

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



Система
управления
рисками

ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Актуальные вопросы фармаконадзора

TOM
VOL. 12

№
NO. 1

2024





Дорогие читатели и авторы!

В «Севастопольских рассказах» Л.Н. Толстого старый солдат говорит о возможности ранения: «А коли меня-то куда? В голову — так все конечно; а ежели в ногу, то отрежут, и я попрошу, чтобы непременно с хлороформом, — и я могу еще жив остаться». Так случилось, что первым лекарственным препаратом, нежелательное действие от использования которого было доказано, стал хлороформ, вызвавший в 1848 году смерть молодой девушки во время несложной операции.

Врачебное сообщество впервые со всей очевидностью ощутило: лекарства могут быть опасны. В Великобритании была создана комиссия, которая обязала английских врачей, в том числе врачей в колониях, сообщать о случаях смерти, вызванных анестезией. Результаты этого исследования были опубликованы в журнале The Lancet в 1893 году. Однако соответствующие меры предосторожности были приняты лишь в отдельной стране и лишь в отношении отдельной группы лекарственных препаратов.

В 1937 году в США было зарегистрировано 107 смертей из-за использования сульфаниламидного эликсира, содержащего диэтиленгликоль в качестве вспомогательного вещества. Этот растворитель стал причиной смерти сотен пациентов, однако компании-производители на тот момент не знали о его токсичности. Сделанные выводы были важны, хотя и не охватывали всю фармацевтическую отрасль: в 1938 году в США был принят федеральный закон, согласно которому безопасность лекарственного препарата должна быть доказана еще до его регистрации.

Печально известная талидомидовая трагедия всколыхнула мир в 1961 году после выступлений на конференциях врачей Макбрайда и Ленца, которые обратили внимание на увеличение частоты врожденных уродств и связали это с применением талидомида. Эта катастрофа выявила множество проблем и критических вопросов в сфере медицины и фармации, в частности, ненадежность исследований на животных, необходимость пострегистрационного мониторинга безопасности лекарственных препаратов и совершенствования системы спонтанных сообщений. В общем, талидомидовая трагедия послужила высокой ценой за создание основ современного фармаконадзора, который за прошедшее столетие превратился в строгую систему правил и законов, направленных на снижение рисков фармакотерапии.

Настоящий выпуск журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» посвящен актуальным вопросам фармаконадзора. Собственно, само зарождение нашего журнала ровно 30 лет назад было обусловлено необходимостью доведения до широкой медицинской общественности информации о безопасности тех или иных лекарственных препаратов. У истоков этой работы стояли две легендарные личности — Владимир Константинович Лепяхин, создатель системы регистрации и контроля за безопасностью лекарственной терапии в Российской Федерации, и Алла Васильевна Астахова, чье участие в распространении специализированной информации неоценимо и которая более 20 лет была главным редактором нашего издания. Их совместное интервью открывает данный выпуск журнала.

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

Абдель-Вахаб Басель Абдель-Наим, д-р фарм. наук, Фармацевтический институт Университета Наджрана (Наджран, Саудовская Аравия), Университет Асьюта (Асьют, Египет)

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

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

Башоку Фатиме, Ph.D., Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств Ирана (Тегеран, Иран)

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 Кенсаринович, 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)

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)

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

Лепехин 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)

Нгуен Тхи Тху Туи, канд. фарм. наук, профессор, Международный университет Хонг Банг (Хошимин, Вьетнам)

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

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

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)

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)

Трипати Минакетан, д-р фарм. наук, Колледж фармации Медицинского научно-исследовательского института города Кеонджхар (Кеонджхар, штат Одиша, Индия)

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

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

28.03.2024

Дата выхода в свет

30.03.2024

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 (категория К1).

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 1,191.

