время широко применяются в регуляторных исследованиях безопасности химической продукции, однако их использование в доклинических исследованиях лекарственных препаратов в настоящее время ограничено. Необходимы как разработка стандартов применения зебраданио в данной области, так и тщательная валидация методов тестирования лекарственных препаратов на зебраданио путем сопоставления их результатов с результатами, полученными при использовании стандартных методов изучения фармакологической активности и токсичности ЛС.

Использование зебраданио как модельного организма в токсикологических и фармакологических исследованиях позволит существенно ускорить отбор перспективных малых молекул с последующим исследованием их на более высоко организованных позвоночных животных, включая грызунов и приматов, а также на людях. Возможность применения систем ИИ в исследованиях, в том числе в сочетании с методами химического моделирования *in silico*, существенно упростит изучение фармакологических свойств молекул, а чувствительность данной акватической модели *in vivo* к большинству классов фармакологических агентов, сходство рецепторов, биохимических систем и наличие основных физиологических систем органов как у человека делает зебраданио незаменимым инструментом первичного скрининга лекарственных препаратов и последующей оценки безопасности ЛС. В этой связи представляется перспективным более широкое внедрение моделей зебраданио (эмбрионов, личинок и взрослых особей) в практику доклинических исследований в Российской Федерации с возможной перспективой их валидации и, в случае успеха, последующим включением как дополнительных моделей в национальные стандарты.

Литература / References

1. Cook D, Brown D, Alexander R, March R, Morgan P, Satterthwaite G, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(6):419–31. <https://doi.org/10.1038/nrd4309>
2. Waring MJ, Arrowsmith J, Leach AR, Leeson PD, Mandrell S, Owen RM, et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(7):475–86. <https://doi.org/10.1038/nrd4609>
3. Кротова НА, Лакстыгал АМ, Таранов АС, Ильин НП, Бытов МВ, Волгин АД и др. Зебраданио (zebrafish) как новая перспективная модель в трансляционной нейробиологии. *Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова.* 2019;105(11):1417–35. Krotova NA, Lakstygal AM, Taranov AS, Ilyin NP, Bytov MV,

- Volgin AD, et al. Zebrafish as a new perspective model in translational neurobiology. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2019;105(11):1417–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0869813919110062>
4. Галстян ДС, Колесникова Т.О., Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО и др. Моделирование и оценка судорожной активности у зебраданио (*Danio rerio*). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;20(2):193–9. Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaydullina MA, Maslov GO, et al. Modeling and assaying seizure activity in zebrafish (*Danio rerio*). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):193–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202193-199>
 5. Державина КА, Ильин НП, Серединская МВ, Неруш МО, Захарченко КВ, Сорокин ДВ и др. Зебраданио (zebrafish) как модель редких (орфанных) заболеваний нервной системы. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(2):17–32. Derzhavina KA, Ilyin NP, Seredinskaya MV, Nerush MO, Zakharchenko KV, Sorokin DV, et al. Zebrafish as a model organism for rare diseases of nervous system. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2):17–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-17-32>
 6. Калуев АВ. Принципы моделирования заболеваний мозга и их терапии на зебраданио (zebrafish). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;20(2):119–22. Kalueff AV. Principles of modeling brain diseases and their therapy based on zebrafish studies. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):119–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>
 7. Lowery LA, De Rienzo G, Gutzman JH, Sive H. Characterization and classification of zebrafish brain morphology mutants. *Anat Rec*. 2009;292(1):94–106. <https://doi.org/10.1002/ar.20768>
 8. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*. 2013;496(7446):498–503. <https://doi.org/10.1038/nature12111>
 9. Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(2):63–75. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.12.002>
 10. Burgess HA, Burton EA. A critical review of zebrafish neurological disease models–1. The premise: neuroanatomical, cellular, and genetic homology, and experimental tractability. *Oxford Open Neuroscience*. 2023;2:kvac018. <https://doi.org/10.1093/oons/kvac018>
 11. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*. 2013;496(7446):498–503. <https://doi.org/10.1038/nature12111>
 12. Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF. Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev Dyn*. 1995;203(3):253–310. <https://doi.org/10.1002/aja.1002030302>
 13. Suvorova M, Zharkova I, Sutuyeva L, Ondasynova A. ZFET (Zebrafish embryotoxicity test) as a model test for determination of heavy metals embryotoxicity. *Experimental Biology*. 2016;66(1):68–76.
 14. Rana J, Ansari E, Patel D, Prabhu P. Effect of 3, 4-dichloroaniline on growth of juvenile zebrafish (*Danio rerio*). *Int J Fish Aquat Stud*. 2020;2(3):456–60.
 15. Kazeto Y, Ijiri S, Place AR, Zohar Y, Trant JM. The 5'-flanking regions of CYP19A1 and CYP19A2 in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288(3):503–8. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5796>
 16. Tang H, Chen Y, Liu Y, Yin Y, Li G, Guo Y, et al. New insights into the role of estrogens in male fertility based on findings in aromatase-deficient zebrafish. *Endocrinology*. 2017;158(9):3042–54. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00156>
 17. Diotel N, Charlier TD, Lefebvre d'Hellencourt C, Couret D, Trudeau VL, Nicolau JC, et al. Steroid transport, local synthesis, and signaling within the brain: roles in neurogenesis, neuroprotection, and sexual behaviors. *Front Neurosci*. 2018;12:84. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00084>
 18. Berbel P, Bernal J. Hypothyroxinemia: a subclinical condition affecting neurodevelopment. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010;5(4):563–75. <https://doi.org/10.1586/eem.10.37>
 19. Raldúa D, Babin PJ. Simple, rapid zebrafish larva bioassay for assessing the potential of chemical pollutants and drugs to disrupt thyroid gland function. *Environ Science Technol*. 2009;43(17):6844–50. <https://doi.org/10.1021/es9012454>
 20. Kidd KA, Paterson MJ, Rennie MD, Podemski CL, Findlay DL, Blanchfield PJ, et al. Direct and indirect responses of a freshwater food web to a potent synthetic oestrogen. *Philos Trans R Soc B: Biol Sci*. 2014;369(1656):20130578. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0578>
 21. Brion F, Tyler C, Palazzi X, Laillet B, Porcher J-M, Garric J, et al. Impacts of 17 β -estradiol, including environmentally relevant concentrations, on reproduction after exposure during embryo-larval-, juvenile- and adult-life stages in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol*. 2004;68(3):193–217. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2004.01.022>
 22. Nash JP, Kime DE, Van der Ven LT, Wester PW, Brion F, Maack G, et al. Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environ Health Perspect*. 2004;112(17):1725–33. <https://doi.org/10.1289/ehp.7209>
 23. Tong SK, Mouriec K, Kuo MW, Pellegrini E, Gueguen MM, Brion F, et al. A cyp19a1b-gfp (aromatase B) transgenic zebrafish line that expresses GFP in radial glial cells. *Genesis*. 2009;47(2):67–73. <https://doi.org/10.1002/dvg.20459>
 24. Brion F, De Gussem V, Buchinger S, Hollert H, Carere M, Porcher J-M, et al. Monitoring estrogenic activities of waste and surface waters using a novel in vivo zebrafish embryonic (EASZY) assay: Comparison with in vitro cell-based assays and determination of effect-based trigger values. *Environ Int*. 2019;130:104896. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.06.006>
 25. Di Paolo C, Groh KJ, Zennegg M, Vermeirssen EL, Murk AJ, Eggen RI, et al. Early life exposure to PCB126 results in delayed mortality and growth impairment in the zebrafish larvae. *Aquat Toxicol*. 2015;169:168–78. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.10.014>
 26. Wang J, Cao H. Zebrafish and medaka: important animal models for human neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10766. <https://doi.org/10.3390/ijms221910766>
 27. Stewart AM, Desmond D, Kyzar E, Gaikwad S, Roth A, Riehl R, et al. Perspectives of zebrafish models of epilepsy: what, how and where next? *Brain Res Bull*. 2012;87(2–3):135–43. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.11.020>
 28. de Abreu MS, Maximino C, Banha F, Anastácio PM, Demin KA, Kalueff AV, et al. Emotional behavior in aquatic organisms? Lessons from crayfish and zebrafish. *J Neurosci Res*. 2020;98(5):764–79. <https://doi.org/10.1002/jnr.24550>
 29. Bao W, Volgin AD, Alpyshov ET, Friend AJ, Strekalova TV, de Abreu MS, et al. Opioid neurobiology, neurogenetics and neuropharmacology in zebrafish. *Neuroscience*. 2019;404:218–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.01.045>

30. Sundvik M, Chen YC, Panula P. Presenilin1 regulates histamine neuron development and behavior in zebrafish, *Danio rerio*. *J Neurosci*. 2013;33(4):1589–97. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1802-12.2013>
31. Pu YZ, Liang L, Fu AL, Liu Y, Sun L, Li Q, et al. Generation of Alzheimer's disease transgenic zebrafish expressing human APP mutation under control of zebrafish appb promoter. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(6):668–79. <https://doi.org/10.2174/1567205013666161201202000>
32. Paquet D, Bhat R, Sydow A, Mandelkow EM, Berg S, Hellberg S, et al. A zebrafish model of tauopathy allows in vivo imaging of neuronal cell death and drug evaluation. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1382–95. <https://doi.org/10.1172/jci37537>
33. Lopez A, Lee SE, Wojta K, Ramos EM, Klein E, Chen J, et al. A152T tau allele causes neurodegeneration that can be ameliorated in a zebrafish model by autophagy induction. *Brain*. 2017;140(4):1128–46. <https://doi.org/10.1093/brain/awx005>
34. Bai Q, Garver JA, Hukriede NA, Burton EA. Generation of a transgenic zebrafish model of Tauopathy using a novel promoter element derived from the zebrafish *eno2* gene. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(19):6501–16.
35. Nada SE, Williams FE, Shah ZA. Development of a novel and robust pharmacological model of okadaic acid-induced Alzheimer's disease in zebrafish. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(1):86–94. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150821105602>
36. Saint-Amant L, Drapeau P. Time course of the development of motor behaviors in the zebrafish embryo. *J Neurobiol*. 1998;37(4):622–32. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(199812\)37:4%3C622::aid-neu10%3E3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(199812)37:4%3C622::aid-neu10%3E3.0.co;2-s)
37. Basnet RM, Zizioli D, Taweedit S, Finazzi D, Memo M. Zebrafish larvae as a behavioral model in neuropharmacology. *Biomedicines*. 2019;7(1):23. <https://doi.org/10.3390%2Fbiomedicines7010023>
38. Suryanto ME, Audira G, Uapipatanakul B, Hussain A, Saputra F, Siregar P, et al. Antidepressant screening demonstrated non-monotonic responses to amitriptyline, amoxapine and sertraline in locomotor activity assay in larval zebrafish. *Cells*. 2021;10(4):738. <https://doi.org/10.3390/cells10040738>
39. Colwill RM, Creton R. Locomotor behaviors in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Behav Processes*. 2011;86(2):222–9. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2010.12.003>
40. Afrikanova T, Serruys ASK, Buenafe OEM, Clinckers R, Smolders I, de Witte PAM, et al. Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. *PLoS One*. 2013;8(1):e54166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054166>
41. Blaser RE, Rosemberg DB. Measures of anxiety in zebrafish (*Danio rerio*): dissociation of black/white preference and novel tank test. *PLoS One*. 2012;7(5):e36931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036931>
42. Chen AB, Deb D, Bahl A, Engert F. Algorithms underlying flexible phototaxis in larval zebrafish. *J Exp Biol*. 2021;224(10):jeb238386. <https://doi.org/10.1242/jeb.238386>
43. Zimmermann FF, Gaspary KV, Leite CE, De Paula Cognato G, Bonan CD. Embryological exposure to valproic acid induces social interaction deficits in zebrafish (*Danio rerio*): A developmental behavior analysis. *Neurotoxicol Teratol*. 2015;52(Pt A):36–41. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.10.002>
44. Dwivedi S, Medishetti R, Rani R, Sevillamedu A, Kulkarni P, Yogeewari P. Larval zebrafish model for studying the effects of valproic acid on neurodevelopment: An approach towards modeling autism. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2019;95:56–65. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2018.11.006>
45. Scott CA, Marsden AN, Slusarski DC. Automated, high-throughput, in vivo analysis of visual function using the zebrafish. *Dev Dyn*. 2016;245(5):605–13. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24398>
46. Thorn RJ, Dombroski A, Eller K, Dominguez-Gonzalez TM, Cliff DE, Baek P, et al. Analysis of vertebrate vision in a 384-well imaging system. *Sci Rep*. 2019;9(1):13989. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50372-0>
47. Маслов ГО, Колесникова ТО, Забегалов КН, Калувев АВ. Подходы к экспериментальному моделированию делирия на зебраданию (*Danio rerio*). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;20(2):177–83. Maslov GO, Kolesnikova TO, Zabegalov KN, Kalueff AV. Experimental approaches to modeling delirium in zebrafish (*Danio rerio*). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):177–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202177-183>
48. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО и др. Использование зебраданию (*Danio rerio*) для оценки краткосрочной памяти – габитуация и определение домашней базы. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;20(2):169–75. Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, et al. Using zebrafish (*Danio rerio*) to assess short-term memory: the habituation and the homebase tests. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):166–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202169-175>
49. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО и др. Поведение отчаяния у рыб на примере модельного организма зебраданию (*Danio rerio*). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;20(2):157–62. Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, et al. Despair-like behavior in fish based on the zebrafish (*Danio rerio*). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):157–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202157-162>
50. Stewart AM, Kalueff AV. The developing utility of zebrafish models for cognitive enhancers research. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(3):263–71. <https://doi.org/10.2174%2F157015912803217323>
51. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО и др. Оценка общей двигательной активности и тревожности зебраданию (*Danio rerio*) с использованием тестов незнакомого аквариума, открытого поля, черно-белого аквариума и построения косяка. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;20(2):123–33. Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, et al. Assessment of general locomotor activity and anxiety in zebrafish (*Danio rerio*) in the light-dark box (tank), the shoaling test, in the novel tank and the open field tests. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):123–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202123-133>
52. Levin ED, Bencan Z, Cerutti DT. Anxiolytic effects of nicotine in zebrafish. *Physiol Behav*. 2007;90(1):54–8. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.026>
53. Serra EL, Medalha CC, Mattioli R. Natural preference of zebrafish (*Danio rerio*) for a dark environment. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(12):1551–3. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999001200016>
54. Blaser RE, Chadwick L, McGinnis GC. Behavioral measures of anxiety in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Res*. 2010;208(1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.009>
55. Ward AJ, Duff AJ, Horsfall JS, Currie S. Scents and scents-ability: pollution disrupts chemical social recognition and

- shoaling in fish. *Proc Biol Sci.* 2008;275(1630):101–5. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1283>
56. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО и др. Моделирование социального поведения с использованием зебраданио (*Danio rerio*) в тестах социального взаимодействия, предпочтения, поведения в косяке и тесте на агрессию. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2022;20(2):135–47. Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, et al. Studying social behavior in zebrafish (*Danio rerio*) in the tests of social interaction, social preference, behavior in the shoaling and aggression tasks. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2022;20(2):135–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202135-147>
 57. Volgin AD, Bashirzade A, Amstislavskaya TG, Yakovlev OA, Demin KA, Ho YJ, et al. DARK classics in chemical neuroscience: arecoline. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(5):2176–85. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00711>
 58. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО и др. Когнитивные тесты зебраданио (*Danio rerio*): Т- и Y-образные лабиринты. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2022;20(2):163–8. Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, et al. Cognitive tests in zebrafish (*Danio rerio*): T- and Y-mazes. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2022;20(2):163–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF202163-168>
 59. Grossman L, Stewart A, Gaikwad S, Utterback E, Wu N, Dileo J, et al. Effects of piracetam on behavior and memory in adult zebrafish. *Brain Res Bull.* 2011;85(1–2):58–63. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.02.008>
 60. Rajesh V, Mridhulmohan M, Jayaseelan S, Sivakumar P, Ganesan V. Mefenamic acid attenuates chronic alcohol induced cognitive impairment in zebrafish: possible role of cholinergic pathway. *Neurochem Res.* 2018;43(7):1392–404. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2554-3>
 61. de Castro MR, Lima JV, Salomão de Freitas DP, de Souza Valente R, Dummer NS, de Aguiar RB, et al. Behavioral and neurotoxic effects of arsenic exposure in zebrafish (*Danio rerio*, Teleostei: Cyprinidae). *Comp Biochem Physiol C: Toxicol Pharmacol.* 2009;150(3):337–42. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2009.05.017>
 62. Morash MG, Kirzinger MW, Achenbach JC, Venkatachalam AB, Cooper JP, Ratzlaff DE, et al. The contribution of larval zebrafish transcriptomics to chemical risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2023;138:105336. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105336>
 63. Колесникова ТО, Ильин НП, Котова ММ, Калуев АВ. Зебраданио как перспективная модель в трансляционной нейробиологии и биомедицине. *Успехи физиологических наук.* 2023;54(3):1–18. Kolesnikova TO, Ilyin NP, Kotova MM, Kalueff AV. Zebrafish as a promising model in translational neurobiology and biomedicine. *Progress in Physiological Sciences.* 2023;54(3):1–18 (In Russ.).
 64. Cachat J, Stewart A, Utterback E, Hart P, Gaikwad S, Wong K, et al. Three-dimensional neurophenotyping of adult zebrafish behavior. *PLoS One.* 2011;6(3):e17597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017597>
 65. Branson K. Distinguishing seemingly indistinguishable animals with computer vision. *Nat Methods.* 2014;11(7):721–2. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3004>
 66. Мирошникова ЕП, Косян ДБ, Аринжанов АЕ, Сизова ЕА, Калашников ВВ. О токсичности и прооксидантном эффекте наночастиц CeO₂ и SiO₂ (на модели *Danio rerio*). *Сельскохозяйственная биология.* 2016;51(6):921–8. Miroshnikova EP, Kosyan DB, Arinzhano AE, Sizova EA, Kalashnikov VV. Assessment of general toxicity and prooxidant effects of CeO₂ and SiO₂ nanoparticles on *Danio rerio*. *Agricultural Biology.* 2016;51(6):921–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.6.921rus>
 67. Jones LJ, Norton WH. Using zebrafish to uncover the genetic and neural basis of aggression, a frequent comorbid symptom of psychiatric disorders. *Behav Brain Res.* 2015;276:171–80. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.055>
 68. Purushothaman S, Saxena S, Meghah V, Meena Lakshmi MG, Singh SK, Brahmendra Swamy CV, et al. Proteomic and gene expression analysis of zebrafish brain undergoing continuous light/dark stress. *J Sleep Res.* 2015;24(4):458–65. <https://doi.org/10.1111/jsr.12287>
 69. Pérez-Escudero A, Vicente-Page J, Hinz RC, Arganda S, De Polavieja GG. idTracker: tracking individuals in a group by automatic identification of unmarked animals. *Nat Methods.* 2014;11(7):743–8. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2994>
 70. Conklin EE, Lee KL, Schlabach SA, Woods IG. VideoHacking: automated tracking and quantification of locomotor behavior with open source software and off-the-shelf video equipment. *J Undergrad Neurosci Educ.* 2015;13(3):A120–5. PMID: 26240518
 71. Stewart AM, Braubach O, Spitsbergen J, Gerlai R, Kalueff AV. Zebrafish models for translational neuroscience research: from tank to bedside. *Trends Neurosci.* 2014;37(5):264–78. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.011>
 72. Saverino C, Gerlai R. The social zebrafish: behavioral responses to conspecific, heterospecific, and computer animated fish. *Behav Brain Res.* 2008;191(1):77–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.013>
 73. Love DR, Pichler FB, Dodd A, Copp BR, Greenwood DR. Technology for high-throughput screens: the present and future using zebrafish. *Curr Opin Biotechnol.* 2004;15(6):564–71. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2004.09.004>
 74. Stewart AM, Gerlai R, Kalueff AV. Developing high-throughput zebrafish screens for in-vivo CNS drug discovery. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00014>
 75. Stewart AM, Grieco F, Tegelenbosch RA, Kyzar EJ, Nguyen M, Kaluyeva A, et al. A novel 3D method of locomotor analysis in adult zebrafish: Implications for automated detection of CNS drug-evoked phenotypes. *J Neurosci Methods.* 2015;255:66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.023>
 76. Bali J, Garg R, Bali RT. Artificial intelligence (AI) in healthcare and biomedical research: Why a strong computational/AI bioethics framework is required? *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(1):3–6. https://doi.org/10.4103/ijjo.IJO_1292_18
 77. Bozhko DV, Myrov VO, Kolchanova SM, Polovian AI, Galumov GK, Demin KA, et al. Artificial intelligence-driven phenotyping of zebrafish psychoactive drug responses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022;112:110405. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110405>
 78. Biechele-Speziale D, Camarillo M, Martin NR, Biechele-Speziale J, Lein PJ, Plavicki JS. Assessing CaMPARI as new approach methodology for evaluating neurotoxicity. *Neurotoxicology.* 2023;S0161-813X(23)00079-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.05.013>
 79. Glasauer SM, Neuhauss SC. Whole-genome duplication in teleost fishes and its evolutionary consequences. *Mol Genet Genomics.* 2014;289(6):1045–60. <https://doi.org/10.1007/s00438-014-0889-2>
 80. Sato Y, Hashiguchi Y, Nishida M. Temporal pattern of loss/persistence of duplicate genes involved in signal transduction and metabolic pathways after teleost-specific genome duplication. *BMC Evol Biol.* 2009;9:127. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-127>
 81. Hoffman EJ, Turner KJ, Fernandez JM, Cifuentes D, Ghosh M, Ijaz S, et al. Estrogens suppress a behavioral phenotype in zebrafish mutants of the autism risk gene, CNTNAP2. *Neu-*

- ron. 2016;89(4):725–33.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.039>
82. Schmid B, Hruscha A, Hogl S, Banzhaf-Strathmann J, Streckler K, van der Zee J, et al. Loss of ALS-associated TDP-43 in zebrafish causes muscle degeneration, vascular dysfunction, and reduced motor neuron axon outgrowth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(13):4986–91.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1218311110>
 83. de Abreu MS, Giacomini A, Genario R, Fontana BD, Parker MO, Marcon L, et al. Zebrafish models of impulsivity and impulse control disorders. *Eur J Neurosci*. 2020;52(10):4233–48.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14893>
 84. Kulkarni P, Chaudhari GH, Sriprasad V, Banote RK, Kirla KT, Sultana R, et al. Oral dosing in adult zebrafish: proof-of-concept using pharmacokinetics and pharmacological evaluation of carbamazepine. *Pharmacol Rep*. 2014;66(1):179–83.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.06.012>
 85. Nery LR, Eltz NS, Hackman C, Fonseca R, Altenhofen S, Guerra HN, et al. Brain intraventricular injection of amyloid- β in zebrafish embryo impairs cognition and increases tau phosphorylation, effects reversed by lithium. *PLoS One*. 2014;9(9):e105862.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105862>
 86. Parker MO, Millington ME, Combe FJ, Brennan CH. Development and implementation of a three-choice serial reaction time task for zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Res*. 2012;227(1):73–80.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.037>
 87. Fernandes Y, Tran S, Abraham E, Gerlai R. Embryonic alcohol exposure impairs associative learning performance in adult zebrafish. *Behav Brain Res*. 2014;265:181–7.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.035>
 88. Kalueff AV, Echevarria DJ, Homechaudhuri S, Stewart AM, Collier AD, Kaluyeva AA, et al. Zebrafish neurobehavioral phenomics for aquatic neuropharmacology and toxicology research. *Aquat Toxicol*. 2016;170:297–309.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.08.007>
 89. Panula P, Chen Y-C, Priyadarshini M, Kudo H, Semenova S, Sundvik M, et al. The comparative neuroanatomy and neurochemistry of zebrafish CNS systems of relevance to human neuropsychiatric diseases. *Neurobiol Dis*. 2010;40(1):46–57.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.05.010>
 90. Wang Y, Li S, Liu W, Wang F, Hu L-F, Zhong ZM, et al. Vesicular monoamine transporter 2 (Vmat2) knockdown elicits anxiety-like behavior in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470(4):792–7.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.079>
 91. Cunliffe VT. Building a zebrafish toolkit for investigating the pathobiology of epilepsy and identifying new treatments for epileptic seizures. *J Neurosci Methods*. 2016;260:91–5.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.015>
 92. Grone BP, Baraban SC. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. *Nat Neurosci*. 2015;18(3):339–43.
<https://doi.org/10.1038/nn.3934>
 93. Baraban SC, Dinday MT, Hortopan GA. Drug screening in Scn1a zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment. *Nat Commun*. 2013;4:2410.
<https://doi.org/10.1038/ncomms3410>
 94. Tannenbaum J, Bennett BT. Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2015;54(2):120–32.
 PMID: 25836957
 95. Cassar S, Adatto I, Freeman JL, Gamse JT, Iturria I, Lawrence C, et al. Use of zebrafish in drug discovery toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2020;33(1):95–118.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00335>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Калуев* – концептуализация и методология исследования, общее руководство проектом, написание и редактирование текста рукописи; *М.М. Котова*, *А.Н. Икрин* – методология исследования, написание и редактирование текста рукописи; *Т.О. Колесникова* – концептуализация и методология исследования, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Allan V. Kalueff* conceptualised the study and developed the research methodology, managed the project, drafted and edited the manuscript. *Maria M. Kotova* and *Aleksey N. Ikrin* developed the research methodology, drafted and edited the manuscript. *Tatiana O. Kolesnikova* conceptualised the study and developed the research methodology, drafted and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Калуев Алан Валерьевич, д-р биол. наук, профессор РАН
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>
avkalueff@gmail.com
Котова Мария Михайловна
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9287-1115>
kotova.maria522@yandex.ru
Икрин Алексей Николаевич
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-0974>
ikrin00@gmail.com
Колесникова Татьяна Олеговна
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>
philimontani@yandex.ru

Поступила 31.05.2023
 После доработки 12.07.2023
 Принята к публикации 30.08.2023

Allan V. Kalueff, Dr. Sci. (Biol.),
 Professor of the Russian Academy of Sciences
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>
avkalueff@gmail.com
Maria M. Kotova
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9287-1115>
kotova.maria522@yandex.ru
Aleksey N. Ikrin
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-0974>
ikrin00@gmail.com
Tatiana O. Kolesnikova
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>
philimontani@yandex.ru

Received 31 May 2023
 Revised 12 July 2023
 Accepted 30 August 2023

УДК 615.099.07:611.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-322-335>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Современные подходы к оценке эндокринной токсичности лекарственных средств в доклинических исследованиях

Д.А. Бабков[✉]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400087, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Бабков Денис Александрович dababkov@volgmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Эндокринные разрушители (endocrine disruptors) оказывают негативное влияние на функционирование эндокринных органов, приводя к развитию нежелательных реакций. Эндокринная токсичность требует особого внимания при проведении доклинических исследований потенциальных лекарственных средств.

Цель. Анализ международных рекомендаций и подходов к оценке рисков эндокринной токсичности лекарственных препаратов.

Обсуждение. Проведен анализ документов, которые являются методической основой для выявления и отнесения соединений к классу эндокринных разрушителей — Руководства Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) по оценке токсичности химических веществ для эндокринной системы (2018 г.), Руководства для отрасли по доклинической оценке токсичности лекарственных средств для эндокринной системы (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США, 2015 г.) и Руководящего документа Европейского союза, разработанного в соответствии с Регламентом о биоцидных продуктах (ЕС) № 528/2012 и Регламентом о средствах защиты растений (ЕС) № 1107/2009. Предложен алгоритм оценки эндокринной токсичности, который включает сбор всей доступной информации о тестируемом соединении: данные литературы, ранее полученные экспериментальные данные, в том числе об острой и субхронической токсичности, а также прогнозные оценки, полученные с помощью *in silico* методов. Основное внимание следует уделить результатам проведения стандартных доклинических исследований хронической токсичности, которые в большинстве случаев позволяют выявить побочные эффекты, связанные с эндокринной системой. Ключевыми критическими точками проявления эндокринотоксичности являются изменение массы и гистопатология основных эндокринных органов (надпочечники, семенники, эпидидимисы, яичники, щитовидная железа), влияние на эструс, репродуктивная токсичность и трансплацентарное действие. Тщательная оценка полученных данных позволит сделать вывод о наличии или отсутствии неблагоприятной эндокринной активности и о необходимости проведения дополнительных исследований.

Выводы. Валидированные *in vivo* и *in vitro* тесты, описанные в Руководстве ОЭСР, позволяют в зависимости от выявленных токсических эффектов охарактеризовать важнейшие механизмы эндокринной токсичности: эстрогенный, андрогенный, тиреоидный и влияние на стероидогенез. Использование такого подхода позволит исследователям выявить потенциальные эффекты эндокринной токсичности на ранних стадиях разработки лекарственных средств и оптимизировать необходимый объем исследований.

Ключевые слова: доклинические исследования; эндокринная токсичность; эндокринный разрушитель; эндокринный дизраптор; руководство Организации экономического сотрудничества и развития; эстрогенная токсичность; андрогенная токсичность; тиреоидная токсичность; стероидогенез

© Д.А. Бабков, 2023

Для цитирования: Бабков Д.А. Современные подходы к оценке эндокринной токсичности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):322–335. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-322-335>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Current Approaches to the Preclinical Assessment of Endocrine Toxicity

Denis A. Babkov[✉]

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400087, Russian Federation

✉ Corresponding author: Denis A. Babkov dababkov@volgmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Endocrine disruptors affect the functioning of endocrine organs, which leads to adverse drug reactions. Endocrine toxicity requires special attention in preclinical studies of candidate medicinal products.

Aim. The study aimed to review international guidelines and approaches to assessing the risk of endocrine toxicity associated with medicinal products.

Discussion. This review covers documents that provide a methodological framework for identifying and classifying a chemical compound as an endocrine disruptor. These documents include the following: Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption (Organisation for Economic Cooperation and Development, 2018), Nonclinical Evaluation of Endocrine-Related Drug Toxicity (Food and Drug Administration, 2015), and Guidance for the Identification of Endocrine Disruptors in the Context of Regulations (EU) No. 528/2012 and (EC) No. 1107/2009. The proposed algorithm for endocrine toxicity assessment involves collecting all available data on the test compound, such as the literature and previously obtained experimental data, including acute and subchronic toxicity data, and *in silico* predictions. Particular attention should be paid to the standard battery of preclinical chronic toxicity studies, which can identify most side effects associated with the endocrine system. The main endpoints for endocrine toxicity include changes in the mass and histopathology of the major endocrine organs (adrenal glands, testes, epididymides, ovaries, and the thyroid gland), oestrous cycle effects, reproductive toxicity, and transplacental action. A thorough assessment of the data obtained provides for the determination of unfavourable endocrine activity that requires further studies.

Conclusions. The OECD guidelines offer a set of validated *in vivo* and *in vitro* tests that characterise the most important mechanisms of endocrine toxicity (oestrogen, androgen, thyroid, and steroidogenic endocrine pathways) by identified toxic effects. This approach allows researchers to identify potential endocrine disorders early in the drug development process and to optimise the scope of the required studies accordingly.

Key words: preclinical studies; endocrine toxicity; endocrine disruptors; OECD Guidance Document 150; oestrogenic toxicity; androgenic toxicity; thyroid toxicity; steroidogenesis

For citation: Babkov D.A. Current approaches to the preclinical assessment of endocrine toxicity. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):322–335. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-322-335>

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Под эндокринной токсичностью понимают неблагоприятное воздействие соединений на эндокринную систему. Такие соединения, известные в англоязычной литературе как «разрушители эндокринной системы» или «эндокринные

разрушители» (endocrine disruptors), могут нарушать нормальное функционирование эндокринных органов, приводя к развитию различных нежелательных реакций [1]. Эффекты могут включать изменения в уровне циркулирующих гормонов, нарушение их выработки

или высвобождения, изменение воздействия гормонов на органы-мишени. Некоторые распространенные примеры проявления эндокринной токсичности включают нарушения репродуктивной функции, дисфункцию щитовидной железы, нарушение обмена веществ и нарушение развития организма [2], а также повышенный риск развития сахарного диабета, опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Согласно определению Международной программы по химической безопасности (МПХБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (также известна как «ВОЗ-МПХБ»), эндокринный разрушитель (ЭР) — это «экзогенное вещество или смесь веществ, которые изменяют функцию(и) эндокринной системы и, следовательно, вызывают неблагоприятные последствия для здоровья в интактном организме, или у его потомства, или у (суб)популяций»¹. Несколько исследовательских групп предложили свои методы определения ЭР, которые были рассмотрены ранее в обзорах [4, 5]. Вещества, классифицированные как ЭР, должны удовлетворять трем критериям:

- 1) обладать эндокринной активностью;
- 2) оказывать неблагоприятное воздействие на неповрежденный организм или его потомство и будущие поколения;
- 3) должна быть выявлена биологически достоверная связь между эндокринной активностью и неблагоприятным воздействием.

В Европейском союзе и в рекомендациях ВОЗ эти критерии сформулированы иначе [6].

1. ЭР оказывает неблагоприятный эффект на интактный организм или его потомство. Неблагоприятный эффект определяется как изменение морфологии, физиологии, роста, развития, репродуктивной функции или продолжительности жизни организма или (суб)популяции, которое приводит к ухудшению функциональных возможностей, ухудшению способности компенсировать дополнительный стресс или увеличению восприимчивости к другим воздействиям.

2. ЭР обладает эндокринно-опосредованным механизмом действия, то есть изменяет функцию или функции эндокринной системы.

3. Неблагоприятный эффект ЭР является следствием эндокринно-опосредованного механизма действия.

Таким образом, вещества идентифицируются как ЭР по эндокринно-опосредованному механизму действия [7, 8]. Международные

подходы к классификации ЭР обобщены в работе Х.Х. Хамидулиной и соавт. [5]. Доступны списки потенциальных эндокринных разрушителей, например национальный список веществ, обладающих эндокринной токсичностью (Российская Федерация) [9], или перечень, составленный Национальным агентством Франции по безопасности пищевых продуктов, окружающей среды, гигиене труда и технике безопасности (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES)².

Эндокринные разрушители могут оказывать выраженное долговременное воздействие на состояние организма людей и животных. Поэтому оценка эндокринной токсичности — важный аспект при проведении доклинического токсикологического исследования, особенно для препаратов, воздействующих на гормональные пути или предназначенных для лечения эндокринных заболеваний.

В большинстве стандартных токсикологических тестов используют высокие дозы веществ, в то время как ЭР может оказывать неблагоприятное действие на эндокринную систему в низких дозах, особенно в наиболее чувствительные периоды жизни (пренатальный период, при беременности и лактации) [10]. Кроме того, необходимо строгое обоснование зависимости неблагоприятного воздействия соединения от эндокринного механизма действия [11]. В европейских рекомендациях [12] связь побочного действия изучаемого вещества с механизмами эндокринной токсичности или иными механизмами определяется термином «специфичность». При выявлении сочетанного воздействия возникает вопрос — как классифицировать вещество, в отношении которого наблюдается системная токсичность совместно с влиянием на эндокринную систему? Данные литературы и исследовательские данные о токсичности не всегда позволяют с уверенностью описать хронологию эндокринно-опосредованных событий по сравнению с другими событиями, не связанными с эндокринной токсичностью. Таким образом, выявление и классификация веществ, которые могут являться эндокринными разрушителями, сопряжено с определенными трудностями.

Цель работы — анализ международных рекомендаций и подходов к оценке рисков эндокринной токсичности лекарственных препаратов.

¹ Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2. WHO; 2002.

² Élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. Contribution à la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019–2022. Avis de l'ANSES Collective Expert Appraisal Report. ANSES; 2021.

Обзор международных руководящих принципов и правил

Руководящие принципы и рекомендации по доклинической оценке эндокринной токсичности различных соединений, в том числе лекарственных средств, разработаны на международном и региональном уровнях: международной Организацией экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD), регуляторными органами Европейского союза (ЕС) и США. Эти документы обеспечивают методологическую основу для исследования, идентификации и классификации соединений как эндокринных разрушителей.

Руководящие принципы OECD

Руководящие принципы OECD № 150, разработанные в 2018 г.³ (далее – Руководство OECD № 150), представляют собой рекомендации по оценке токсичности для эндокринной системы химических веществ, включая потенциальные лекарственные средства. Рекомендации обеспечивают стандартизированный подход к идентификации и классификации химических веществ, разрушающих эндокринную систему, с использованием многоуровневой оценки эндокринотоксичности на основании результатов *in vitro* и *in vivo* тестов. Это не описание стратегии тестирования веществ, но обзор доступных тестов и принципов оценки значимости информации, полученной при тестировании.

Нормативные акты Европейского союза

Для обеспечения защиты здоровья человека и окружающей среды от потенциально вредных веществ, нарушающих работу эндокринной системы, в ЕС в 2018 г. был разработан руководящий документ [6] в соответствии с Регламентом о биоцидных продуктах (ЕС) № 528/2012⁴ и Регламентом о средствах защиты растений (ЕС) № 1107/2009⁵ (далее – Руководство ЕС). Оба документа указывают на необходимость выявления веществ, разрушающих эндокринную систему, которые могут присутствовать в указанных продуктах, с использованием стандартизированных и валидированных методов испытаний в соответствии с руководящими принципами, закрепленными в Руководстве OECD № 150.

В Руководстве ЕС [6] описаны основные принципы идентификации веществ, разрушающих эндокринную систему. При этом в руководстве отсутствуют указания о том, как дополнительно характеризовать потенциальную опасность вещества или риск для людей, а также алгоритм исследования эндокринной токсичности.

Перечень тестов и параметров, рекомендованных для оценки, а также руководство по интерпретации параметров, которые считаются важными при исследовании свойств ЭР в отношении нарушений в организме эстрогенного, андрогенного, тиреоидного путей и стероидогенеза (oestrogen, androgen, thyroid, steroidogenesis, EATS), представлены в Руководстве OECD № 150. Так называемая «Концептуальная основа OECD» (OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals, OECD CF) для тестирования и оценки химических веществ, разрушающих эндокринную систему, содержит перечень руководящих принципов и стандартизированных методов испытаний, которые можно использовать для оценки химических веществ на эндокринные нарушения (табл. 1). В этом документе указано, что OECD CF не предназначена для разработки стратегии исследования, в ней представлен только обзор доступных тестов с указанием того, какую информацию можно получить при их использовании.

Основные параметры, рекомендованные для выявления потенциальных ЭР, в Руководстве ЕС разделены на четыре группы.

1 группа: данные о механизме эндокринной активности химического соединения, полученные в исследованиях *in vitro* (например, путем связывания с рецептором и его активации или влияния на выработку гормонов). Оцениваемые параметры измеряют методами, которые в настоящее время отнесены к уровню 2 OECD CF (табл. 1). Сюда же относят методы высокопроизводительного скрининга эндокринной токсичности [13]. Для прогнозирования и определения приоритетности химических веществ для дальнейшего тестирования поощряется применение альтернативных методов тестирования, например моделей количественной зависимости структура–активность (Quantitative Structure–Activity Relationship, QSAR).

³ OECD. Revised Guidance Document 150 on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. OECD; 2018. <https://doi.org/10.1787/9789264304741-en>

⁴ Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products (Text with EEA relevance). <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>

⁵ Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>

2 группа: данные о механизме эндокринной активности химического соединения, полученные в исследованиях *in vivo*, которые предоставляют информацию о наличии эндокринной активности, обычно не считающейся неблагоприятной. Главным образом это параметры, измеряемые в тестах, отнесенных к уровню 3 OECD CF (табл. 1). Кроме того, к данным о механизме действия на эндокринную систему относят изменения уровней гормонов *in vivo*, даже если они получены в тестах уровней 4 и 5 OECD CF (табл. 1) [14]. Следует отметить, что некоторые параметры, определяемые *in vivo* на интактных животных в рамках тестов уровня 3 OECD CF (тест Хершбергера), также могут предоставить дополнительную информацию о неблагоприятном воздействии химического соединения на эндокринную систему при определенных условиях. Поэтому их следует рассматривать как «EATS-опосредованные» или «чувствительные к EATS, но не диагностические» параметры.

3 группа: EATS-опосредованные параметры, определенные в условиях *in vivo*, которые могут способствовать оценке неблагоприятного воздействия. Они также считаются индикаторами механизма действия EATS (в отсутствие других объяснений). В эту группу главным образом входят параметры, анализируемые в тестах уровней 4 и 5 OECD CF (табл. 1), которые обозначены в Руководстве OECD № 150 как «конечные точки эстрогенопосредованной активности», «конечные точки андрогенопосредованной активности», «конечные точки активности, связанной с щитовидной железой» и/или «конечные точки активности, связанной со стероидогенезом». В особых случаях информацию, опосредованную EATS, можно оценить по параметрам, определенным у интактного животного в тестах уровня 3 OECD CF (табл. 1).