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 ЛАНБ, 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, 2024

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

Basel A. Abdel-Wahab, Dr. Sci. (Pharm.), College of Pharmacy of the Najran University (Najran, Saudi Arabia), Assiut University (Assiut, Egypt)

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. (Moscow, Russia)

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

Fatemeh Bashkouh, Ph.D., Iran Food and Drug Administration (Tehran, Iran)

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education—Branch Campus Russian Medical Academy of Continuous 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 Centre 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 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 named after First President of Russia B.N. Yeltsin (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (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)

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)

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

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

Anatoly E. Krashenninnikov, 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 Continuous Professional Education (Kazan, Russia)

Thuy Thi-Thu Nguyen, Cand. Sci. (Med.), Prof., Hong Bang International University (Ho Chi Minh City, Vietnam)

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

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

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)

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)

Minaketan Tripathy, Dr. Sci. (Pharm.), College of Pharmacy, Keonjhar Institute of Medical Sciences and Research (Keonjhar, Odisha State, India)

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.

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 LLC:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

150 copies. Free price

Passed for printing

28.03.2024

Date of publication

30.03.2024

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 (Category K1).

The journal's two-year RISC impact factor is 1.191.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), RUSMED; and the journal's archive is 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 the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0).

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

СОДЕРЖАНИЕ

Том 12, № 1, 2024

АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ

«Внедряя систему фармаконадзора и выпуская журнал, мы помогли врачам формировать их профессиональную и гражданскую ответственность»
В.К. Лепяхин, А.В. Астахова

ГЛАВНАЯ ТЕМА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

Нежелательные явления после вакцинации: обзор российской и международной терминологии
А.С. Коровкин, Д.В. Горенков

Оптимизация подходов к анализу нежелательных явлений при проведении клинических исследований биоэквивалентности
А.Б. Верведа, В.Б. Василюк, Г.И. Сыраева, М.В. Фарапонова

Ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лидокаина, приведших к летальному исходу
А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Е.А. Егорова, А.М. Бейтуллаев

Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора
С.А. Мишинова, А.С. Колбин, Ю.С. Полушин, Е.В. Вербицкая

Случай сахарного диабета после вакцинации против COVID-19 у пациента с нарушениями углеводного обмена
И.В. Майбородин, В.И. Майбородина, М.Г. Клиникова, Е.Л. Лушников

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возможности и перспективы доклинической оценки лекарственных препаратов с использованием альтернативных методов: опыт реализации программы «Токсикология в XXI веке» в США
В.Н. Перфилова

Сравнительная доклиническая оценка безопасности, противогрибковой активности и фармакокинетики препаратов сертаконазола для наружного применения
В.М. Косман, М.В. Карлина, В.А. Вавилова, К.Е. Боровкова, К.Л. Крышень, Н.В. Марченко, С.А. Копатько, И.В. Сычкова, Д.Р. Каргопольцева, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Изучение безопасности оригинального препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам
А.О. Монакова, Г.Д. Сагарадзе, В.Ю. Балабаньян, Н.А. Басалова, А.А. Матичина, А.А. Матичин, К.Л. Крышень, В.С. Попов, Ж.А. Акопян, А.Ю. Ефименко

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Актуальная информация по безопасности лекарственных препаратов: решения зарубежных регуляторных органов

CONTENTS

Vol. 12, No. 1, 2024

AUTHORITATIVE OPINION

7 “Implementing the pharmacovigilance system and publishing this journal, we were helping healthcare providers cultivate the sense of professional and civic responsibility”
V.K. Lepakhin, A.V. Astakhova

MAIN TOPIC: CURRENT ISSUES IN PHARMACOVIGILANCE

14 Adverse Events Following Vaccination: a Review of Russian and International Terminology
A.S. Korovkin, D.V. Gorenkov

24 Optimisation of Approaches to Adverse Event Analysis in Bioequivalence Clinical Trials
A.B. Verveda, V.B. Vasilyuk, G.I. Syraeva, M.V. Faraponova