4 группа: параметры, определяемые *in vivo*, чувствительные к EATS, но не диагностические. Могут способствовать оценке неблагоприятных последствий, однако сами по себе не считаются диагностическими для любого из методов EATS. Тем не менее в отсутствие дополнительных диагностических параметров эти эффекты могут указывать на механизм действия на эндокринную систему, перспективный для дальнейшего изучения. К этой группе относят параметры, полученные в тестах *in vivo* уровней 3, 4 и 5 OECD CF (табл. 1), которые отмечены в Руководстве OECD № 150 как конечные точки,

потенциально «чувствительные к модальностям EATS, но не диагностические».

Руководящие принципы США

В руководстве по доклинической оценке токсичности лекарственных средств для эндокринной системы (2015 г.)⁶ Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) подчеркивается важность оценки влияния разрабатываемых лекарственных средств на эндокринную систему, а также необходимость использования стандартизированных и валидированных методов тестирования *in vitro* и *in vivo* для надлежащей оценки этих эффектов.

Специалисты FDA пришли к выводу, что стандартная батарея доклинических испытаний препаратов-кандидатов, включая исследования острой, хронической и репродуктивной токсичности, позволяет выявить побочные эффекты, связанные с эндокринной системой, почти во всех случаях. На основе оценки совокупности полученных данных спонсоры исследования должны определить, адекватна ли оценка неблагоприятного действия на эндокринную систему, или следует провести дополнительные исследования для дальнейшей характеристики потенциальных эндокринных эффектов и механизмов их развития с использованием тестов, предлагаемых Руководящими принципами OECD. Если эндокринная токсичность подтверждена, то дальнейшие действия (например, принятие решения о целесообразности проведения дальнейших доклинических испытаний или о необходимости клинического мониторинга) будут определяться другими факторами, такими как показания к применению, количество пациентов и наличие у них сопутствующих заболеваний, в первую очередь эндокринных нарушений. Необходимо также соотносить ожидаемый риск и пользу применения препарата с учетом пути введения, продолжительности лечения и уровня воздействия на эндокринную систему.

При принятии решения о том, позволяют ли результаты стандартных доклинических исследований оценить неблагоприятные эндокринные эффекты препарата или требуется дополнительная оценка, спонсоры исследований должны учитывать следующие факторы:

- имеются ли данные о родственных соединениях, указывающие на то, что препарат или родственные соединения могут оказывать неблагоприятное воздействие на эндокринную систему;

⁶ Nonclinical evaluation of endocrine-related drug toxicity. Guidance for industry. FDA; 2015.

Таблица 1. Концептуальная основа Организации экономического сотрудничества и развития для тестирования и оценки химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (подготовлено авторами в соответствии с Руководящими принципами OECD № 150⁷ с изм.)

Table 1. OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals (adapted by the authors from OECD Revised Guidance Document 150⁷)

Уровень концептуальной основы	Данные или анализ/тест, указанные в Концептуальной основе OECD	Источник
Уровень 1. Данные, полученные вне тестирования	Физические и химические свойства, например молекулярная масса, высокая реакционная способность, летучесть, способность к биологическому разложению	Не применимо
	Все доступные данные по (эко)токсикологии, полученные в результате стандартизированных или нестандартизированных тестов	Не применимо
	Считывание, химические категории, QSAR-модели и другие прогнозы <i>in silico</i> , а также прогнозы моделей ADMET	Не применимо
Уровень 2. <i>In vitro</i> , данные о механизме токсичности	Сродство к эстрогенным (OECD TG 493) или андрогенным рецепторам (US EPA TG OPPTS 890.1150)	OECD Test No. 493: Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) <i>In Vitro</i> Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity. OECD; 2015. OPPTS 890.1150: Androgen Receptor Binding (Rat Prostate Cytosol) [EPA 640-C-09-003]
	Трансактивация рецепторов эстрогена (OECD TG 455, ISO 19040-3), скрининг дрожжевого эстрогена (ISO 19040-1 и 2, TG 457)	OECD Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation <i>In Vitro</i> Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists; ISO 19040-3:2018: Water quality – Determination of the estrogenic potential of water and waste water – Part 3: <i>In vitro</i> human cell-based reporter gene assay; ISO 19040-1:2018: Water quality – Determination of the estrogenic potential of water and waste water – Part 1: Yeast estrogen screen (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>); ISO 19040-2:2018: Water quality – Determination of the estrogenic potential of water and waste water – Part 2: Yeast estrogen screen (A-YES, <i>Arxula adenivorans</i>); OECD Test No. 457: BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists
	Трансактивация андрогенных рецепторов (OECD TG 458)	OECD Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals
	Стероидогенез <i>in vitro</i> (OECD TG 456)	OECD Test No. 456: H295R Steroidogenesis Assay
	Анализ активности ароматазы (US EPA TG OPPTS 890.1200)	Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines - OPPTS 890.1200: Aromatase (Human Recombinant) [EPA 740-C-09-004]
	Анализ нарушений функции щитовидной железы (например, ингибирование тиреопероксидазы, связывание транстиретина)	Не применимо
	Анализ трансактивации ретиноидных рецепторов	Не применимо
	Анализ других гормональных рецепторов при необходимости	Не применимо
	Высокопроизводительный скрининг	Не применимо
Уровень 3. <i>In vivo</i> , данные о механизме токсичности	Утеротрофический тест (OECD TG 440)	OECD Test No. 440: Uterotrophic Bioassay in Rodents
	Тест Хершбергера (OECD TG 441)	OECD Test No. 441: Hershberger Bioassay in Rats

⁷ OECD. Revised Guidance Document 150 on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. OECD; 2018. <https://doi.org/10.1787/9789264304741-en>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Уровень концептуальной основы	Данные или анализ/тест, указанные в Концептуальной основе OECD	Источник
Уровень 4. <i>In vivo</i> , данные о воздействии на эндокринно-значимые конечные точки	Многократное введение в 28-дневном исследовании (OECD TG 407)	OECD Test No. 407: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents
	Многократное введение в 90-дневном исследовании (OECD TG 408)	OECD Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents
	Анализ полового развития и функции щитовидной железы у крыс-самцов в перипубертатном периоде (PP male Assay) (US EPA TG OPPTS 890.1500)	OPPTS 890.1500: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Male Rats [EPA 740-C-09-012]
	Анализ полового развития и функции щитовидной железы у крыс-самок в перипубертатном периоде (PP female assay) (US EPA TG OPPTS 890.1450)	OPPTS 890.1450: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/ Peripubertal Female Rats
	Исследование токсичности для пренатального развития (OECD TG 414)	OECD Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study
	Комбинированные исследования хронической токсичности и канцерогенности (OECD TG 451-3)	OECD Test No. 451: Carcinogenicity Studies
	Скрининговый тест на токсичность для репродукции/развития (OECD TG 421)	OECD Test No. 421: Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
	Комбинированное исследование токсичности повторных доз со скрининговым тестом на токсичность для репродукции/развития (OECD TG 422)	OECD Test No. 422: Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
	Исследование нейротоксичности при развитии (OECD TG 426)	OECD Test No. 426: Developmental Neurotoxicity Study
	Кожная токсичность при многократном введении: исследование продолжительностью 21/28 дней (OECD TG 410)	OECD Test No. 410: Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-Day Study
	Субхроническая кожная токсичность: 90-дневное исследование (OECD TG 411)	OECD Test No. 411: Subchronic Dermal Toxicity: 90-Day Study
	28-дневное (подострое) исследование ингаляционной токсичности (OECD TG 412)	OECD Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study
	Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование (OECD TG 413)	OECD Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day Study
90-дневное исследование пероральной токсичности у негрызунов при многократном введении (OECD TG 409)	OECD Test No. 409: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents	
Уровень 5. <i>In vivo</i> , данные о воздействиях на эндокринно-значимые конечные точки на более длительных этапах жизненного цикла организма	Расширенное исследование репродуктивной токсичности в одном поколении (OECD TG 443)	OECD Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study
	Исследование репродуктивной токсичности в двух поколениях (последнее обновление OECD TG 416)	OECD Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity

Примечание. OECD – Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development); QSAR – модели, основанные на поиске количественных соотношений структура–свойство (Quantitative structure–activity relationship models).

- предлагается ли препарат для использования в популяции, не изученной в стандартных исследованиях токсичности, например дети и беременные женщины;
- является ли клиническое системное воздействие препарата близким или превышающим воздействие на уровне доз отсутствия наблюдаемых токсических эффектов (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) в исследованиях эндокринной токсичности на животных моделях.

Спонсоры исследований могут принять решение о необходимости проведения следующих дополнительных исследований.

Исследования механизма действия. Если результаты стандартных исследований доказывают наличие неблагоприятных эндокринных эффектов при применении препарата, может возникнуть необходимость изучения механизма такого действия. Например, если в стандартном исследовании отмечаются изменения в эндокринных тканях, может быть уместно изучить роль ингибирования или индукции изоферментов цитохрома P450 как возможного механизма изменения уровней гормонов у лабораторных животных. При этом механизмы действия на эндокринную систему у человека могут отличаться от таковых у животных. Если выявленная эндокринологическая релевантна для человека, следует рассмотреть возможность исследования механизма действия вещества на альтернативных животных моделях.

Доклинические исследования. Для изучения долгосрочных эндокринных эффектов вследствие острого или продолжительного воздействия препаратов, назначаемых в педиатрических популяциях, могут быть полезны исследования на детенышах животных.

Клинические исследования. Важное значение для уточнения значимости неблагоприятного действия препарата на эндокринную систему, выявленного в доклинических исследованиях, может иметь включение эндокринных конечных точек (например, уровней гормонов) в клинические исследования.

Алгоритм оценки эндокринной токсичности

Основываясь на рекомендациях, изложенных в рассмотренных выше международных и национальных руководствах, авторы предлагают

следующий алгоритм оценки эндокринной токсичности соединения (рис. 1).

Анализ полученных результатов доклинических исследований и вынесение заключения о наличии у соединения эндокринной токсичности требует всеобъемлющего анализа всех полученных сведений. При проведении оценки токсичности вещества для эндокринной системы должны быть учтены данные литературы и ранее полученные экспериментальные данные, такие как результаты изучения острой и субхронической токсичности, а также прогнозные оценки, полученные с использованием методов *in silico*. Особое внимание следует уделять результатам стандартного набора доклинических исследований хронической токсичности⁸, поскольку в большинстве случаев эти тесты позволяют выявить побочные эффекты, связанные с эндокринной системой. Ключевыми критическими точками для оценки эндокринной токсичности исследуемого вещества являются масса и гистопатология основных эндокринных органов: надпочечников, семенников, придатков яичка, яичников и щитовидной железы. Кроме того, следует оценить влияние на эструс, репродуктивную токсичность и трансплацентарное действие. Вывод о наличии или отсутствии неблагоприятной эндокринной активности и о необходимости дополнительных исследований делают на основании тщательной оценки всех полученных данных.

Стандартное исследование хронической токсичности. На наличие нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы лекарственного препарата могут указывать результаты анатомического и гистологического изучения гонад (семенники и яичники) и других половых органов (матка, предстательная железа, придаток яичка, семенные пузырьки с коагулирующими сперму железами, влагалище), надпочечники, гипофиз, щитовидная железа и молочные железы у самцов⁹.

После вывода из эксперимента проводят тщательное обследование животных, включая осмотр поверхности тела, половых органов и их содержимого, а также эндокринных желез. При наличии признаков воздействия на щитовидную железу рекомендуется измерение уровня в крови трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) (табл. 2) [15]. На изменчивость концентраций гормонов

⁸ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁹ Руководство Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека» (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 27.12.2013).

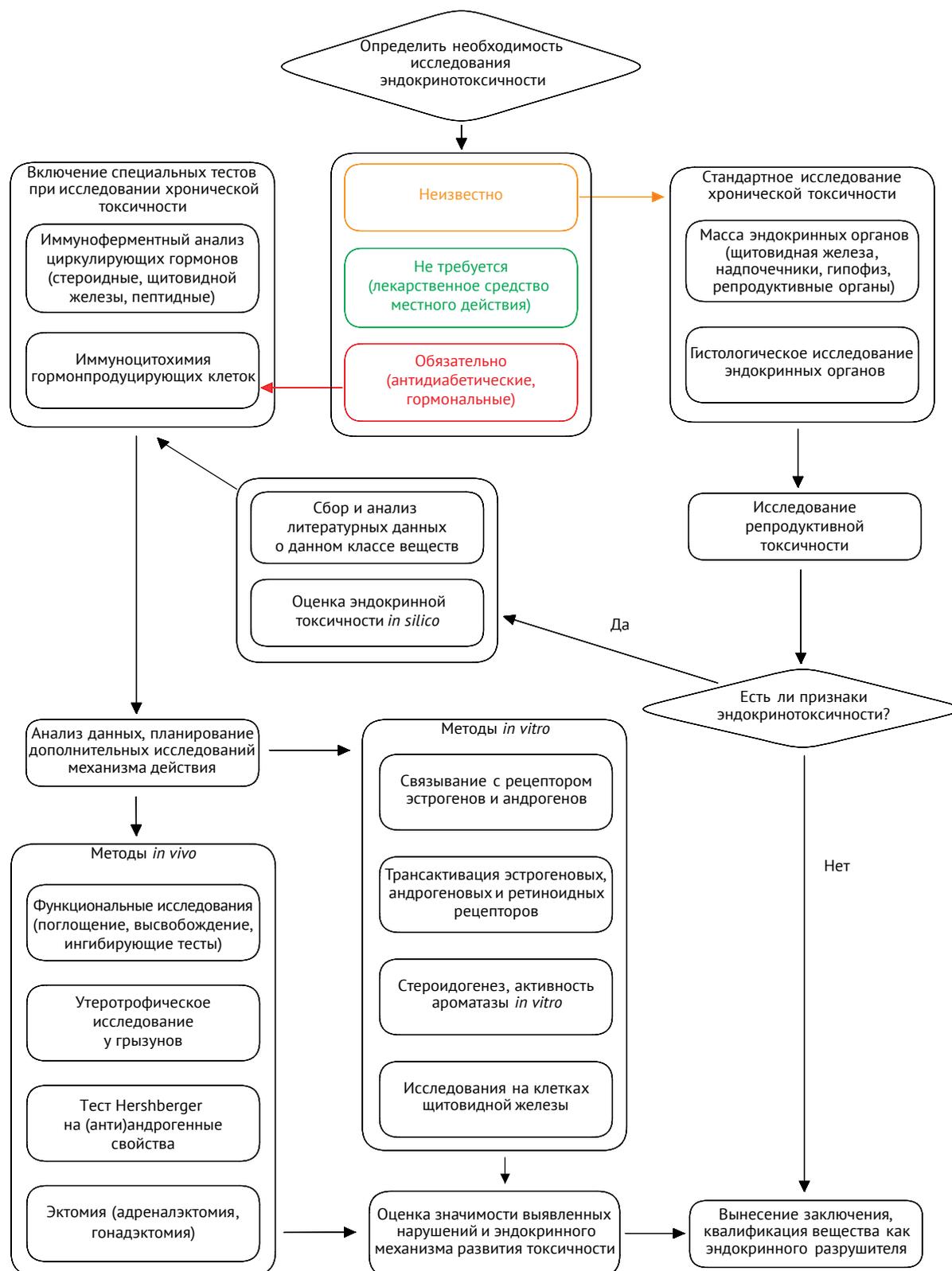


Рисунок подготовлен авторами / This figure is prepared by the authors

Рис. 1. Алгоритм изучения эндокринной токсичности лекарственного препарата в доклинических исследованиях

Fig. 1. Algorithm for studying the endocrine toxicity of a medicinal product in preclinical studies

могут влиять время и метод эвтаназии животного, а также калибровочные кривые набора для измерения гормонов. Для выявления веществ, влияющих на работу щитовидной железы, результаты гистопатологического анализа считаются более достоверными, чем определение уровня гормонов [16, 17].

Эффект соединений с низкой способностью влиять на гормональный баланс может быть обнаружен по нарушениям синхронизации эстрального цикла в различных тканях и, в меньшей степени, по заметным гистопатологическим изменениям в женских половых органах. Анализ гистопатологии яичников (фолликулярные, тека-клетки и гранулярные клетки), матки, шейки матки и влагалища должен включать указание на фазу эстрального цикла (по данным вагинальных мазков).

Результаты гистопатологического исследования, которое имеет достаточно высокую чувствительность и специфичность, часто используют в качестве конечной точки в токсикологических анализах. Однако субъективность и необходимый уровень специализированной

подготовки для интерпретации гистопатологических данных могут сделать результат гистопатологии непредсказуемым. В исследовании [18] оценивалась достоверность результатов гистопатологии в реальных данных, собранных из научной литературы. Результаты показали, что только 54% исследований были признаны заслуживающими доверия, а качество данных, по-видимому, снижалось в течение последних 15 лет. Для повышения уровня анализа гистопатологических данных предложено использовать оценку Климиша [19] и инструмент toxR [20].

Репродуктивная токсичность. Доклинические токсикологические исследования включают изучение репродуктивной токсичности всех новых фармакологических веществ. Исключения могут распространяться на вещества, используемые исключительно для лечения онкологических заболеваний, а также на вещества, жизненно необходимые при состояниях, угрожающих жизни¹⁰.

Обследование репродуктивных органов проводится для оценки состояния репродуктивной функции самцов. Регистрируется сексуальное поведение и вычисляется индекс фертильности

Таблица 2. Критические точки, рекомендуемые для выявления эндокринных разрушителей (подготовлено авторами в соответствии с Руководством OECD TG 407¹¹ с изм.)

Table 2. Critical endpoints recommended for the detection of endocrine disruptors (adapted by the authors from OECD Guideline Test Guideline 407¹¹)

Метод	Обязательные исследования	Необязательные исследования
Масса органа	Семенники	Яичники
	Эпидидимисы	Матка, включая шейку матки
	Надпочечники	Щитовидная железа
	Простата и семенные пузырьки	
Гистопатология	Семенники и яичник	Нет
	Эпидидимисы	
	Простата и семенные пузырьки	
	Матка, включая шейку матки	
	Надпочечники	
	Щитовидная железа	
	Влагалище	
Уровни гормонов в крови	Нет	Трийодтиронин, тироксин
		Тиреотропный гормон

Примечание. OECD – Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development).

¹⁰ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹¹ OECD Test No. 407: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>

(соотношение беременных самок и подсаженных самцов). Также целесообразно исследование репродуктивных органов самок, спаривавшихся с самцами, получавшими исследуемое соединение. Индекс сперматогенеза (морфологическое исследование семенников) учитывается наряду со средним количеством нормальных сперматогоний в каждом канальце, относительным количеством канальцев с 12-й стадией мейоза и функциональным состоянием сперматозоидов (таким как движение, относительное количество патологических форм, концентрация). Яичники морфологически исследуются для обнаружения примордиальных фолликулов, фолликулов с одним слоем гранулезных клеток, фолликулов с двумя или более слоями гранулезных клеток, зрелых фолликулов, атретических телец и атретических фолликулов, желтых тел и генеративных форм¹².

Если после проведения стандартного изучения хронической и репродуктивной токсичности тестируемого вещества выявлены признаки возможного неблагоприятного влияния на эндокринную систему, необходимо проведение систематического обзора литературы с целью выявления наиболее полных сведений о наличии эндокринологической токсичности у других веществ того же класса.

В Руководстве OECD № 150 рекомендовано использовать в качестве источников информации следующие общедоступные базы:

- ToxCast (Агентство по охране окружающей среды США, U.S. EPA)¹³;
- Модель прогнозирования ToxCast ER (U.S. EPA)¹⁴;
- Программа скрининга эндокринных разрушителей, EDSP21 (U.S. EPA)¹⁵;
- OECD QSAR toolbox (OECD, Европейское химическое агентство)¹⁶;
- База знаний AOP (OECD)¹⁷;
- ToxRefDB (U.S. EPA)¹⁸.

Информация, содержащаяся в этих базах данных, относится не только к нарушениям EATS, но и к другим видам эндокринной токсичности, а критерии, используемые для рассмотрения химического вещества как эндокринно активного, могут различаться в разных базах данных.

На этом этапе рекомендуется проведение исследований *in silico* для получения вспомогательной информации, указывающей на вероятность наличия того или иного вида эндокринной токсичности. Например, прогнозные данные о вероятном иницирующем молекулярном событии, полученные в исследованиях *in silico*, могут быть использованы при идентификации эндокринных механизмов действия и обосновании наиболее подходящей стратегии тестирования, если требуется получение новых данных [14, 21–23]. Основные группы *in silico* методов описаны в Руководстве OECD № 150.

Дополнительные исследования в зависимости от выявленных токсических эффектов.

Проведение дополнительных исследований согласно Руководству OECD № 150 может потребоваться для более полного понимания механизмов действия химического вещества на эндокринную систему. Исследование должно включать углубленную оценку специфических эффектов, связанных с эндокринной системой, таких как изменения в синтезе, секреции или метаболизме гормонов, а также оценку воздействия на ткани и органы-мишени (например, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, щитовидную железу или репродуктивную функцию).

При отсутствии неблагоприятных эффектов на эндокринную систему при исследовании хронической токсичности можно сделать вывод, что вещество не соответствует критериям ЭР.

При выявлении побочных эффектов их связь с эндокринной системой и эндокринной активностью устанавливают, используя современную научную информацию, а также методы исследований, рекомендованные в согласованных на международном уровне руководствах OECD. В зависимости от вида выявленной эндокринной активности (эстрогенная, андрогенная, тиреоидная, влияние на стероидогенез) следует использовать тесты, представленные в *таблице 1*. При этом отрицательный результат, полученный в исследованиях *in vitro*, не доказывает отсутствие эндокринной активности *in vivo*. В тестах *in vitro* не учитываются факторы биотрансформации и фармакокинетики.

¹² Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) (OECD TG 443). <https://doi.org/10.1787/9789264304741-34-en>

¹³ U.S. EPA. 2023. Exploring ToxCast Data. <https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data>

¹⁴ The ToxCast Estrogen Receptor Agonist Pathway Model. <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2016-08>

¹⁵ Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) in the 21st Century. <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-21st-century>

¹⁶ QSAR toolbox. <https://qsartoolbox.org/>

¹⁷ AOP knowledge base. <https://aopkb.oecd.org/>

¹⁸ Watford S, Ly Pham L, Wignall J, Shin R, Martin MT, Friedman KP. ToxRefDB version 2.0: Improved utility for predictive and retrospective toxicology analyses. *Reprod Toxicol.* 2019;89:145–58. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.012>

Добавление компонентов, участвующих в биотрансформации соединения (плазма крови, микросомы печени), может частично решить эту проблему, превращая его в активный, менее активный или неактивный метаболит.

Полезным источником информации при проведении дополнительного анализа механизма действия химических веществ на эндокринную систему является база данных о путях реализации токсических эффектов Adverse Outcome Pathways Knowledge Base (AOP-KB)¹⁹, разработанная OECD [24]. В базе данных собрана информация о молекулярных иницирующих событиях (molecular initiating event) и возможных неблагоприятных исходах (adverse outcome), связанных последовательностью ключевых событий (key events), и взаимосвязи между ними (key events relationships).

Таким образом, комплекс мероприятий по оценке эндокринной токсичности можно разделить на несколько этапов.

1 этап: сбор информации. На этом этапе собирается вся доступная релевантная информация, полученная в ходе доклинических исследований, дополнительными экспериментальными и расчетными методами или путем систематического обзора литературы.

2 этап: оценка данных. Имеющаяся информация собирается в виде цепочек доказательств, объединяющих данные как о неблагоприятных эффектах, так и об эндокринной активности. Линии доказательств оцениваются и обобщаются. При наличии признаков эндокринной активности и/или эффектов, не связанных с EATS, можно перейти сразу к этапу 4.

3 этап: анализ данных. Этот этап можно представить в виде дерева решений с различными возможными сценариями. Сценарии определяются наличием опосредованных EATS эффектов и/или свидетельств эндокринной активности исследуемого вещества и указывают на ситуации, когда имеющиеся доказательства либо позволяют сделать вывод о том, что вещество не соответствует критериям ЭР, либо необходимо получение дополнительной информации или проведение дополнительного анализа механизма действия.

4 этап: анализ сведений о механизме действия. Этот этап направлен на то, чтобы установить, существует ли причинно-следственная связь между наблюдаемыми побочными эффектами и действием на эндокринную систему. В зависимости от имеющихся доказательств будут определены направления дальнейшего изучения

эндокринной активности или другого неблагоприятного действия исследуемого вещества.

5 этап: заключение по соответствию критериям ЭР. На этом этапе делается вывод о том, соблюдены ли критерии ЭР и какие ограничения имели выполненные исследования.

Если в результате проведенной оценки установлено, что механизм неблагоприятного действия на организм опосредован влиянием на пути EATS, то вещество признается соответствующим критериям ЭР. Исключением являются случаи, когда имеются доказательства того, что более вероятным объяснением является альтернативный неэндокринный механизм действия.

В литературе можно найти ряд примеров оценки соединений как эндокринных разрушителей в соответствии с критериями ЕС. Например, оценка разрушающих эндокринную систему свойств бисфенола АФ представлена в исследовании [25]. В работах [26, 27] обсуждается эндокринная токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors), которая является аутоиммунной по своей природе и может поражать любые органы, включая щитовидную железу, гипофиз, надпочечники и поджелудочную железу.

Закключение

Изучение воздействия на организм веществ, разрушающих эндокринную систему, является сложной и важной задачей. Следуя рекомендациям OECD, ЕС и FDA по анализу результатов доклинических исследований общей и репродуктивной токсичности, с высокой степенью вероятности возможно выявить эндокринную токсичность лекарственного средства на ранних этапах его создания, а также провести при необходимости дополнительные исследования механизма действия и интегрировать их с уже имеющимися данными.

В работе предложен алгоритм оценки эндокринной токсичности, объединяющий опыт и методологию ведущих национальных и международных исследователей в области выявления ЭР. Представленный подход позволит оптимизировать обнаружение признаков и анализ механизмов неблагоприятного действия на эндокринную систему, сократить объем исследований на животных и в итоге снизить стоимость разработки лекарственного препарата. Полученные результаты можно использовать при разработке эффективных стратегий управления рисками применения лекарственных средств.

¹⁹ AOP knowledge base. <https://aopkb.oecd.org/>

Литература / References

1. Хамидулина ХХ, Дорофеева ЕВ. Эндокринные разрушители (endocrine disruptors). Современное состояние проблемы. *Токсикологический вестник*. 2013;(2):51–4.
Khamidulina HH, Dorofeeva EV. Endocrine disruptors. Present status of the problem. *Toxicological Review*. 2013;(2):51–4 (In Russ.). EDN: [RJLXFT](#)
2. Яглова НВ, Яглов ВВ. Эндокринные дизрапторы новое направление исследований в эндокринологии. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2012;67(3):56–61.
Yaglova NV, Yaglov VV. Endocrine disruptors are a novel direction of endocrinologic scientific investigation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(3):56–61 (In Russ.). EDN: [OXNEXH](#)
3. Евтеева АА, Шеремета МС, Пигарова ЕА. Эндокринные дисрапторы в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, патология репродуктивной системы. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):327–35.
Evtseeva AA, Sheremeta MS, Pigarova EA. Endocrine disruptors in the pathogenesis of socially significant diseases such as diabetes mellitus, malignant neoplasms, cardiovascular diseases, pathology of the reproductive system. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):327–35 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet12757>
4. Zoeller RT, Bergman Å, Becher G, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, et al. A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health*. 2014;13:118.
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-118>
5. Хамидулина ХХ, Тарасова ЕВ, Замкова ИВ, Дорофеева ЕВ, Арасланов ИН, Аниськова ЮЮ и др. Международные подходы к оценке опасности и классификации эндокринных разрушителей. *Гигиена и санитария*. 2021;100(12):1372–6.
Khamidulina HH, Tarasova EV, Zamkova IV, Dorofeeva EV, Araslanov IN, Aniskova YuYu, et al. International approaches to hazard assessment and classification of endocrine disruptors. *Hygiene and Sanitation*. 2021;100(12):1372–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1372-1376>
6. European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA J*. 2018;16(6):e05311.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>
7. Barouki R. Endocrine disruptors: revisiting concepts and dogma in toxicology. *C R Biol*. 2017;340(9–10):410–3.
<https://doi.org/10.1016/j.crv.2017.07.005>
8. Синицына ОО, Рахманин ЮА, Жолдакова ЗИ, Аксенова МГ, Кириллов АВ, Бурд СГ и др. Эпидемиологические, токсикологические и молекулярно-генетические аспекты разрушителей эндокринной системы в проблеме химической безопасности. *Гигиена и санитария*. 2018;97(3):197–203.
Sinitsyna OO, Rakhmanin YuA, Zholdakova ZI, Akse-nova MG, Kirillov AV, Burd SG, et al. Epidemiological, toxicological and molecular-genetic aspects of endocrine disrupting chemicals in the chemical safety problem. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(3):197–203 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-3-197-203>
9. Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей. *Токсикологический вестник*. 2023;31(2):135–8.
Assessment and classification of the danger of endocrine disruptors. *Toxicological Review*. 2023;31(2):135–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-2-135-138>
10. Gore AC, Krishnan K, Reilly MP. Endocrine-disrupting chemicals: effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Horm Behav*. 2019;111:7–22.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.11.006>
11. Munn S, Heindel J. Assessing the risk of exposures to endocrine disrupting chemicals. *Chemosphere*. 2013;93(6):845–6.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.007>
12. Printemps N, Le Magueresse-Battistoni B, Mhaouty-Kodja S, Viguié C, Michel C. How to differentiate general toxicity-related endocrine effects from endocrine disruption: systematic review of carbon disulfide data. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3153.
<https://doi.org/10.3390/ijms23063153>
13. Friedman K, Papineni S, Marty MS, Yi KD, Goetz AK, Rasoulpour RJ, et al. A predictive data-driven framework for endocrine prioritization: a triazole fungicide case study. *Crit Rev Toxicol*. 2016;46(9):785–833.
<https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1193722>
14. Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Giuliani A, Tchermenskaia O. Endocrine disruptors: data-based survey of in vivo tests, predictive models and the adverse outcome pathway. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;86:18–24.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.013>
15. Крышень КЛ, Фаустова НМ, Макарова МН, Макаров ВГ. Эндокринные нарушения при применении лекарственных средств: подходы к доклинической оценке безопасности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(1):27–41.
Kryshen KL, Faustova NM, Makarova MN, Makarov VG. Endocrine disorders associated with medicinal products: approaches to preclinical safety assessment. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(1):27–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-401>
16. Stanislaus D, Andersson H, Chapin R, Creasy D, Ferguson D, Gilbert M, et al. Society of toxicologic

- pathology position paper: review series: assessment of circulating hormones in nonclinical toxicity studies: general concepts and considerations. *Toxicol Pathol.* 2012;40(6):943–50.
<https://doi.org/10.1177/0192623312444622>
17. Akane H, Toyoda T, Mizuta Y, Cho YM, Ide T, Kosaka T, et al. Histopathological and immunohistochemical evaluation for detecting changes in blood hormone levels caused by endocrine disruptors in a 28-day repeated-dose study in rats. *J Appl Toxicol.* 2022;42(10):1603–17.
<https://doi.org/10.1002/jat.4327>
 18. Wolf JC, Maack G. Evaluating the credibility of histopathology data in environmental endocrine toxicity studies. *Environ Toxicol Chem.* 2017;36(3):601–11.
<https://doi.org/10.1002/etc.3695>
 19. Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;25(1):1–5.
<https://doi.org/10.1006/rtph.1996.1076>
 20. Schneider K, Schwarz M, Burkholder I, Kopp-Schneider A, Edler L, Kinsner-Ovaskainen A, et al. “ToxRTool”, a new tool to assess the reliability of toxicological data. *Toxicol Lett.* 2009;189(2):138–44.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.013>
 21. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA J.* 2013;11(3):3132.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3132>
 22. European Commission. Joint Research Centre. Institute for Health and Consumer Protection. Alternative methods for regulatory toxicology: a state-of-the-art review. LU: Publications Office; 2014.
<https://doi.org/10.2788/11111>
 23. European Commission. Joint Research Centre. Institute for Health and Consumer Protection. Review of QSAR models and software tools for predicting developmental and reproductive toxicity. LU: Publications Office; 2010.
<https://doi.org/10.2788/9628>
 24. Wittwehr C, Munn S, Landesmann B, Whelan M. Adverse Outcome Pathways Knowledge Base (AOP-KB). *Toxicol Lett.* 2015;238(2):S309.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.08.884>
 25. Escrivá L, Hanberg A, Zilliacus J, Beronius A. Assessment of the endocrine disrupting properties of Bisphenol AF according to the EU criteria and ECHA/EFSA guidance. *EFSA J.* 2019;17(Suppl 2):e170914.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.e170914>
 26. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):389–99.
<https://doi.org/10.1038/s41574-021-00484-3>
 27. Bai X, Lin X, Zheng K, Chen X, Wu X, Huang Y, et al. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase. *Endocrine.* 2020;69(3):670–81.
<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02355-9>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Authors' contributions. The author confirms that he meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Бабков Денис Александрович, канд. хим. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-3324>
dababkov@volgmed.ru

Поступила 06.06.2023
После доработки 07.08.2023
Принята к публикации 30.08.2023

Denis A. Babkov, Cand. Sci. (Chim.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-3324>
dababkov@volgmed.ru

Received 6 June 2023
Revised 7 August 2023
Accepted 30 August 2023

УДК 615.065:616.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347>

Обзорная статья | Review



Устойчивость к антимикробным средствам — фактор риска системы биобезопасности

С.Н. Орехов^{1,✉}, А.А. Мохов², А.Н. Яворский²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина (МГЮА)», Садовая-Кудринская ул., д. 9, Москва, 125993, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Орехов Сергей Николаевич sorekhov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Устойчивость патогенных микроорганизмов к антимикробным средствам в последние годы стала глобальной проблемой, которая угрожает здоровью людей, животных и представляет риск для биобезопасности России.

Цель. Проанализировать распространенность устойчивости к антимикробным средствам, рассмотреть риски и негативные медицинские последствия этого биологического явления и представить направления оптимизации применения существующих и поиска новых антимикробных средств.

Обсуждение. Возникновение устойчивости к антибиотикам у бактерий является естественным биологическим процессом. Селекция устойчивых микроорганизмов происходит постоянно при использовании всего спектра антимикробных средств в здравоохранении, сельском хозяйстве и других сферах. Контроль за этими процессами осуществляет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в рамках проекта «Глобальная система по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS)». В России принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» и создана нормативная правовая база, на основе которой действует государственная система профилактики развития и распространения микробной устойчивости. Для реализации стратегии предотвращения распространения устойчивости к антибиотикам проводятся организационные мероприятия и создаются инновационные лекарственные средства, действие которых основано на понимании молекулярных механизмов развития инфекции и микробной устойчивости. В обзоре рассмотрены основные подходы к дизайну некоторых поисковых исследований и оценке антимикробной активности полученных инновационных молекул. Быстрое развитие синтетической биологии повышает вероятность появления искусственно созданных патогенных биологических агентов, обладающих высокой вирулентностью и устойчивостью к антимикробным средствам, которые создают риски искусственных эпидемий.

Выводы. Система предупреждения устойчивости к антимикробным средствам в нашей стране должна относиться к числу стратегически значимых медицинских технологий, которые обеспечивают биобезопасность государства и общества.

Ключевые слова: антимикробные средства; антимикробная резистентность; факторы риска; нормативно-правовая база; организационные мероприятия; инновационные антибиотики; биобезопасность

Для цитирования: Орехов С.Н., Мохов А.А., Яворский А.Н. Устойчивость к антимикробным средствам — фактор риска системы биобезопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):336–347. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347>

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы Стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

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

© С.Н. Орехов, А.А. Мохов, А.Н. Яворский, 2023

Antimicrobial Resistance: A Risk Factor for the Biosafety System

Sergey N. Orekhov^{1,✉}, Alexander A. Mokhov², Alexander N. Yavorsky²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Kutafin Moscow State Law University (MSAL),
9 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow 125993, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Sergey N. Orekhov** sorekhov@yandex.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. In recent years, antimicrobial resistance in pathogenic microorganisms has become a global problem that threatens the health of humans and animals and poses a risk to the biosafety of Russia.

Aim. The study aimed to analyse the prevalence of antimicrobial resistance, consider the risks and medical consequences of this biological phenomenon, and suggest ways to optimise the use of existing antimicrobial agents and search for new ones.

Discussion. The emergence of antibiotic resistance in bacteria is a natural biological process; the selection of resistant microorganisms occurs constantly with the use of the entire spectrum of antimicrobial agents in healthcare, agriculture, and other fields. The World Health Organisation (WHO) monitors these processes using the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). Russia has adopted the Strategy to prevent the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation to 2030. The country has established a regulatory framework that supports the operation of the national antimicrobial resistance prevention system. The strategy to prevent the spread of antimicrobial resistance is being implemented through making organisational arrangements and developing novel medicines with mechanisms of action based on an understanding of the molecular mechanisms of infection and resistance. This review considers the main approaches to designing exploratory studies and evaluating the antimicrobial activity of the innovative molecules obtained. The rapid development of synthetic biology increases the likelihood of creating synthetic biological pathogens with high virulence and resistance to antimicrobial agents, which might pose risks of artificial epidemics.

Conclusions. The antimicrobial resistance prevention system in Russia should be considered a strategically essential medical technology ensuring the biosafety of the country and the people.

Key words: antimicrobial agents; antimicrobial resistance; risk factors; legal and regulatory framework; innovative antibiotics; organisational arrangements; biosafety

For citation: Orekhov S.N., Mokhov A.A., Yavorsky A.N. Antimicrobial resistance: a risk factor for the biosafety system. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):336–347. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of the federal academic leadership programme Priority 2030.

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

Введение

За последние тридцать лет темпы и масштабы вспышек новых инфекционных заболеваний значительно возросли. Глобализация международной торговли и транспортных пассажиропотоков способствует малой эффективности общих карантинных мер по распространению возбудителей инфекционных заболеваний. Наглядным примером уязвимости сложившейся в прошлом системы санитарно-эпидемиологического надзора является пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная новым коронавирусом

SARS-CoV-2, ставшая самым масштабным испытанием для здоровья человечества в XXI веке [1]. Пандемия COVID-19 сопровождалась серьезными социально-экономическими, медицинскими и демографическими последствиями [2]. При этом наибольшему риску инфицирования и заболевания подвергались медицинские работники [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 10.05.2023 общее число заболевших COVID-19 в мире составило 765 903 278 человек, а 6 927 378 случаев закончилось летальным исходом¹. В условиях

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/table>

пандемии COVID-19 лечение огромных контингентов пациентов проводилось с широким и зачастую избыточным использованием антибиотиков, что обострило интерес к проблеме развития антибиотикорезистентности². Министр здравоохранения Российской Федерации Михаил Мурашко, участвуя в Интерактивном диалоге высокого уровня Генеральной ассамблеи ООН по вопросам устойчивости к противомикробным препаратам, отметил широкое применение, а подчас и нецелесообразный прием антибиотиков и противовирусных препаратов во время пандемии COVID-19³.

Термин «антибиотикорезистентность», по определению ВОЗ, является частью более широкого понятия «антимикробная резистентность» (antimicrobial resistance, AMP). В это понятие входит развитие устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, противовирусным, противогрибковым и антипаразитарным веществам⁴.

При повышении устойчивости патогенных микроорганизмов к лекарственным средствам сокращаются возможности лечения инфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, в последние годы наблюдается активное распространение мультирезистентных бактерий во всех частях мира, что угрожает здоровью людей и животных [4]. Последствия использования антибиотиков включают увеличение сроков выздоровления, повышенную смертность, длительное пребывание в больнице, уязвимость прооперированных пациентов, а также увеличение расходов системы здравоохранения и общества в целом. Антибиотикорезистентность уже достигла тревожных уровней: по оценкам, приведенным Организацией Объединенных Наций (ООН), в 2019 г. 4,95 млн смертей в мире были связаны с инфекциями, вызываемыми микроорганизмами, устойчивыми к лекарственным средствам. К 2050 г. по этой причине прогнозируется до 10 млн смертей в год, что сопоставимо с числом смертей от рака в 2020 г.⁵ В Резолюции

Генеральной Ассамблеи ООН от 29.03.2022 № 76/257 «Повышение уровня профилактики пандемий, обеспечения готовности к ним и реагирования на них до самого высокого уровня политического руководства» было однозначно заявлено, что ООН «...признает угрозу, создаваемую устойчивостью к противомикробным препаратам, в частности, для предотвращения пандемии, обеспечения готовности и реагирования и постановляет провести в 2024 году совещание высокого уровня по устойчивости к противомикробным препаратам»⁶.