35 Retrospective Analysis of Spontaneous Reports of Fatal Adverse Reactions Associated with Lidocaine
A.V. Matveev, E.I. Konyaeva, E.A. Egorova, A.M. Beitullaev

45 Quantitative Signal Detection for COVID-19 Medicinal Products Based on Retrospective Analysis of Spontaneous Reports from the Russian Pharmacovigilance Database
S.A. Mishinova, A.S. Kolbin, Yu.S. Polushin, E.V. Verbitskaya

58 Diabetes Mellitus after COVID-19 Vaccination in a Patient with Impaired Glucose Metabolism: Case Report
I.V. Maiborodin, V.I. Maiborodina, M.G. Klinnikova, E.L. Lushnikova

PRECLINICAL STUDIES

68 Opportunities and Prospects for Preclinical Drug Safety Assessment Using Alternative Methods: Experience from the Toxicology in the 21st Century (Tox21) Programme in the USA
V.N. Perfilova

83 Comparative Preclinical Evaluation of the Safety, Antifungal Activity, and Pharmacokinetics of Sertaconazole Products for External Use
V.M. Kosman, M.V. Karlina, V.A. Vavilova, K.E. Borovkova, K.L. Kryshen, N.V. Marchenko, S.A. Kopatko, I.V. Sychkova, D.R. Kargopoltseva, M.N. Makarova, V.G. Makarov

99 Safety Study of an Original Mesenchymal Stromal Cell Secretome-based Medicinal Product for Spermatogenesis Restoration
A.O. Monakova, G.D. Sagaradze, V.Yu. Balabanyan, N.A. Basalova, A.A. Matichina, A.A. Matichin, K.L. Kryshen, V.S. Popov, Zh.A. Akopyan, A.Yu. Efimenko

CURRENT INFORMATION

117 Current Information on the safety of Medicinal Products: Decisions of Foreign Regulatory Authorities

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-7-13>

Интервью / Interview



Владимир ЛЕПАХИН и Алла АСТАХОВА: «Внедряя систему фармаконадзора и выпуская журнал, мы помогали врачам формировать их профессиональную и гражданскую ответственность»



РЕЗЮМЕ

Научно-практический журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» ведет свою историю с 1994 г. Первоначально он выходил под названиями «Безопасность лекарств», «Безопасность лекарственных средств», «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Журнал всегда был и остается единственным в России специализированным научным изданием, посвященным исключительно проблемам безопасности фармакотерапии. С 1994 по 2013 год главным редактором журнала была кандидат медицинских наук Алла Васильевна Астахова.

История журнала тесно связана с развитием системы фармаконадзора в России, в становление которой внес огромный вклад член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Владимир Константинович Лепахин.

Об основных этапах развития журнала и формирования системы фармаконадзора совместное интервью В.К. Лепахина и А.В. Астаховой.

© В.К. Лепахин, А.В. Астахова, 2024

Ключевые слова: безопасность и риск фармакотерапии; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; лекарственные препараты; нежелательные реакции; пострегистрационный мониторинг безопасности; инструкции по медицинскому применению

Для цитирования: Лепакхин В.К., Астахова А.В. Внедряя систему фармаконадзора и выпуская журнал, мы помогли врачам формировать их профессиональную и гражданскую ответственность. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):7–13. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-7-13>

Vladimir LEPAKHIN and Alla ASTAKHOVA: “Implementing the pharmacovigilance system and publishing this journal, we were helping healthcare providers cultivate the sense of professional and civic responsibility”

ABSTRACT

The origins of the journal *Safety and Risk of Pharmacotherapy* date back to 1994. The journal was published as *Safety of Medicinal Products*, *Safety of Medicines*, and *Safety of Medicinal Products and Pharmacovigilance*. In Russia, this journal has always been the only specialised scientific publication covering exclusively the safety of pharmacotherapy. Alla V. Astakhova, Candidate of Medical Sciences, headed the journal from 1994 to 2013.