В последнее время потребление антибиотиков увеличилось на 36%, причем на Россию, Индию, Китай и Южную Африку приходится примерно 76% этого прироста [5]. В то же время разработка и производство новых антибиотиков значительно замедлились за последние 20 лет⁷.

Наряду со странами Южной Европы, в России устойчивость к антибиотикам всех видов является одной из самых высоких в мире [6]. По результатам исследований [7] больше половины штаммов *Enterobacter* spp. в России устойчивы к цефтазидиму (цефалоспорин III поколения, не гидролизующийся под действием большинства β-лактамаз); устойчивость *Klebsiella* spp. к этому препарату в отделениях интенсивной терапии также постоянно растет. В результате ежегодно дополнительные расходы российской системы здравоохранения, связанные с растущей устойчивостью микробов к антибиотикам, составляют минимум 13 млрд рублей⁸. Антибиотикорезистентные микроорганизмы обнаружены у человека и животных, а также в продуктах питания и окружающей среде⁹.

Таким образом, проблема антимикробной резистентности носит глобальный характер, а распространение инфекций, вызываемых резистентными формами патогенных микроорганизмов, сопровождается большими популяционными и экономическими потерями [8, 9].

² COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion; 2022. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:117915>

³ <https://minzdrav.gov.ru/special/news/2021/04/30/16549-mihail-murashko-prinyal-uchastie-v-dialoge-vysokogo-urovnya-generalnoy-assamblei-onn-po-voprosam-ustoychivosti-protivomikrobnym-preparatam>

⁴ Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. ВОЗ; 2001. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91617/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2a_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y

⁵ Bracing for Superbugs. Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. 2023 United Nations Environment Programme. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>

⁶ Resolution adopted by the General Assembly on 29 March 2022. 76/257. Elevating pandemic prevention, preparedness and response to the highest level of political leadership. <https://digitallibrary.un.org/record/3967619>

⁷ <https://www.who.int/ru/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance>

⁸ <https://microbius.ru/news/rastuschaya-rezistentnost-k-antibiotikam-obhoditsya-v-13-mlrd-rublej-ezhedogno>

⁹ Bracing for Superbugs. Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. 2023 United Nations Environment Programme. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>

Цель работы – проанализировать распространенность устойчивости к антимикробным средствам, рассмотреть риски и негативные медицинские последствия этого биологического явления и представить направления оптимизации применения существующих и поиска новых антимикробных средств.

Задачи исследования:

1) рассмотреть нормативно-правовую базу и организационные мероприятия для снижения риска развития устойчивости к антимикробным средствам;

2) описать факторы риска и биологические механизмы развития устойчивости к антимикробным средствам;

3) показать значение искусственно вызванных эпидемий как фактора риска для биобезопасности;

4) представить перспективные направления разработки новых антибактериальных средств как условие снижения риска развития микробной устойчивости.

Нормативная правовая база и организационные мероприятия для снижения риска развития устойчивости к антимикробным средствам

По мнению аналитиков, в ближайшем будущем возможно развитие сценария, при котором человечество может лишиться эффективных и безопасных антибиотиков вследствие развития у бактерий множественной устойчивости ко всем известным антимикробным средствам [10]. В такой ситуации глобальное экономическое бремя составит около 12 трлн долларов. Принимая во внимание вышеизложенные факты, в 2015 г. ВОЗ разработала «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам»¹⁰. В нем были изложены 5 основных принципов:

1) повышение осведомленности населения о противомикробных препаратах;

2) расширение количества исследований и интерпретации научных данных об антибиотиках;

3) снижение частоты инфицирования людей, сельскохозяйственных животных и птиц путем соблюдения гигиены и проведения профилактики инфекций;

4) оптимизация использования противомикробных препаратов в здравоохранении человека и ветеринарии;

5) увеличение финансирования в сфере создания инновационных препаратов и диагностик за счет коммерческих инвестиционных фондов (при поддержке государственных структур).

Для оценки реализации этого плана ВОЗ создала «Глобальную систему по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS)»¹¹.

Приводимой основой борьбы с этой проблемой в нашей стране является «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утвержденная Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р¹². В соответствии с этим документом в России антимикробная резистентность рассматривается в качестве одной из глобальных биологических угроз XXI века.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.03.2019 № 604-р утвержден План мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года¹³.

Глобальные медицинские и экономические последствия кризиса, вызванного пандемией COVID-19, стали мощным стимулом для формирования новых взглядов на происхождение современных биологических рисков и значение обеспечения биологической безопасности населения во многих странах мира. В нашей стране в течение первого года пандемии COVID-19 в ускоренном порядке был принят новый Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации». Этим законом установлены основы государственного регулирования в области обеспечения биологической безопасности и определен комплекс мер, направленных на защиту населения и охрану окружающей среды от воздействия опасных биологических факторов, а также предотвращение биологических угроз для населения нашей страны. Принципиально важно, что этим законом было введено основное понятие «устойчивость к лекарственным препаратам, химическим

¹⁰ Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHO; 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>

¹¹ GLASS guide for national surveillance systems for monitoring antimicrobial consumption in hospitals. WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000421>

¹² <http://government.ru/docs/29477/>

¹³ <http://government.ru/docs/36320/>

и (или) биологическим средствам (резистентность) — способность патогенов и вредных организмов растений противостоять воздействию лекарственных, химических и (или) биологических средств».

Принятие данного закона стало дополнительным стимулом для выполнения «Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу», утвержденной Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р [11]. Успешная реализация этой стратегии в повседневной медицинской практике становится все более актуальной, поскольку повышение устойчивости к антимикробным препаратам ощутимо влияет на выбор тактики лечения, особенно в экстренных случаях, когда имеет место генерализация инфекционного процесса [12].

В Министерстве здравоохранения Российской Федерации организационные мероприятия, направленные на выполнение комплексной программы контроля за антибиотикорезистентностью в масштабах страны, координирует профильная комиссия по направлению «Клиническая микробиология и антимикробная резистентность».

В Министерстве науки и высшего образования координацию работ осуществляет Межведомственный совет по разработке и реализации комплексного плана научных исследований по снижению антимикробной резистентности, в том числе по изучению механизмов возникновения антимикробной резистентности, разработке противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний.

Минздравом России на базе НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России создан сотрудничающий центр ВОЗ по развитию потенциала в области проведения исследований и эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам. Это научное учреждение много лет успешно проводит исследования по мониторингу эффективности антимикробной химиотерапии

и антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в нашей стране [6].

В качестве примеров организационных мероприятий, направленных на реализацию Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности, можно привести следующие:

- создание клинических рекомендаций по стратегии и тактике применения антимикробных средств в стационарах страны «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ)¹⁴;
- разработка онлайн-платформ анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России AMRmap [13];
- создание карты антимикробной резистентности AMRmap, которая позволяет получать обновляемую и проверенную информацию об устойчивости к антибиотикам во всех регионах страны¹⁵;
- организация системы локального мониторинга антибиотикорезистентности в лечебных учреждениях страны на основе Практического руководства по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud¹⁶;
- объединение усилий профессионального врачебного сообщества для решения проблемы антимикробной резистентности в рамках Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)¹⁷.

Таким образом, в России имеются правовые предпосылки, создана организационная структура и осуществляется ряд мероприятий, направленных на проведение рациональной антибактериальной терапии и предупреждение распространения антимикробной резистентности. Однако в целях обеспечения биологической безопасности целесообразно принятие отдельного нормативного правового акта по вопросам рациональной антибактериальной терапии [14].

Факторы риска и биологические механизмы развития устойчивости к антимикробным средствам

В настоящее время этиология устойчивости к антибиотикам включает множество факторов: недостаточное регулирование и погрешности в применении антибиотиков, недостаточная

¹⁴ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН, ред. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018.

¹⁵ <https://scientificrussia.ru/articles/v-rossii-sozdana-karta-ustojcivosti-k-antibiotikam>

¹⁶ https://monitoring.amrcloud.net/docs/_print/

¹⁷ <https://www.antibiotic.ru>

информированность врачей о современных практиках, что способствует неоправданному или неумелому применению антибиотиков, использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста птицы и скота, а не для борьбы с инфекциями, а также интернет-маркетинг, который открыл неограниченный доступ к некачественным антибактериальным препаратам [15]. Дополнительными факторами, которые также являются мощными движущими силами развития антибиотикорезистентности, являются плохие санитарные условия и функционирование систем гигиены воды и пищи, недостаточные стандарты инфекционного контроля, низкое качество лекарственных средств, диагностики и терапии, отсутствие карантина для путешественников или мигрантов и др. [16].

В первую очередь антибиотики уничтожают чувствительные к ним микроорганизмы, при этом некоторые нечувствительные формы бактерий получают преимущество в естественном отборе. Это приводит к чрезмерному росту устойчивой флоры, что, в свою очередь, является основной причиной ограничения использования антибиотиков в клинически доказанных случаях бактериальных инфекций [17]. Несмотря на опасность развития множественной лекарственной устойчивости, во всем мире по-прежнему наблюдается избыточное назначение антибиотиков. Так, в результате нескольких исследований было установлено, что показания к лечению, выбор препарата и продолжительность антибиотикотерапии не соответствовали установленным критериям клинических рекомендаций в 30–50% случаев [18].

Возникновение устойчивости у бактерий является естественным биологическим процессом. С эволюционной точки зрения бактерии используют две основные генетические стратегии для адаптации к действию антибиотиков [19]:

- 1) мутации в генах, как правило, связанные с механизмом действия антибактериального препарата;
- 2) приобретение чужеродной ДНК, кодирующей детерминанты устойчивости посредством горизонтального переноса генов.

В целом мутации, приводящие к устойчивости к противомикробным препаратам, изменяют действие антибиотика посредством одного из следующих механизмов [20]:

- 1) модификация антимикробной мишени (снижение сродства к препарату);
- 2) снижение поглощения препарата за счет изменения проницаемости клеточной стенки;

3) активация механизмов экскреции для выведения опасной молекулы;

4) глобальные изменения в важных метаболических путях через модуляцию регуляторных сетей.

Таким образом, резистентность, возникающая вследствие приобретенных мутационных изменений, разнообразна и различается по степени сложности.

Бактерии, живущие в среде, содержащей молекулы антибиотиков, обладают внутренними генетическими детерминантами устойчивости. Существуют убедительные доказательства того, что такой «экологический резистом» служит источником для приобретения генов устойчивости к антибиотикам у клинически значимых бактерий. Более того, этот генетический обмен явился причиной приобретения устойчивости ко многим часто используемым антибиотикам [21]. Бактерии приобретают внешний генетический материал с помощью трех основных механизмов [22–24]: 1) трансформации (включение чистой ДНК), 2) трансдукции (опосредованной фагами) и 3) конъюгации.

Трансформация является простым механизмом получения генетической информации, но лишь несколько клинически значимых видов бактерий способны «естественным образом» включать чистую ДНК для развития резистентности. Возникновение устойчивости в больничной среде часто связано с конъюгацией – эффективным методом переноса генов, который предполагает контакт между клетками и может происходить с высокой частотой в желудочно-кишечном тракте людей, проходящих лечение антибиотиками. Как правило, конъюгация использует мобильные генетические элементы в качестве транспортных средств для обмена генетической информацией, хотя прямой перенос от хромосомы к хромосоме также хорошо охарактеризован. Наиболее важными мобильными элементами являются плазмиды и транспозоны, которые играют решающую роль в развитии устойчивости к противомикробным средствам среди клинически значимых микроорганизмов.

Во всем мире антибиотики используются в качестве стимулятора роста сельскохозяйственных животных и птиц. По оценкам некоторых исследователей, около 80% антибиотиков продается в США только для использования в качестве добавок для роста и борьбы с инфекциями у животных [25, 26]. Т.Р. Van Voeckel и соавт. также спрогнозировали рост глобального

потребления противомикробных препаратов в животноводстве на 67% к 2030 г. В Бразилии, России, Индии, Китае и Южной Африке рост потребления противомикробных препаратов предположительно составит 99%, что в семь раз превышает прогнозируемое увеличение населения в этой группе стран [26]. Этот рост будет обусловлен увеличением потребительского спроса на продукцию животноводства в странах со средним уровнем дохода и переходом производства на крупные фермы, где антимикробные средства используются регулярно.

Недобросовестная практика использования антимикробных средств в качестве стимуляторов роста сельскохозяйственных животных и птиц встречается во многих развивающихся странах. С 2006 г. такая практика была запрещена в Европейском союзе. В Российской Федерации приказ Министерства сельского хозяйства об утверждении перечня лекарственных средств для животных, использование которых будет ограничено в рамках стратегии предупреждения антимикробной резистентности, вступил в силу лишь 01.03.2022¹⁸.

Нерациональное использование антимикробных средств в качестве стимуляторов роста у сельскохозяйственных животных также связано с передачей резистентности различным штаммам условно-патогенных или патогенных для человека микроорганизмов через продукты животного происхождения; важными патогенами, рассматриваемыми в этом аспекте, являются *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. Кроме того, у бактерий, выделенных от человека или животных, были обнаружены сходные механизмы резистентности [27]. В медицине, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и других сферах широко используются бактерицидные вещества в качестве дезинфицирующих средств, что также способствует развитию резистентности микробов [28].

Одновременно следует отметить роль загрязнения внешней среды продуктами и отходами, содержащими антибиотики (стоки и выбросы

фармацевтической промышленности, сельского хозяйства и др.), что также увеличивает распространение антибиотикорезистентности в окружающей среде¹⁹.

Таким образом очевидно, что антибиотикорезистентность представляет собой глобальную угрозу здоровью людей, животных, растений и окружающей среды, борьба с которой требует мультидисциплинарного системного подхода. Реализацией такого системного подхода стал совместный план действий «Единое здоровье» (One Health), который был разработан Продовольственной и сельскохозяйственной программой ООН (Food and Agriculture Organisation of the United Nations, FAO), Программой ООН по окружающей среде (United Nations Environment Programme, UNEP), ВОЗ и Всемирной организацией охраны здоровья животных (World Organisation for Animal Health, WOAH), направленный в том числе на борьбу с устойчивостью к противомикробным средствам²⁰.

Из-за нерационального использования антибиотиков многие бактериальные патогены человека эволюционировали в формы микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Ярким примером этому является возникновение практически во всех странах резистентных штаммов микобактерий туберкулеза²¹. Другие тяжелые бактериальные инфекции обусловлены такими устойчивыми патогенами, как: *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus pneumoniae*²².

С учетом этих обстоятельств и опыта борьбы с пандемией COVID-19 система предупреждения устойчивости к антимикробным средствам должна относиться к числу стратегически значимых медицинских технологий, которые обеспечивают биобезопасность государства и общества [29].

¹⁸ Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 18.11.2021 № 771 «Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных, вызываемых патогенными микроорганизмами и условно-патогенными микроорганизмами, в отношении которых вводятся ограничения на применение в лечебных целях, в том числе для лечения сельскохозяйственных животных».

¹⁹ Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. UNEP; 2023. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>

²⁰ <https://www.who.int/ru/news/item/17-10-2022-one-health-joint-plan-of-action-launched-to-address-health-threats-to-humans--animals--plants-and-environment>

²¹ Global tuberculosis report 2022. WHO; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>

²² WHO implementation handbook for national action plans on antimicrobial resistance: guidance for the human health sector. WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041981>

Искусственно вызванные эпидемии как новый фактор риска для биобезопасности

По современным представлениям вспышки эпидемий могут иметь как естественное (природное), так и искусственное (лабораторное) происхождение [30]. Поэтому в настоящее время при возникновении вспышки эпидемии одной из первоочередных задач властей является разграничение естественной вспышки от преднамеренного или непреднамеренного (случайного) воздействия патогенного биологического агента на население. Вполне закономерно, что были предположения об искусственном происхождении коронавируса SARS-CoV-2²³.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, USA)²⁴ выделяет три категории агентов биологических угроз. Категория А включает агенты наивысшего приоритета, которые представляют риск для национальной безопасности из-за следующих особенностей:

- 1) способности легко распространяться или передаваться от человека к человеку, вызывая вторичные, а иногда и третичные случаи инфекции;
- 2) высокой смертности от вызываемых такими агентами заболеваний, которая повлечет увеличение нагрузки на медицинские учреждения;
- 3) способности вызвать общественную панику и социальную дезорганизацию;
- 4) их применение требует специальных мер по обеспечению готовности общественного здравоохранения.

Биологические агенты, представляющие наибольшую угрозу в случае их распространения, включают такие патогены как: *Bacillus anthracis* (сибирская язва), *Yersinia pestis* (чума), *Variola major* (оспа), *Clostridium botulinum toxin* (ботулизм), *Francisella tularensis* (туляремия), филовирусы (геморрагические лихорадки Эбола и Марбург) и аренавирусы и родственные им вирусы (лихорадка Ласса, хунинская, или аргентинская, геморрагическая лихорадка). Большинство заболеваний, вызываемых этими патогенами, контагиозны, а для их лечения и профилактики имеется ограниченное количество химиотерапевтических средств или вакцин [31]. Наибольшую озабоченность ввиду растущей

антибиотикорезистентности вызывают *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Clostridium botulinum* и *Francisella tularensis*.

Помимо наличия природных патогенов, обладающих эпидемическим потенциалом, существуют современные технологии синтетической биологии, позволяющие сконструировать синтетические патогены с «усиленными функциями» (gain-of-function), то есть с увеличенной способностью заражать людей и наносить им вред [32]. Нельзя исключить вероятность создания патогенов gain-of-function, одной из заданных биологических характеристик которых будет повышенная устойчивость к противомикробным средствам.

Разработки новых антибактериальных средств как условие снижения риска развития микробной устойчивости

Важной задачей современного здравоохранения является разработка инновационных лекарственных средств с учетом молекулярных механизмов развития инфекции и микробной устойчивости. Новые антибактериальные препараты должны селективно действовать на молекулярные мишени, которые представляют базисные биологические механизмы взаимодействия микроорганизма с организмом хозяина и определяют инициацию, развитие, течение и исход инфекционного процесса [33, 34]. Поиск новых антибактериальных препаратов активно проводится учеными многих стран. По данным, опубликованным ВОЗ в 2022 г., в мире на стадии доклинической разработки находится 217 новых антибактериальных лекарственных средств²⁵.

Ниже представлены примеры некоторых работ, посвященных разработке новых молекул, проявляющих антибактериальную активность.

По данным экспериментальных исследований L.L. Ling и соавт. [35], инновационный антибиотик теиксобактин оказался уникальным средством, уничтожающим не только метициллин-устойчивые штаммы патогенных микроорганизмов и туберкулезную палочку. Авторам работы не удалось обнаружить ни одной разновидности микроорганизмов, обладающих устойчивостью к этому антибиотику.

²³ Meyerowitz-Katz G. Was COVID-19 made in a lab? An epidemiologist reviews the evidence. 31 May 2021. <https://www.sciencealert.com/the-lab-leak-theory-of-covid-19-may-be-possible-but-that-doesn-t-make-it-likely>

²⁴ <https://www.cdc.gov/>

²⁵ WHO antibacterial preclinical pipeline review. WHO; 2022. <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-antibacterial-preclinical-pipeline-review>

Более 50 лет поиск новых антибиотических средств в значительной степени осуществлялся методом полусинтеза — химической модификации натуральных компонентов. Этот метод не подходит для создания препаратов, эффективных для борьбы с инфекциями на фоне быстро развивающейся микробной антибиотикорезистентности, так как полусинтетические антибиотики имеют ограниченную сферу применения, а модифицировать их молекулярный каркас удается крайне редко [35]. При соответствующем усовершенствовании синтетической технологии производства таких соединений вышеперечисленные недостатки могут быть полностью устранены. Учеными была предложена инновационная структурно-ориентированная технология на основе компонентов жесткого оксепанопропилового каркаса, прочно связанного с аминооктозным остатком клиндамицина [36]. Результатом явилось создание высокоэффективного антибиотика с широким спектром действия — ибоксамидина, который проявил высокую активность против таких патогенов, как *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., включая штаммы, экспрессирующие ферменты рибосомной РНК-метилтрансферазы Egm и Cfr, то есть продукты генов, которые придают устойчивость ко всем клинически значимым антибиотикам, нацеленным на большую рибосомную субъединицу, а именно фениколам, линкозамидам, оксазолидинонам, макролидам и плевомутилинам [36].