The history of the journal is closely intertwined with the history of the pharmacovigilance system in Russia. Vladimir K. Lepakhin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, has made an outstanding contribution to the development of the Russian pharmacovigilance system. This joint interview with Alla V. Astakhova and Vladimir K. Lepakhin presents the major milestones in the development of the journal and the Russian pharmacovigilance system.

Keywords: safety and risk of pharmacotherapy; pharmacovigilance; drug safety; medicinal products; adverse drug reactions; post-marketing safety surveillance; package leaflets

For citation: Lepakhin V.K., Astakhova A.V. Implementing the pharmacovigilance system and publishing this journal, we were helping healthcare providers cultivate the sense of professional and civic responsibility. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):7–13. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-7-13>.

Журналу «Безопасность и риск фармакотерапии» исполняется 30 лет. Его зарождение — классический пример реализации мировых тенденций по обеспечению лекарственной безопасности в отечественной среде через доведение научной информации до широкого круга специалистов. Созданный на сломе эпох (в 1994 году), журнал до сих пор остается единственным в России специализированным научным изданием, посвященным исключительно проблемам безопасности фармакотерапии. Пройдя сквозь десятилетия, он не растворился в многопредметности, не перерос в очередной коммерческий проект, как это случилось со многими другими

научными журналами, а сохранил чистоту целеполагания и изначальный гуманистический посыл: максимально содействовать минимизации рисков, связанных с применением лекарственных средств.

История журнала теснейшим образом связана с развитием системы фармаконадзора в России, которая, пройдя нелегкий путь становления, одной из первых в мире перешла на третью версию (R3) формата ICH E2B.

У истоков этих направлений стояли две неординарные личности: канд. мед. наук Алла Васильевна АСТАХОВА, чьими трудами создавался и более 20 лет совершенствовался журнал «Безопасность и риск фармакотерапии»,

и профессор, член-корреспондент РАН, действительный член Международной академии наук высшей школы и Международной академии информатизации Владимир Константинович ЛЕПАХИН, во многом благодаря деятельности которого Россия стала полноправным членом программы ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств

и чьи труды в этой области получили международное признание и навсегда вписаны во всемирную историю фармаконадзора.

Подвижническая деятельность В.К. Лепахина и А.В. Астаховой на протяжении почти четверти века была пропитана альтруизмом и осознанием важности этой работы. Их совместное интервью — безусловное тому подтверждение.

— Владимир Константинович, ваш личный вклад в становление и развитие системы фармаконадзора в России неоспорим. Расскажите, пожалуйста, как все начиналось?

В.К. Лепахин: Осознание необходимости контроля нежелательных побочных эффектов лекарственных средств пришло в то время, когда безопасность фармакотерапии начала активно восприниматься во всем мире как важная медицинская, социальная и экономическая проблема. Массовые отравления препаратами в разных странах, связанные с токсическим действием входящих в состав лекарственных средств компонентов, а также талидомидовая трагедия хоть и не сразу, но заставили мировую медицинскую общественность обратить внимание на негативные побочные действия целого ряда широко применяемых лекарственных препаратов. В результате в 1967 году на XVI Всемирной ассамблее здравоохранения была принята Резолюция WHA-16.36, которая послужила основой для создания международной системы мониторинга безопасности лекарственных средств.

Откликом нашей страны на эту резолюцию явилось создание в 1969 году в структуре Минздрава СССР отдела учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств под руководством Эдуарда Арменаковича Бабаяна, в задачи которого входили выявление и анализ побочных действий лекарственных препаратов и передача информации Фармакологическому комитету для внесения изменений в инструкции по медицинскому применению лекарственных средств или даже о запрещении их использования в медицинской практике и исключении из Государственного реестра. Тогда же была разработана специальная форма карты-извещения о побочном действии лекарств. В апреле 1973 года этот отдел был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств, а в 1990 году переименован во Всесоюзный государственный центр экспертизы лекарств. Однако просуществовал

он после этого недолго: с распадом Советского Союза вследствие упразднения Минздрава СССР в конце 1991 года работа по мониторингу безопасности лекарственных средств была приостановлена на несколько лет, и последующее становление фармаконадзора представляло собой достаточно тяжелый и сложный процесс.