Распространение микробной резистентности заставляет ученых искать новые неординарные пути решения проблемы. Некоторые бактерии способны к уничтожению других бактерий, но не все такие микроорганизмы удается культивировать в лабораторных условиях. С помощью методов биоинформатики ученые проанализировали геномные последовательности бактерий и представили прогноз возможности синтеза ряда антибиотиков. Особый интерес представляют нерибосомные липопептиды, так как многие подобные соединения подавляют рост бактерий [37]. Был проведен анализ около 10 000 последовательностей бактериальных геномов в поисках неохарактеризованных кластеров генов биосинтеза. Особое внимание исследователи сосредоточили на кластере *cil*. Соответствующие последовательности ввели в алгоритм, который

предложил несколько соединений, которые, вероятно, производит *cil*. Таким образом были синтезированы два линейных липопептида и шесть циклических. Одно из соединений, получившее в дальнейшем название цилагидин, оказалось эффективным против всех протестированных грамположительных патогенов, в том числе антибиотикорезистентных (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*), а также ванкомицин-резистентных энтерококков и *Clostridioides difficile*. При этом даже в самых высоких концентрациях цилагидин не наносил вреда человеческим клеткам. Цилагидин — бактерицид, снижающий через несколько часов экспозиции число живых бактерий более чем на четыре порядка. Попытка получения резистентных к нему мутантных бактерий с целью изучения механизма действия препарата не оказалась успешной [37].

Еще одним направлением поиска новых антибиотиков против полирезистентных бактерий является создание молекул, способных менять свою структуру. Теоретической основой для создания таких молекул стало новейшее направление химии — клик-химия (click chemistry), методы которой позволяют быстро и эффективно соединять друг с другом молекулярные фрагменты. Авторы этого открытия Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal и K. Barry Sharpless в 2022 г. были удостоены Нобелевской премии по химии за разработку клик-химии и биоортogonalной химии²⁶.

Используя технологию клик-химии, ученые создали комбинированную молекулу, в которой две молекулы антибиотика ванкомицина соединены с молекулой бульвалена, строение которой позволяет образовывать многочисленные структурные конфигурации. В результате перманентного изменения молекулярной структуры комплексной молекулы, содержащей ванкомицин, распознавание антибиотика рецепторами бактерий затрудняется, и снижается вероятность формирования резистентности [38].

Российские ученые также участвуют в поиске инновационных антибиотиков. Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России объявил о создании фториазинона, антибиотика с новым механизмом действия, который

²⁶ The Nobel Prize in Chemistry 2022. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Thu. 4 May 2023. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/summary/>

сможет преодолеть проблему формирования лекарственной устойчивости бактерий [39]. В Тюменском государственном университете работают над созданием нового антибиотика эмерицеллипсин А на основе нерибосомального пептида, активного не только в отношении бактерий, но и грибов [40]. В Научно-исследовательском институте по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе среди липогликопептидов, продуцируемых *Streptomyces* sp. INA-Ас-5812, обнаружены биологически активные вещества гаусемицин А и В, которые обладают выраженной активностью в отношении грамположительных бактерий [41].

Заключение

Устойчивость к противомикробным препаратам признана международным сообществом быстро растущей глобальной угрозой, которая может существенно ограничить возможности системы здравоохранения как по лечению больших контингентов пациентов, так и по обеспечению биологической безопасности населения в случае возникновения эпидемий. Быстрое развитие синтетической биологии также повышает вероятность появления искусственно созданных патогенных биологических агентов, неправомерное использование которых может представлять риск для биобезопасности человека и животных.

В нашей стране создана нормативная правовая база, выстроена организационная система и проводятся мероприятия по противодействию развитию устойчивости к противомикробным средствам. Оптимальной стратегией организации борьбы с этой угрозой, по мнению авторов статьи, следует считать одновременное использование двух концептуальных подходов:

1) рациональное применение существующих в настоящее время противомикробных лекарственных средств с целью сохранения их клинической эффективности и снижения риска появления и распространения устойчивых бактерий;

2) разработка инновационных противомикробных лекарственных средств, обладающих высокой клинической эффективностью и минимальной способностью вызывать устойчивость (резистентность) микроорганизмов.

Для реализации этих подходов целесообразно организовать синхронное выполнение действий по нескольким направлениям:

1) создание и совершенствование инструментов для проведения эпидемического надзора за использованием противомикробных препаратов и распространением устойчивых микроорганизмов;

2) организация мероприятий по надлежащему и ответственному применению противомикробных средств;

3) разработка инновационных противомикробных средств на основе изучения молекулярных механизмов развития устойчивости микроорганизмов;

4) совершенствование нормативного правового регулирования, направленного на содействие прорывным научным открытиям в биомедицине и принятие организационных решений.

Особую важность в сложившихся условиях приобретает также ускоренное внедрение в практику перспективных разработок в области медицины и здравоохранения, направленных на снижение риска появления и распространения микробной устойчивости и создание инновационных противомикробных лекарственных средств с высокой клинической эффективностью и безопасностью.

Литература / References

1. Супотницкий МВ. *COVID-19: трудный экзамен для человечества*. М.: Русская панорама; 2021. Supotnitskiy MV. *COVID-19: a difficult exam for humanity*. Moscow: Russkaya panorama; 2021 (In Russ.).
2. Колбин АС, Гомон ЮМ, Балыкина ЮЕ, Белоусов ДЮ, Стрижелецкий ВВ, Иванов ИГ. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):24–34. Kolbin AS, Gomon YuM, Balykina YuE, Belousov DYu, Strizheletskiy VV, Ivanov IG. Socioeconomic and global burden of COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2021;(1):24–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-24-34>
3. Орехов СН, Яворский АН. Пандемия коронавируса: риски для биобезопасности на лечебном и лабораторном уровнях. В кн.: Синюков ВН, Мохов АА, ред. *Право и противодействие пандемии: возможности и перспективы: монография*. М.: Проспект; 2021. С. 416–33. Orekhov SN, Yavorsky AN. The coronavirus pandemic: biosafety risks at the therapeutic and laboratory levels. In: Sinyukov VN, Mokhov AA, eds. *Law and countering the pandemic: opportunities and prospects: monograph*. Moscow: Prospect; 2021. P. 416–33 (In Russ.).
4. Zaniboni D, Ceretti E, Gelatti U, Pezzotti M, Covolo L. Antibiotic resistance: is knowledge the only driver for awareness and appropriate use of antibiotics? *Ann Ig*. 2021;33(1):21–30. <https://doi.org/10.7416/ai.2021.2405>
5. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742–50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)

6. Козлов РС, Голуб АВ. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):310–15. (In Russ.).
Kozlov RS, Golub AV. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):310–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.310-315>
7. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, Wolff M. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect*. 2001;48(3):161–76.
<https://doi.org/10.1053/jhin.2001.0987>
8. Dolecek C, Shakoor S, Basnyat B, Okwor T, Sartorius B. Drug-resistant bacterial infections: We need urgent action and investment that focus on the weakest link. *PLoS Biol*. 2022;20(11):e3001903.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001903>
9. Pariente N; PLOS Biology Staff Editors. The antimicrobial resistance crisis needs action now. *PLoS Biol*. 2022;20(11):e3001918.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001918>
10. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645–58.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
11. Давыдов ДС. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(1):50–6.
Davydov DS. The national strategy of the Russian Federation for preventing the spread of antimicrobial resistance: challenges and prospects of controlling one of the global biological threats of the 21st century. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):50–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56>
12. Кисиль ОВ, Габриэлян НИ, Малеев ВВ. Устойчивость к антибиотикам — что можно сделать? *Терапевтический архив*. 2023;95(1):90–5.
Kisil OV, Gabrielyan NI, Maleev VV. Antibiotic resistance — what can be done? A review. *Therapeutic Archive*. 2023;95(1):90–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202040>
13. Кузьменков АЮ, Виноградова АГ, Трушин ИВ, Эйдельштейн МВ, Авраменко АА, Дехнич АВ, Козлов РС. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198–204.
Kuzmenkov AYU, Vinogradova AG, Trushin IV, Edelstein MV, Avramenko AA, Dekhnich AV, Kozlov RS. AMRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198–204.
<https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>
14. Мохов АА. Антибактериальная терапия в медицине и биологическая безопасность. В кн.: Мохов А.А., Сушкова О.В., ред. *Правовые основы биоэкономики и биобезопасности: монография*. М.: Проспект; 2020. С. 171–7.
Mokhov AA. Antibacterial therapy in medicine and biological safety. In: Mokhov AA, Sushkova OV, eds. *Legal basics of bioeconomics and biosafety: monograph*. Moscow: Prospect; 2020. P. 171–7 (In Russ.).
15. Ефименко ТА, Терехова ЛП, Ефременкова ОВ. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(5–6):64–8.
Efimenko TA, Terekhova LP, Efremenkova OV. Current state the problem of antibiotic resistance of pathogens. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5–6):64–8 (In Russ.). EDN: [GJTLZH](https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.310-315)
16. Hollis A., Ahmed Z. Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2474–6.
<https://doi.org/10.1056/nejmp1311479>
17. Khare A. Achilles' heel of antibiotic resistance. *Nat Microbiol*. 2021;6(11):1339–40.
<https://doi.org/10.1038/s41564-021-00985-x>
18. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring appropriate antimicrobial use: attempts at opening the black box. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1639–44.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw658>
19. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
20. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482–501.
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
21. Perry JA, Wright GD. The antibiotic resistance “mobilome”: searching for the link between environment and clinic. *Front Microbiol*. 2013;4:138.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00138>
22. Bennett P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol*. 2009;153(Suppl. 1):S347–S357.
<https://doi.org/10.1038%2Fsj.bjp.0707607>
23. Chen J, Quiles-Puchalt N, Chiang YN, Bacigalupe R, Fillo-Salom A, Juan Chee MS, et al. Genome hypermobility by lateral transduction. *Science*. 2018;362(6411):207–12.
<https://doi.org/10.1126/science.aat5867>
24. Ringel PD, Hu D, Basler M. The role of type VI secretion system effectors in target cell lysis and subsequent horizontal gene transfer. *Cell Rep*. 2017;21(13):3927–40.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.020>
25. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(18):5649–54.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
26. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT*. 2015;40(4):277–83. PMID: 25859123
27. Захарова ОИ, Лискова ЕА, Михалева ТВ, Блохин АА. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2018;64(3):13–21.
Zakharova OI, Liskova EA, Mikhaleva TV, Blokhin AA. Antibiotic resistance: evolutionary prerequisites, mechanisms, consequences. *Agricultural Science Euro-North-East*. 2018;64(3):13–21 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2018.64.3.13-21>
28. Ковальчук СН, Федорова ЛС, Ильина ЕН. Молекулярные механизмы микробной устойчивости к дезинфицирующим средствам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(1–2):45–56.
Kovalchuk SN, Fedorova LS, Ilina EN. Molecular mechanisms of microbial resistance to disinfectants. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(1–2):45–56 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-45-56>
29. Мохов АА. Стратегически значимые медицинские технологии: правовой аспект. *Государство и право*. 2020;(11):106–14.
Mokhov AA. Strategically significant medical technologies: legal aspect. *State and Law*. 2020;(11):106–14 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S102694520012528-1>
30. Супотницкий МВ. *Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и био-*

- логических поражений: монография. М.: Русская панорама; 2013.
- Supotnitskiy MV. *Biological warfare. Introduction to the epidemiology of artificial epidemic processes and biological lesions: monograph*. Moscow: Russkaya panorama; 2013 (In Russ.).
31. Jansen HJ, Breeveld FJ, Stijns C, Grobusch MP. Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):488–96.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12699>
32. Кириллов ИА. Мир вступил в эпоху синтетического биологического оружия. *Вестник войск РХБ защиты*. 2022;6(4):303.
Kirillov IA. The world has entered the era of synthetic biological weapons. *Journal of NBC Protection Corps*. 2022;6(4):303 (In Russ.). EDN: [WBRXBK](https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1)
33. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Broenstrup M, Hamann P, Halby L, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem*. 2021;5(10):726–49.
<https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>
34. Супотницкий МВ. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011;(2):4–13.
Supotnitskiy MV. Mechanisms of antibiotics resistance in bacteria. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2011;(2):4–13 (In Russ.). EDN: [RDTUFZ](https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1)
35. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015;517(7535):455–9.
<https://doi.org/10.1038/nature14098>
36. Mitcheltree MJ, Pispipati A, Syroegin EA, Silvestre KJ, Klepacki D, Mason JD, et al. A synthetic antibiotic class overcoming bacterial multidrug resistance. *Nature*. 2021;599(7885):507–12.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04045-6>
37. Wang Z, Koirala B, Hernandez Y, Zimmerman M, Brady SF, et al. Bioinformatic prospecting and synthesis of a bifunctional lipopeptide antibiotic that evades resistance. *Science*. 2022;376(6596):991–6.
<https://doi.org/10.1126/science.abn4213>
38. Ottonello A, Wyllie JA, Yahiaoui O, Sun S, Koelln RA, Homer JA, et al. Shapeshifting bullvalene-linked vancomycin dimers as effective antibiotics against multidrug-resistant gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;120(15):e2208737120.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2208737120>
39. Tsarenko SV, Ziganirova NA, Soloveva AV, Bondareva NE, Koroleva EA, Sheremet AB, et al. A novel antivirulent compound fluoro-thiazinone inhibits *Klebsiella pneumoniae* biofilm in vitro and suppresses model pneumonia. *J Antibiot (Tokyo)*. 2023;76:397–405.
<https://doi.org/10.1038/s41429-023-00621-2>
40. Sadykova VS, Gavryushina IA, Kuvarina AE, Markelova NN, Sedykh NG, Georgieva ML, et al. Antimicrobial activity of the lipopeptide emericellipin A isolated from *Emericella algalina* against biofilm-forming bacteria. *Appl Biochem Microbiol*. 2020;56:292–7.
<https://doi.org/10.1134/S0003683820030102>
41. Tyurin AP, Alferova VA, Paramonov AS, Shuvalov MV, Kudryakova GK, Rogozhin EA, et al. Gausemycins A,B: cyclic lipoglycopeptides from *Streptomyces* sp. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2021;60(34):18694–703.
<https://doi.org/10.1002/anie.202104528>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Основной вклад распределен следующим образом: С.Н. Орехов – концепция работы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.А. Мохов и А.Н. Яворский – написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sergey N. Orekhov* conceptualised the study, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. *Alexander A. Mokhov* and *Alexander N. Yavorsky* drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Орехов Сергей Николаевич, канд. биол. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9162-3881>
sorekhov@yandex.ru

Мохов Александр Анатольевич, д-р юрид. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8139-7932>
med-farm-law@mail.ru

Яворский Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8631-0303>
200-31-11@mail.ru

Sergey N. Orekhov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9162-3881>
sorekhov@yandex.ru

Alexander A. Mokhov, Dr. Sci. (Jurid.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8139-7932>
med-farm-law@mail.ru

Alexander N. Yavorsky, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8631-0303>
200-31-11@mail.ru

Поступила 29.05.2023

После доработки 09.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Received 29 May 2023

Revised 9 August 2023

Accepted 30 August 2023

УДК 616.853:616.8-085.2/3:615.065
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-348-360>

Оригинальная статья | Original article



Современные подходы к оценке эффективности и безопасности применения ламотриджина при лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, у детей и подростков

В.В. Архипов¹, Н.В. Чебаненко^{2,3,✉}, Д.М. Медная⁴, К.М. Манцеров¹

¹ 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

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

³ Общество с ограниченной ответственностью «Геномед», Донская ул., д. 28, Москва, 115419, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Островитянова ул., д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Чебаненко Наталья Владимировна nataqwe@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Эпилептические синдромы, ассоциированные с фокальными приступами, часто развиваются в детском и подростковом возрасте. Они могут сочетаться с когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, эндокринными нарушениями, при которых пациенты помимо противоэпилептических препаратов получают дополнительную фармакотерапию. Подбор эффективной и безопасной терапии эпилептических синдромов, особенно у детей, является актуальной проблемой современной эпилептологии.

Цель. Провести комплексную оценку эффективности и безопасности фармакотерапии эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, при применении препарата ламотриджин в терапевтических дозировках у детей и подростков.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2023 г. под наблюдением находились 53 пациента в возрасте от 3 до 18 лет с различными эпилептическими синдромами, ассоциированными с фокальными приступами. Монотерапию ламотриджином получали 37 (69,8%) пациентов. Ламотриджин в сочетании с двумя и более препаратами — 16 (30,2%) пациентов. Для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов подросткового возраста выборочно применяли оригинальную компьютерную программу «Программа для проведения постмаркетинговых исследований противоэпилептических препаратов».

Результаты. Наибольшее количество случаев полной клинической ремиссии при терапии ламотриджином (90,9%) достигнуто при фокальных эпилепсиях с дебютом в детском и подростковом возрасте. При структурной фокальной эпилепсии полное купирование приступов достигнуто у 16,7% пациентов, при этом у 50% пациентов был выраженный ответ на терапию. Тяжелый прогноз течения эпилепсии отмечен в 33,3% случаев, он был

© В.В. Архипов, Н.В. Чебаненко, Д.М. Медная, К.М. Манцеров, 2023

ассоциирован с локальными структурными изменениями неокортекса. У пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией в 66,7% случаев частота эпилептических приступов снизилась более чем на 50%. Это улучшило качество жизни пациентов и их родителей, учитывая предшествующий длительный и разнообразный фармакоанамнез. Нежелательных реакций, не описанных в инструкции по применению ламотриджина, в исследовании выявлено не было. Применение оригинального программного обеспечения позволило оценить в баллах и графически отобразить динамику изменения состояния пациента на фоне фармакотерапии ламотриджином у детей подросткового возраста без выраженных интеллектуально-мнестических расстройств.

Выводы. Применение ламотриджина при эпилептических синдромах с дебютом в детском и подростковом возрасте, ассоциированных с фокальными приступами, показало высокую эффективность. В исследовании подтверждена целесообразность применения ламотриджина при расстройствах внимания, памяти, экспрессивной речи, агрессивности, что позволяет рекомендовать препарат для коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у детей и подростков при коморбидных эпилептических синдромах. Профиль безопасности препарата был благоприятным. Применение специализированного программного обеспечения позволяет повысить уровень доказательности исследований реальной клинической практики при оценке эффективности и безопасности фармакотерапии противозамочептическими препаратами.

Ключевые слова: эпилепсия; фокальные приступы; церебральный паралич; ламотриджин; противозамочептические препараты; эпилептическая энцефалопатия; структурная фокальная эпилепсия; фокальная корковая дисплазия; эффективность; безопасность; новые информационные технологии

Для цитирования: Архипов В.В., Чебаненко Н.В., Медная Д.М., Манцеров К.М. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности применения ламотриджина при лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, у детей и подростков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):348–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-348-360>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. В.В. Архипов – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Current Approaches to Assessing the Safety and Efficacy of Lamotrigine in Children and Adolescents with Epileptic Syndromes Associated with Focal Seizures

Vladimir V. Arkhipov¹, Natalia V. Chebanenko^{2,3}, Diana M. Mednaya⁴, Konstantin M. Mantserov¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

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

³ Genomed, LLC,
28, Donskaya St., Moscow 115419, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Natalia V. Chebanenko** nataqwe@yandex.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Epileptic syndromes associated with focal seizures often develop in children and adolescents and may be accompanied by cognitive impairment, mental disorders, and endocrine disorders, which require additional medication apart from anti-epileptic medicinal products. Currently, the selection of safe and effective therapies for epileptic syndromes, especially in paediatric populations, is a pressing challenge for epileptology.

Aim. This study aimed at a comprehensive assessment of the safety and efficacy of lamotrigine in therapeutic doses for children and adolescents with epileptic syndromes associated with focal seizures.

Materials and methods. A total of 53 patients aged 3 to 18 years with various epileptic syndromes associated with focal seizures were under observation in 2020–2023. During this period, 37 patients (69.8%) received monotherapy with lamotrigine, and 16 patients (30.2%) received combination therapy including lamotrigine and two or more other medicinal products. When evaluating the safety and efficacy of pharmacotherapy in adolescent patients, the authors selectively used the Software for Post-marketing Studies of Anti-epileptic Medicinal Products developed at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.