— Не могли бы вы назвать основные вехи этого процесса?

В.К. Лепахин: Я считаю, что настоящую поддержку и развитие эта работа получила с приходом на должность министра здравоохранения России Т.Б. Дмитриевой. Татьяна Борисовна сразу же оценила всю важность проблемы и специальным приказом в апреле 1997 года учредила на базе Центра клинической фармакологии Российского университета дружбы народов Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Минздрава России. Я был назначен директором этого центра. В соответствии с приказом руководители органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации должны были заниматься сбором и анализом данных о побочных действиях лекарственных средств и представлять их в федеральный центр. Фактически речь шла о создании в стране сети региональных центров по изучению побочных действий лекарств. Всего было создано 25 таких центров. Они обязаны были проводить работу с практическими врачами и фармацевтами, разъяснять им важность мониторинга побочного действия лекарственных препаратов, учить их проведению рациональной фармакотерапии.

Именно тогда мы приступили к формированию отечественной базы данных по неблагоприятным побочным реакциям и направили ряд важных сообщений во Всемирную организацию здравоохранения. В итоге Россия была официально принята в программу ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств, став 48-м членом этой программы, и мы получили доступ к международной базе данных

по побочным эффектам, содержащей более 4 млн сообщений. Через год я был направлен на работу в штаб-квартиру ВОЗ в качестве заместителя генерального директора, и деятельность федерального центра, к большому сожалению, почти на десять лет практически прекратилась.

Поэтому решение Росздравнадзора в октябре 2007 года заново воссоздать систему фармаконадзора в стране и поднять ее на должный уровень явилось, на мой взгляд, чрезвычайно важным. В то время Росздравнадзором руководил Николай Викторович Юргель, который на базе ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» создал Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств и инициировал открытие 60 региональных центров по всей территории России. С этого времени ситуация по фармаконадзору в нашей стране радикально изменилась к лучшему. Приняты и жестко соблюдаются нормативные акты (Федеральный закон № 61-ФЗ «О лекарственных средствах», приказы Росздравнадзора и др.), сформирована национальная база нежелательных реакций, основанная на международном формате сообщений ICH E2B (R3), проводится гармонизация российских требований с Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, а динамика поступления спонтанных сообщений врачей о нежелательных реакциях неуклонно растет.

Я рад, что в результатах этой работы есть частичка и моего труда.

— Алла Васильевна, тридцать лет назад вы инициировали издание журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Как вообще возникла такая идея? Кто поддержал ваше начинание?

А.В. Астахова: История развития журнала по безопасности лекарств и становление системы фармаконадзора в России тесным образом увязаны между собой. В 1993 году мы с В.К. Левахиным впервые в России организовали курсы по подготовке специалистов в области клинических испытаний и безопасности лекарств в соответствии с международными стандартами, и нам необходимо было обеспечивать слушателей этих курсов информационными материалами. В США и странах Европы начиная с 1960-х годов публиковалось большое количество статей на тему безопасности лекарственных препаратов, но в Советском Союзе такая информация практически отсутствовала, в то время как потребность в ней была очевидной. Поэтому на базе кафедры общей

и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, где я тогда работала, был выпущен первый информационный бюллетень «Безопасность лекарств» — пять скрепленных степлером страничек. Бюллетень содержал информацию о побочных действиях лекарственных средств, поступающую из разных стран и ВОЗ. Там же была опубликована карта-извещение о нежелательных реакциях на лекарственные препараты и даны разъяснения по ее заполнению. Это был прямой призыв к врачам участвовать в работе, которая «поможет составить истинное представление о переносимости лекарственных препаратов и уменьшить или предотвратить риск лекарственной терапии».