Results. With lamotrigine, the highest rate of complete clinical remission was observed in patients with focal epilepsy with onset in childhood and adolescence (90.9% of cases). For structural focal epilepsy, 16.7% of patients achieved complete freedom from seizures, and 50% demonstrated a pronounced response to treatment. However, patients with epilepsy due to local structural changes in the neocortex (33.3% of cases) had a prognosis of severe epilepsy. For epileptic encephalopathies with onset in childhood, 66.7% of patients achieved a $\geq 50\%$ reduction in the frequency of seizures. Seizure reduction improved the quality of life of patients and their parents, especially of those with a long history of unsuccessful treatment attempts. There were no adverse reactions associated with lamotrigine except those listed in the summary of product characteristics. The Software for Post-marketing Studies of Anti-epileptic Medicinal Products provided a means for scoring and plotting the changes in the condition of adolescents without severe cognitive and memory impairment undergoing lamotrigine treatment.

Conclusions. According to the study results, lamotrigine is highly effective and has a favourable safety profile in patients with early-onset epileptic syndromes associated with focal seizures. Moreover, lamotrigine is applicable to the treatment of attention, memory, expressive speech disorders, and aggressive behaviour. Therefore, lamotrigine may be recommended for treating children and adolescents with comorbid epileptic syndromes and cognitive and emotional disorders. Specialised software improves the quality of real-world evidence regarding the safety and efficacy of anti-epileptic medication.

Key words: epilepsy; focal seizures; cerebral palsy; lamotrigine; anti-epileptic agents; developmental and epileptic encephalopathy; structural focal epilepsy; focal cortical dysplasia; efficacy; safety; new information technologies

For citation: Arkhipov V.V., Chebanenko N.V., Mednaya D.M., Mantserov K.M. Current approaches to assessing the safety and efficacy of lamotrigine in children and adolescents with epileptic syndromes associated with focal seizures. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):348–360. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-348-360>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Фокальные приступы (ФП) при эпилептических синдромах могут исходить из локальных или широко распространенных сетей нейронов, ограниченных одним полушарием, в том числе из подкорковых структур. Сначала активируется одна область коры и появляются моторные и/или не моторные приступы. Затем возможна быстрая диффузная активация коры – тогда приступ становится билатеральным тонико-клоническим [1, 2].

На интериктальной электроэнцефалограмме обычно регистрируются фокальные эпилептиформные разряды. Но диагноз следует ставить на основании клинических данных, используя результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) в качестве дополнительных данных. При фокальной эпилепсии могут наблюдаться такие типы приступов, как фокальные с сохранением сознания,

фокальные с нарушением сознания, фокальные моторные приступы, фокальные немоторные приступы, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом и другие приступы со вторичной билатеральной синхронизацией [3].

Учитывая частую коморбидность эпилепсии с когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, эндокринными нарушениями, важно оценивать безопасность терапии противосудорожными препаратами (ПЭП), поэтому подбор эффективной и безопасной терапии эпилептических синдромов, ассоциированных с ФП, представляется актуальной проблемой эпилептологии [4]. Кроме того, существуют особые группы риска, которые наиболее уязвимы к проявлениям нежелательных реакций ПЭП. К ним относятся дети и подростки [5, 6].

В доступной литературе нами не обнаружено исследований о применении технологий

мобильной медицины для контроля эффективности и безопасности ПЭП у детей и подростков, что также обуславливает актуальность данного исследования.

Цель работы – провести комплексную оценку эффективности и безопасности применения препарата ламотриджин в терапевтических дозировках у детей и подростков в терапии эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными приступами, с применением возможностей современных информационных технологий.

Задачи исследования:

1) оценить эффективность и безопасность применения препарата ламотриджин при терапии эпилептических синдромов с дебютом в детском и подростковом возрасте, ассоциированных с ФП;

2) подтвердить эффективность ламотриджина для коррекции коморбидных когнитивных и эмоциональных расстройств у детей и подростков при эпилептических синдромах;

3) предложить подходы для повышения уровня доказательности исследований реальной клинической практики при оценке эффективности и безопасности фармакотерапии ПЭП с применением возможностей современных информационных технологий.

Материалы и методы

Исследование проведено в период с 2020 по 2023 год на клинических базах ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и многопрофильной клиники «Геномед». Под наблюдением находились 53 пациента от 3 до 18 лет (медиана *Me* 10, квартильный размах 12) с различными эпилептическими синдромами, ассоциированными с ФП.

Всем пациентам были проведены: физикальный осмотр, исследование неврологического статуса, оценка дневника наблюдения за приступами, видеомониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ-видеомониторинг), магнитно-резонансная томография (МРТ), нейропсихологическое тестирование (тест тревожности Р. Тэммл, В. Амен, М. Дорки). Оценка когнитивных функций включала в себя исследование внимания (тест Тулуз-Пьерона, субтест «Шифрование»), исследование слухоречевой памяти (проба 10 слов по А.Р. Лурия) и зрительной памяти (методика «Память на образы»).

Монотерапию ламотриджином получали 37 (69,8%) пациентов, из них инициальная

терапия ламотриджином была назначена 30 пациентам. Политерапию получали 16 пациентов (30,2%), из них 12 пациентов получали 2 ПЭП и 4 пациента – 3 ПЭП.

Терапевтические дозы ламотриджина рассчитывали в соответствии с рекомендациями Регистра лекарственных средств России¹ от минимально терапевтической 1–5 мг/кг/сутки до максимальной 10 мг/кг/сутки в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности. В среднем ламотриджин применяли в дозах от 75 до 400 мг/сут в 1–2 приема.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 3 до 18 лет; установленный диагноз определенного эпилептического синдрома согласно классификации и дефиниции эпилептических синдромов 2022 г., утвержденной Международной противозепилептической лигой (International League Against Epilepsy, ILAE) [3]; наличие у пациентов эпилептических приступов с фокальным началом; подписанное пациентами или родителями (законными представителями) ребенка информированное согласие на участие в исследовании и соблюдение всех его требований.

Критерии исключения пациентов из исследования: повышенная чувствительность к компонентам препарата; аллергические реакции на компоненты препарата; острая почечная недостаточность; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; прием в течение 3 мес., предшествовавших включению в исследование, ноотропных, седативных, десенсибилизирующих препаратов, нейролептиков, антидепрессантов и других психоактивных средств.

От каждого законного представителя (родители/опекуны) детей, истории болезни которых представлены в клинических примерах, было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в данную публикацию. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP) и другими применимыми регуляторными требованиями Российской Федерации. Протокол, а также информация для субъекта и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальными этическими комитетами каждого из участвовавших медицинских учреждений до начала проведения исследования.

¹ <https://www.rlsnet.ru/>

Эффективность терапии оценивали как «полную ремиссию» при отсутствии приступов, «неполную ремиссию» – при снижении количества приступов на $\geq 50\%$, «без эффекта» – при сохранении количества приступов в 50–100%. Время оценки ремиссии составило минимум 1 год.

Выборочно для комплексной оценки эффективности и безопасности применения ламотриджина у 6 (11,3%) пациентов в возрасте с 14 до 18 лет использовали оригинальную компьютерную программу: «Программа для проведения постмаркетинговых исследований ПЭП» (номер государственной регистрации RU2021664964 от 16.09.2021) [7]. Данная программа позволяет проводить комплексную динамическую оценку течения заболевания, сопровождающегося судорожным синдромом, по шести интегрированным шкалам: оценка эффективности терапии ПЭП, частоты возникновения приступов, качества жизни, субъективная оценка эффективности проводимой терапии, приверженности к лечению, качества подбора фармакотерапии. Оценка пациентом своего состояния в баллах (после первого обучающего визита к врачу) осуществляется в соответствии с индивидуальным графиком и занимает не более 5 минут. Полученные данные визуально отображаются в виде диаграмм и хранятся на мобильном устройстве, а при изменении состояния пациента (увеличении значений на 3–5 баллов) автоматически передаются на электронную почту лечащего врача, который принимает решение

о дополнительных визитах, обследованиях, коррекции фармакотерапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ: MS Office Excel 2010 (Microsoft), Statistica v. 6.0. (StatSoft). Статистическую значимость (p) оценивали с применением точного критерия Фишера.

Результаты

Анализ частоты встречаемости основных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ФП, показал, что у пациентов преобладали синдромы фокальной эпилепсии с дебютом в детском и подростковом возрасте (ФЭДПВ) – 44 (85%) случаев. В группу пациентов с синдромами ФЭДПВ вошли также 13 детей с церебральным параличом и фокальной эпилепсией со структурными изменениями и с доброкачественными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДПЭД). Структурная фокальная эпилепсия / вероятно структурная фокальная эпилепсия (СФЭ/ВСФЭ) при наличии и отсутствии вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) наблюдалась у 6 (11,3%) пациентов. Ранняя эпилептическая энцефалопатия (РЭЭ) – у 3 (5,7%) детей.

Фокальная эпилепсия с дебютом в детском и подростковом возрасте

У пациентов с ФЭДПВ было диагностировано 5 синдромов (табл. 1). Большинство получали монотерапию – 37 (84,1%) пациентов. Политерапию получали 7 (15%) пациентов, из них 3 (6,8%) пациента с гипермоторной

Таблица 1. Эффективность терапии ламотриджином эпилептических синдромов фокальных эпилепсий с дебютом в детском и подростковом возрасте

Table 1. Efficacy of lamotrigine therapy in focal epileptic syndromes presenting in childhood and adolescence

Эпилептический синдром	Количество пациентов, чел.	Количество пациентов, чел./%	
		Полная ремиссия	Снижение частоты приступов на 50%
Семейная мезиальная височная эпилепсия	8	7/88,9	1/11,1
Эпилепсия со слуховыми приступами	1	1/100,0	0
Гипермоторная эпилепсия, связанная со сном	10	8/80,0	2/20,0
Фокальная эпилепсия со структурными изменениями и с доброкачественными паттернами детства	13	12/92,3	1/7,7
Семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом	12	12/100,0	0
Всего	44	40/90,9*	4/9,1*

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

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

эпилепсией, связанной со сном, 2 (4,5%) пациента с семейной мезиальной височной эпилепсией и по одному пациенту с ФЭДСИМ-ДЭПД и с семейной фокальной эпилепсией с переменным фокусом. Анализ результатов фармакотерапии показал, что все пациенты с ФЭДПВ отреагировали на терапию. При терапии ламотриджином в группе ФЭДПВ – у 40 (90,9%) пациентов – достигнута медикаментозная ремиссия. Частота приступов снизилась на $\geq 50\%$ у 4 (9,1%) пациентов (табл. 1). В большинстве случаев ламотриджин переносился хорошо. Нежелательные реакции в начале терапии наблюдались у 8 (15,1%) пациентов: у 3 (6,8%) – тошнота, у 4 (9,1%) – головная боль, одна пациентка жаловалась на бессонницу. Данные нежелательные реакции наблюдались короткое время (до 6 сут) и не повлекли за собой отмену терапии. Агравации приступов не отмечено.

Когда пациенты становились свободными от приступов, при опросе они отмечали улучшение качества жизни, стабилизацию настроения в 75,6% случаев, улучшение внимания – в 84,4%, памяти – в 49,3%. У детей с нарушением развития речи родители отмечали появление фраз в 68,3% случаев, увеличение словарного запаса – в 73,8%. В катамнезе при нейропсихологическом тестировании у пациентов отмечено снижение тревожности (61,6%), улучшение когнитивных способностей (39,9%), а в ряде случаев – снижение степени депрессии (10,3%).

Клинический пример 1

Пациентка А., 17 лет. Наследственность отягощена по эпилепсии – в семье у нескольких ближайших родственников отмечены различные приступы. В августе 2021 г. впервые появились частые причмокивания преимущественно по ночам с открытыми глазами, один приступ был днем с потерей сознания. Длительность приступов 10–15 с. Была назначена вальпроевая кислота 30 мг/кг. Приступы сохранялись.

МРТ от 06.10.2021: единственный очаг глиоза в левом полушарии головного мозга.

Полное секвенирование экзома от 08.12.2021: выявлен гетерозиготный патогенный вариант мутации в гене *NPRL3*, приводящий к изменению размера белка вследствие сдвига рамки считывания.

В марте 2022 г. девочка стала жаловаться на повышение массы тела, эмоциональную лабильность и слезливость. Назначен ламотриджин таблетки 200 мг 2 раза/сут (400 мг/сут)

² <https://omim.org/entry/617118>

с постепенной отменой вальпроевой кислоты. Приступы больше не повторялись.

При осмотре 29.05.2023: жалоб нет. Черепно-мозговые нервы – зрение в норме. Зрачки равны, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Тонус в руках, в ногах – нормотония. Сухожильные рефлексы средней живости. Чувствительных и координаторных расстройств нет. Интеллект по возрасту.

Результаты динамической мультифакторальной оценки эффективности и безопасности фармакотерапии ламотриджином у пациентки А., проведенной с помощью специализированной компьютерной программы, представлены на рисунке 1.

Диагноз: *NPRL3*-ассоциированная семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом (ОМИМ 617118)², клиничко-нейрофизиологическая медикаментозная ремиссия 1 год 10 месяцев.

Лечение: ламотриджин 200 мг 2 раза/сут длительно. На фоне терапии ламотриджином у пациентки было отмечено улучшение настроения, она реже стала плакать.

Клинический пример 2

Пациент С., 12 лет. Жалобы: на приступы в виде перекашивания лица со слюнотечением и булькающими звуками из гортани, замедленным взглядом, длительностью около 5–10 с, всего было 3 приступа. Подволакивает левую ногу при ходьбе, шаткость походки, нарушение моторики руки слева, часто наблюдаются эпизоды возбуждения и смеха, невнятная речь, агрессивное поведение, тревожность, страхи. Раннее развитие с задержкой: переворачивается с 7 мес., сидит с 1 г., не ползал, ходит самостоятельно гемипаретической походкой с 1 г. 8 мес.

ЭЭГ-видеомониторинг: эпилептиформная активность по типу доброкачественного эпилептиформного паттерна детства (ДЭПД) во сне индексом 10–30%.

Ранее получал вальпроевую кислоту гранулы пролонгированного действия внутрь 400 мг 2 раза/сут (800 мг/сут), на фоне терапии наблюдались нежелательные реакции в виде выраженной сонливости, повышения аппетита, увеличения веса.

Диагноз: церебральный паралич, левосторонний гемипарез GMFCS 1. Фокальная эпилепсия со структурными изменениями и с доброкачественными паттернами детства.

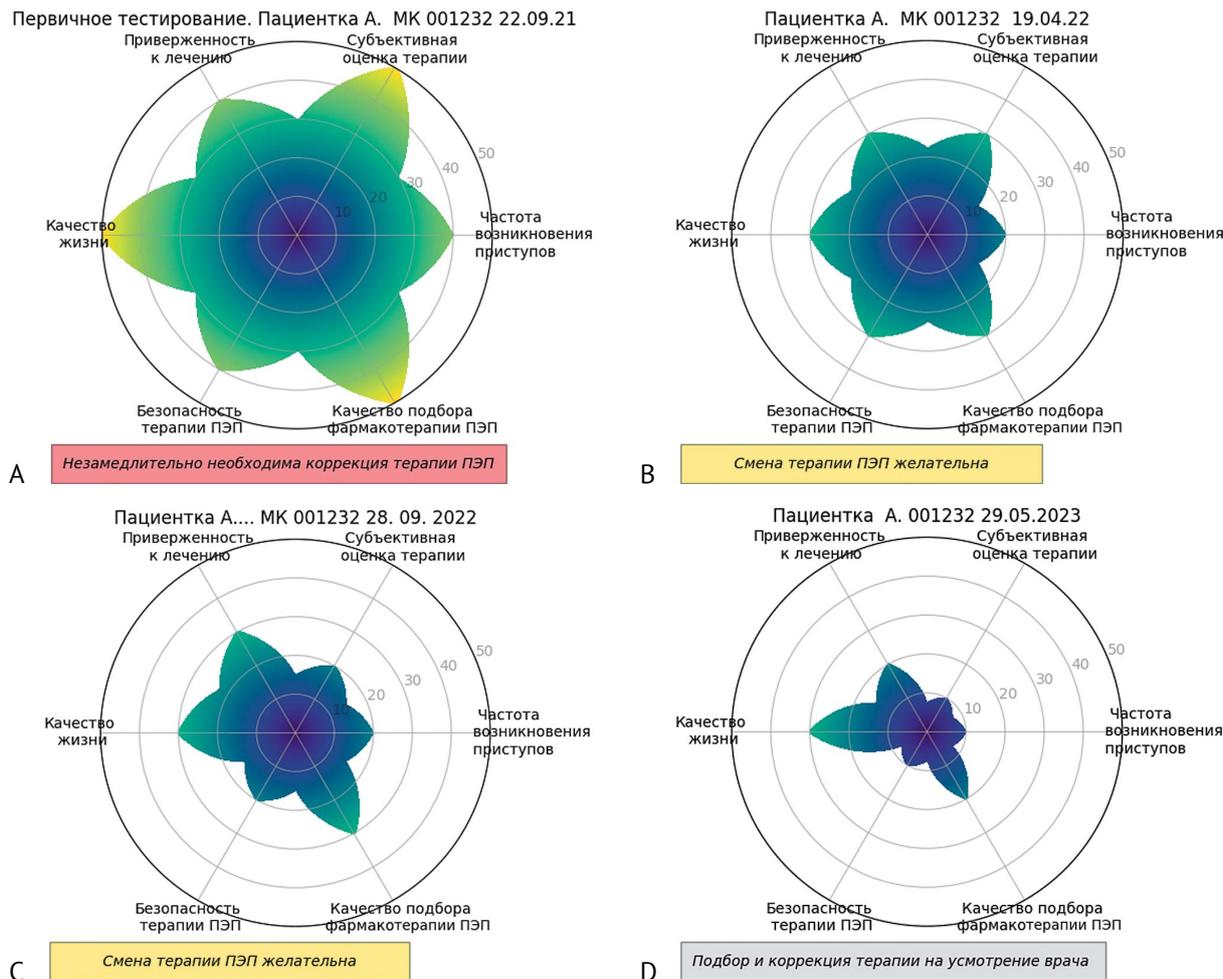


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / This figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Результаты динамической мультифакторальной оценки эффективности и безопасности терапии ламотриджином у пациентки А. (получены при помощи специализированной программы). (А) Незамедлительно необходима коррекция терапии; (В) смена терапии желательна; (С) смена терапии желательна; (D) подбор и коррекция терапии на усмотрение врача

Fig. 1. Results of a dynamic multifactorial assessment of the efficacy and safety of lamotrigine therapy in Patient A. (The results were obtained using the Software for Post-marketing Studies of Anti-epileptic Medicinal Products.) (A) Immediate correction of treatment is required; (B) Change of treatment is desirable; (C) Change of treatment is desirable; (D) Selection and correction of treatment are at the discretion of the doctor

Клинико-нейрофизиологическая медикаментозная ремиссия 1,5 года. Нарушение развития экспрессивной речи. Интеллектуальная недостаточность легкой степени. Стертая дизартрия.

Лечение: ламотриджин табл. 75 мг 2 раза/сут (150 мг/сут) длительно. Через 6 мес. после перехода на терапию ламотриджином вес мальчика вернулся к возрастной норме, исчезла сонливость. У ребенка появилась инициативность и самостоятельность, улучшилась речь – стал осознанно разговаривать простыми предложениями. В поведении исчезли агрессивность, тревожность и страхи.

Структурная фокальная эпилепсия

У пациентов в группе СФЭ/ВСФЭ при наличии и отсутствии ВБС наблюдались нарушения следующей этиологии: фокальная корковая дисплазия – 3 пациента, синдром Расмуссена – 1, паттерн множественных независимых фокусов спайков (multiple independent spike foci, MISF) – 1, последствие внутриутробного кровоизлияния головного мозга – 1. Пять пациентов получали политерапию, один – монотерапию.

Анализ эффективности терапии в группе СФЭ/ВСФЭ с и без ВБС (табл. 2) показал, что ремиссия наступила у 1 (16,7%) пациента, ответ

Таблица 2. Эффективность терапии ламотриджином у пациентов с подтвержденной или вероятной структурной фокальной эпилепсией**Table 2.** Efficacy of lamotrigine in patients with confirmed or suspected structural focal epilepsy

Эпилептический синдром	Количество пациентов, чел.	Количество пациентов, чел./%		
		Полная ремиссия	Снижение частоты приступов на 50%	Отсутствие ремиссии
Структурная / вероятная структурная фокальная эпилепсия	3	1/33,3	1/33,3	1/33,3
Структурная / вероятная структурная фокальная эпилепсия со вторичной билатеральной синхронизацией	3	0	2/66,7	1/33,3
Всего	6	1/16,7*	3/50*	2/33,3

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

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

на терапию отмечен у 3 (50%), ремиссии не было у 2 (33,3%).

В данной группе эпилептических синдромов в начале терапии ламотриджином у двух пациентов были жалобы на слабость. Данная нежелательная реакция наблюдалась короткое время (в течение недели) и не вызвала необходимости отмены препарата.

Представляем клинический случай пациентки F. со СФЭ, которая достигла полной ремиссии на монотерапии ламотриджином.

Клинический пример 3

Девочка F., 12 лет. Жалобы: приступы ночью – во время сна открывает глаза, заводит глазные яблоки вправо и замирает, «икающие» движения, «обмякание», затем сон. Первый приступ в июле 2021 г. Приступы заведения глаз во время дневного сна с подергиванием правой руки и ноги. Всего было 5 ночных и 7 дневных приступов. Эмоциональная лабильность. Невнятная речь. Начала говорить в 3 года отдельными словами. Неврологический статус без очаговой симптоматики.

МРТ головного мозга 1,5 тесла от 12.01.2022: арахноидальная киста заднечерепной ямки.

МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу 3 тесла от 25.02.2022: фокальная кортикальная дисплазия левой теменной доли.

Ночной ЭЭГ-видеомониторинг 28.03.2022–29.03.2022: в ходе длительного ЭЭГ-обследования данных, подтверждающих наличие типичной эпилептиформной активности, а также ЭЭГ-паттернов эпилептических приступов не выявлено. Эпилептических приступов не зарегистрировано.

Диагноз: СФЭ – фокальная корковая дисплазия левой теменной доли, гемиклонические

приступы справа, медикаментозная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия в течение 1 г. 10 мес. Нарушение развития экспрессивной речи.

Лечение: ламотриджин 75 мг 2 раза/сут (150 мг/сут) длительно. На фоне лечения у девочки улучшилась речь, она начала говорить сложными фразами и длинными предложениями.

Ранняя эпилептическая энцефалопатия

В группе РЭЭ наблюдались 3 пациента: 2 пациента с ранней эпилептической энцефалопатией со спайк-волновой активацией во сне (epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep, DEE-SWAS) и 1 пациентка с РЭЭ 93 типа, ассоциированной с геном *ATP6V1A*. Все пациенты были на политерапии. У 2 (66,6%) пациентов наблюдался ответ на терапию, ремиссии не было у 1 (33,3%) пациента (табл. 3).

Клинический пример 4

Девочка Q., 3,5 года. Развитие с задержкой с рождения. В 7 мес. перестала реагировать на все, потеряла моторные и предречевые навыки. В 10 мес. появились эпилептические спазмы в виде экстензорных аксиальных приступов с девиацией взгляда вверх длительностью до 2–3 с по 40 приступов в серию. С 2 лет приступы участились до нескольких тонических приступов с фокальным началом в час с трансформацией в билатеральные тонико-клонические длительностью до 2–3 минут. ЭЭГ-видеомониторинг в 10 мес.: вспышка–подавление; в 2 года: острая–медленная волна.

Результаты ЭЭГ-видеомониторинга от 27.10.2021: основная активность тета-диапазона на фоне картины с эпизодами чрезмерного убыстрения. В состоянии бодрствования в единичных случаях регистрируется эпилептиформная

Таблица 3. Эффективность терапии ламотриджином ранней эпилептической энцефалопатии**Table 3.** Efficacy of lamotrigine in patients with developmental and epileptic encephalopathies

Эпилептический синдром	Количество пациентов, чел.	Количество пациентов, чел./%		
		Полная ремиссия	Снижение частоты приступов на 50%	Отсутствие ремиссии
Ранняя эпилептическая энцефалопатия со спайк-волновой активацией во сне	2	0	1/33,3	1/33,3
Ранняя эпилептическая энцефалопатия, связанная с <i>ATP6V1A</i>	1	0	1/33,3	0
Всего	3	0	2/66,6*	1/33,3

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

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

активность в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна. В бодрствовании зарегистрированы события в виде внезапного тонического напряжения мышц туловища и конечностей, вскидывания рук и ног вверх и разведения в стороны («обнимает

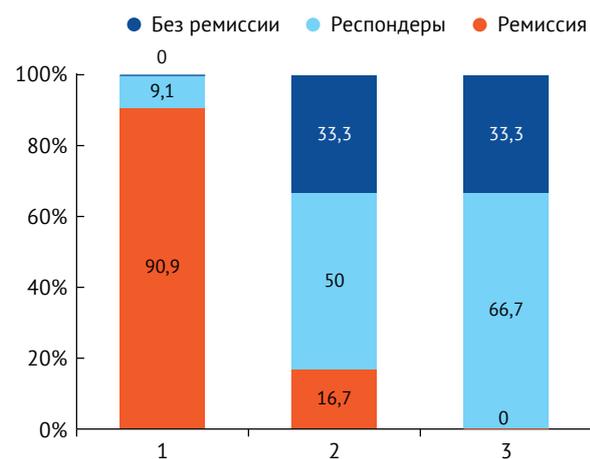


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / This figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Эффективность ламотриджина в группах пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с фокальными приступами. 1 – фокальная эпилепсия с дебютом в детском и подростковом возрасте; 2 – структурная фокальная эпилепсия / вероятная структурная фокальная эпилепсия со вторичной билатеральной синхронизацией или без нее; 3 – ранняя эпилептическая энцефалопатия.

Fig. 2. Efficacy of lamotrigine in groups of patients with epileptic syndromes associated with focal seizures. 1, focal epilepsy presenting in childhood or adolescence; 2, confirmed/suspected structural focal epilepsy with and without secondary bilateral synchronisation; 3, developmental and epileptic encephalopathies

³ <https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data>

бочку») – тонические приступы с фокальным началом с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы. На электроэнцефалограммах в это время отмечается появление диффузных пробегов быстроволновой активности с дальнейшим присоединением диффузных билатерально-асинхронных дельта-, тета-волн, спайков, острых волн, комплексов спайк-волна, острая-медленная волна.

Клиническое секвенирование экзома: обнаружен патогенный гетерозиготный вариант в гене *ATP6V1A*.

Диагноз: РЭЭ 93 типа, ассоциированная с геном *ATP6V1A* (OMIM 618012)³, эпилептические спазмы, тонические приступы с фокальным началом, билатеральные тонико-клонические приступы. Церебральный паралич, спастический тетрапарез, GMFCS 5. MACS 5.

Пациентка получала вальпроевую кислоту 400 мг/сут, леветирацетам 53 мг/кг/сут, вигабатрин 2500 мг/сут, клобазам 15 мг/сут, топирамат 5,7 мг/кг/сут без эффекта. Снижение частоты приступов более чем на 50% и уменьшение длительности приступов произошло при добавлении ламотриджина к вальпроевой кислоте и клобазаму.

Лечение: вальпроевая кислота 250 мг утром, 125 мг вечером (26 мг/кг/сут), клобазам 5 мг/сут, ламотриджин 25 мг 2 раза/сут (3,5 мг/кг/сут).

Эффектом добавления ламотриджина в качестве третьего препарата явилось снижение частоты приступов более чем на 50% и уменьшение длительности приступов. Улучшилось качество жизни ребенка и родителей.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение ламотриджина при ФП имеет высокую эффективность и безопасность (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4. Эффективность применения ламотриджина в группах пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с фокальными приступами**Table 4.** Efficacy of lamotrigine in groups of patients with epileptic syndromes associated with focal seizures

Группа эпилептических синдромов	Количество пациентов, чел./%			
	Общее	С ремиссией	Отвечивших на терапию (ремиссия на $\geq 50\%$)	Без ремиссии
Фокальная эпилепсия с дебютом в детском и подростковом возрасте	44/83	40/90,9	4/9,1	0/0
Структурная / вероятная структурная фокальная эпилепсия со вторичной билатеральной синхронизацией или без нее	6/11,3	1/16,7	3/50	2/33,3
Ранняя эпилептическая энцефалопатия	3/5,7	0/0	2/66,7	1/33,3
Всего	53/100	41/77,4*	9/17*	3/5,6*

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

* Уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что прогноз пациентов в отношении ремиссии зависит от группы, к которой относится эпилептический синдром, ассоциированный с ФП, что согласуется с данными работ, опубликованных ранее [8–10]. Наибольший процент достижения полной клинической ремиссии на фоне терапии ламотриджином – а именно 90,9% случаев – наблюдался при ФЭДПВ. Большинство случаев из данной группы являлись возраст-зависимыми фокальными формами эпилепсий. Хороший прогноз по прекращению приступов у пациентов этой группы согласуется с данными предыдущих исследований [11, 12].

При СФЭ/ВСФЭ полное купирование приступов отмечено в 16,7% случаев, а ответ на лечение был отмечен у 50% пациентов. Тяжелый прогноз течения эпилепсии наблюдался в 33,3% случаев, что в исследовании было ассоциировано с локальными структурными изменениями неокортекса. Данный прогноз течения эпилептического процесса в этой группе согласуется с данными других исследований [13].

В группе РЭЭ частота эпилептических приступов снизилась более чем на 50% в 66,7% случаев. Это является большим достижением ответа на терапию и способствует значительному улучшению качества жизни пациентов, учитывая предшествующий ламотриджину длительный период терапии другими ПЭП, при применении которых не был достигнут эффект.

РЭЭ, ассоциированная с геном *ATP6V1A*, является исключительно редкой патологией, в литературе описано 26 клинических случаев [14, 15]. Ген *ATP6V1A* отвечает за процессы

мембранного внутриклеточного транспорта, мутации в этом гене нарушают формирование синапсов в первичных нейронах гиппокампа во внутриутробном периоде.

В проведенном нами исследовании у пациентов с эпилептическими синдромами с ФП всех групп на фоне приема ламотриджина в терапевтических дозах ремиссия была достигнута в 77,4% случаев. Снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ при терапии ламотриджином отмечено в 17% случаев (табл. 4). Отсутствие эффекта наблюдалось лишь в 5,6%, что было связано с наличием фармакорезистентных эпилептических синдромов. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном контролируемом исследовании российских авторов [12].

В настоящее время Российской противоэпилептической лигой (РПЭЛ) пересмотрена концепция понятия эффективности терапии эпилепсии [16]: показатель эффективности препарата следует рассматривать как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, которые избавляют от негативного ощущения болезни. Это не только контроль над приступами, но и переносимость препарата. Ранее препараты оценивали и сравнивали друг с другом исключительно по влиянию на снижение частоты приступов. Интегральным показателем эффективности лечения эпилепсии в настоящее время является удержание пациента на терапии ПЭП, то есть длительность приема. Длительность применения препарата одновременно коррелирует с полным контролем над приступами и переносимостью препарата. Сравнительной оценке ПЭП в отношении удержания пациента

на терапии посвящены исследования SANAD I и SANAD II, Campros. Согласно выводам РПЭЛ, изложенным в Резолюции Совета экспертов 2021 г., ламотриджин рекомендуют рассматривать как препарат первого выбора инициальной терапии фокальных эпилепсий [4, 16].

Исследование показало высокую переносимость ламотриджина при различных эпилептических синдромах, ассоциированных с ФП. Выявленные нежелательные реакции были предвиденными, все они включены в соответствующий раздел инструкции по медицинскому применению препарата. Отмены препарата из-за развития нежелательных реакций не было. Аграваций приступов не отмечено. Наблюдалось длительное удержание на терапии. Пациенты отмечали улучшение настроения, качества жизни, снижение тревожности, улучшение памяти и когнитивных способностей. Выявленная в исследовании значимость позитивного восприятия различных аспектов жизни пациентов и удержания их на терапии согласуется с новой концепцией понятия эффективности терапии эпилепсии, изложенной в Резолюции заседания экспертов РПЭЛ [16].

Таким образом, при эпилептических синдромах с дебютом в детском и подростковом возрасте ламотриджин может применяться в качестве моно- или политерапии при церебральном параличе с ФЭДСИМ-ДЭПД, гипермоторной эпилепсии, связанной со сном, семейной фокальной эпилепсии с вариабельным фокусом и при семейной мезиальной височной эпилепсии. Ламотриджин также эффективен у пациентов с некоторыми формами структурной фокальной эпилепсии или вероятно структурной фокальной эпилепсии с и без вторичной билатеральной синхронизации как в моно-, так и в политерапии. Ламотриджин эффективен в сочетании со многими ПЭП при ряде синдромов РЭЭ, которые были резистентны к ранее проводимой фармакотерапии, в частности при DEE-SWAS и АТР6V1А-РЭЭ 93 типа.

Впервые для визуализации и объективизации изменений в клинической картине заболевания было использовано оригинальное программное обеспечение для мобильного здравоохранения, что позволило провести комплексную динамическую оценку эффективности проводимой фармакотерапии у 11,3% пациентов в возрасте от 14 до 18 лет (без выраженных когнитивных нарушений) по ряду шкал: эффективности терапии ПЭП; частоты возникновения

приступов; оценки качества жизни; субъективной оценки эффективности проводимой терапии; приверженности лечению; качества подбора фармакотерапии. Полученные результаты (представлены в клиническом примере 1) свидетельствуют о том, что применение специализированного программного обеспечения наряду со стандартными методами исследования (такими как ВЭМ с включением сна, использование высокоразрешающей нейровизуализации, медико-генетическими исследованиями) у пациентов в подростковом периоде способствовало повышению уровня доказательности клинических исследований эффективности фармакотерапии ПЭП. В то же время использование данной программы у детей младшей и средней возрастных групп и у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами оказалось затруднительным, и при обобщении результатов исследования такие данные во внимание не принимались.

Выводы

1. Применение препарата ламотриджин при эпилептических синдромах с дебютом в детском и подростковом возрасте, ассоциированных с фокальными приступами, показало эффективность в 77,4% случаев, а при церебральном параличе с ФЭДСИМ-ДЭПД – в 92,3% (при моно- и политерапии).

2. Ламотриджин целесообразно назначать детям и пациентам подросткового возраста с сопутствующим нарушением внимания, памяти, с нарушением развития экспрессивной речи, так как препарат улучшает когнитивные возможности. Ламотриджин можно рекомендовать также для пациентов с коморбидными эмоциональными нарушениями, агрессивностью и изменением поведения, так как препарат стабилизирует настроение.

3. При проведении исследования не было отмечено нежелательных реакций, не описанных в инструкции по применению ламотриджина, что свидетельствует о достаточно высоком профиле лекарственной безопасности препарата.

4. Для комплексной динамической оценки эффективности и безопасности фармакотерапии антиконвульсантами, визуализации и повышения уровня доказательности исследований реальной клинической практики целесообразно применение специализированного программного обеспечения и технологий мобильного здравоохранения.

Литература / References

1. Зенков ЛР. Нейропатифизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(2):26–32.
Zenkov LR. Neuropathophysiology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(2):26–32 (In Russ.). EDN: [MUQOED](#)
2. Мухин КЮ. Вперед к Джексону! Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(15):61–4.
Mukhin KYu. Forward to Jackson! *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(15):61–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.080>
3. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398–442.
<https://doi.org/10.1111/epi.17241>
4. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1363–74.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00247-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00247-6)
5. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: a systematic review. *Epilepsia*. 2021;62(8):1765–79.
<https://doi.org/10.1111/epi.16953>
6. Kumar R, Garzon J, Yuruk D, Hassett LC, Saliba M, Ozger C, et al. Efficacy and safety of lamotrigine in pediatric mood disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;147(3):248–56.
<https://doi.org/10.1111/acps.13500>
7. Архипов ВВ, Манцеров КМ. Персонализированные методические подходы к вопросам контроля эффективности и безопасности фармакотерапии противоэпилептическими препаратами на основе технологий мобильной медицины. *Персонализированная психиатрия и неврология*. 2023;3(1):22–7.
Arkhipov VV, Mantserov KM. Personalized methodological approaches to the issues of monitoring the effectiveness and safety of pharmacotherapy with antiepileptic drugs based on mobile medicine technologies. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):22–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-1-22-27>
8. Миронов МБ, Чебаненко НВ, Быченко ВГ, Рублева ЮВ, Бурд СГ, Красильщикова ТМ. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(3):52–62.
Mironov MB, Chebanenko NV, Vychenko VG, Rubleva YuV, Burd SG, Krasilshchikova TM. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges of childhood in dizygotic twins. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018;10(3):52–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062>
9. Мухин КЮ, Миронов МБ, Боровиков КС, Петрухин АС. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). *Русский журнал детской неврологии*. 2010;5(1):3–18.
Mukhin KYu, Mironov MB, Borovikov KS, Petrukhin AS. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges in EEG, SF ECS-BEDC (preliminary results). *Russian Journal of Child Neurology*. 2010;5(1):3–18 (In Russ.). EDN: [MTWUYP](#)
10. Миронов МБ, Чебаненко НВ, Зыков ВП, Быченко ВГ, Медная ДМ, Красильщикова ТМ, Милованова ОА. Эпилептические синдромы, ассоциированные с фокальными клоническими приступами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3):41–5.
Mironov MB, Chebanenko NV, Zykov VP, Vychenko VG, Mednaya DM, Krasilshchikova TM, Milovanova OA. Epileptic syndromes associated with focal clonic seizures. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3):41–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202312303141>
11. Пылаева ОА, Мухин КЮ. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). *Русский журнал детской неврологии*. 2020;15(2):17–41.
Pylaeva OA, Mukhin KYu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russian Journal of Child Neurology*. 2020;15(2):17–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41>
12. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Бобылова МЮ, Фрейдкова НВ. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. *Русский журнал детской неврологии*. 2022;17(3):8–36.
Mukhin KYu, Pylaeva OA, Bobylova MYu, Freydokova NV. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. *Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(3):8–36 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36>
13. Мухин КЮ, Миронов МБ, Боровиков КС, Боровикова НЮ. Электро-клиническая семиология и хронологические особенности эпилептических приступов, ассоциированных с фокальной эпилепсией

детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012;(4):18–25.

Mukhin KYu, Mironov MB, Borovikov KS, Borovikova NYu. Electric clinical semiology and chronologic features of epileptic seizures associated with focal epilepsy in children with structural changes in brain and benign epileptiform patterns on EEG. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2012;(4):18–25 (In Russ.).

EDN: [PXKRGN](https://doi.org/10.1093/brain/awac145)

14. Groszer M. Rare human ATP6V1A variants provide unique insights into V-ATPase functions. *Brain*. 2022;145(8):2626–28.

<https://doi.org/10.1093/brain/awac255>

15. Guerrini R, Mei D, Kerti-Szigeti K, Pepe S, Koenig MK, Von Allmen G, et al. Phenotypic and genetic spectrum of ATP6V1A encephalopathy: a disorder of lysosomal homeostasis. *Brain*. 2022;145(8):2687–703.

<https://doi.org/10.1093/brain/awac145>

16. Эффективность, безопасность и оценка результатов медикаментозной терапии больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(3):306–10.

Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(3):306–10 (In Russ.).

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.В. Архипов, Н.В. Чебаненко, Д.М. Медная – концепция и проведение исследования, написание текста рукописи; К.М. Манцеров – сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, с правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP) и другими применимыми регуляторными требованиями Российской Федерации. Протокол, а также информация для субъекта и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальными этическими комитетами каждого из участвовавших медицинских учреждений до начала проведения исследования.

Согласие пациентов. От каждого законного представителя детей, клинические случаи которых представлены в клинических примерах, было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Vladimir V. Arkhipov, Natalia V. Chebanenko, and Diana M. Mednaya conceptualised and conducted the study, drafted the manuscript. Konstantin M. Mantserov collected and analysed literature data, drafted and edited the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki, the requirements of Good Clinical Practice (ICH GCP), and applicable Russian regulatory requirements. The study protocol, patient information leaflet, and informed consent form were considered and approved by local ethics committees at all sites prior to the study.

Informed consent. All legal representatives of the children whose clinical cases are reported in this article gave their informed consent for the processing of the protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

arkhipov@expmed.ru

Чебаненко Наталья Владимировна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

nataqwe@yandex.ru

Медная Диана Максимовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1828-9442>

mednayadiana@yandex.ru

Манцеров Константин Михайлович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4292-880X>

mantserovkm@expmed.ru

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

arkhipov@expmed.ru

Natalia V. Chebanenko, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

nataqwe@yandex.ru

Diana M. Mednaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1828-9442>

mednayadiana@yandex.ru

Konstantin M. Mantserov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4292-880X>

mantserovkm@expmed.ru

Поступила 05.06.2023

После доработки 28.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Received 5 June 2023

Revised 28 August 2023

Accepted 30 August 2023



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004