Главным инициатором и вдохновителем такого издания, конечно же, был Владимир Константинович, в ту пору директор Российского государственного центра экспертизы лекарственных средств Минздрава России, а я была редактором-составителем. Мы старались как можно шире распространять этот бюллетень среди врачей: раздавали на конференциях, совещаниях, бесплатно рассылали в департаменты здравоохранения и крупные медицинские организации по всей России.

Через год, в сентябре 1994-го, бюллетень приобрел формат журнала и всегда четко следовал своей линии, хотя выпускался с неопределенной периодичностью, потому что создавался, по сути, на общественных началах. С этого времени и вплоть до 2013 года я была его главным редактором.

— Как подбирались материалы для первых выпусков?

А.В. Астахова: В основном в журнале публиковались статьи и рефераты из зарубежных источников. Я сама их отбирала, систематизировала и переводила на русский язык, а также выполняла всю организационную работу по выпуску журнала. Вместе со мной обзоры для врачей писали сотрудники кафедры. Это было очень важно, так как необходимо было довести до наших врачей информацию о существующих ограничениях в показаниях к применению лекарств, о внесении в инструкции сведений о новых побочных эффектах, рассказать о запретах использования тех или иных лекарственных препаратов в медицинской практике и др. Полноценные научные статьи — с указанием фамилий авторов, списками процитированной литературы — появились значительно позже. В 2000 году



Рис. 1. Обложки журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» в разные периоды его существования

Fig. 1. Covers of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* across its publication history

мы создали редсовет, а в марте 2004-го зарегистрировали журнал в Роскомнадзоре под названием «Безопасность лекарственных средств» (с 2006 года — «Безопасность лекарств и фармаконадзор»). Еще через 7 лет, в 2013-м, журнал переименовали в «Безопасность и риск фармакотерапии», а его главным редактором стал Владимир Константинович Лепахин.

Понимаете, мы были настоящими энтузиастами своего дела, считали, что таким образом помогаем врачам формировать профессиональную и гражданскую ответственность, хотя выпускать такой журнал и продвигать его было очень непросто.

— В чем именно заключались сложности и как они преодолевались?

В.К. Лепахин: Во-первых, это был период бесконечных реорганизаций в системе здравоохранения, журнал неоднократно передавали под крыло то одной, то другой организации: Центр клинической фармакологии РУДН, Департамент государственного контроля качества, эффективности и безопасности

лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России, Межрегиональный общественный благотворительный фонд поддержки здравоохранения «Здоровье», Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора... Это длилось около 20 лет, пока наконец в 2013 году единственным учредителем журнала не стал Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России.

Вторая сложность заключалась в нежелании фармацевтических компаний распространять информацию о побочных действиях препаратов. Но, главное, необходимо было преодолеть консервативность мышления врачей. Они опасались присылать сообщения о побочных эффектах не только потому, что боялись наказания. Зачастую они откровенно не понимали, зачем нужно заполнять карты-извещения о побочных реакциях на препарат, куда-то их направлять, тратить на это время, зачем читать специализированный журнал, когда им и так все понятно.

А.В. Астахова: И тут я не могу не сказать о подвижнической (без преувеличения!) роли Владимира Константиновича в этом процессе. Он стоял у самых истоков создания системы фармаконадзора в России и своим авторитетом продвигал журнал на территории всей страны и на всех уровнях власти как главный носитель специализированной информации. Мы работали в тесной взаимосвязи и искренне считали, что выполняем очень нужную и ответственную работу.

— Иными словами, журнал способствовал становлению системы фармаконадзора в России?

В.К. Лепяхин: Самым непосредственным образом! Когда в начале 1997 года был создан Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств под моим руководством и первые 20 региональных центров, то основным источником информации для них служил именно наш журнал. Мы регулярно публиковали форму карты-извещения о неблагоприятных побочных реакциях на лекарственные средства с призывом к врачам сообщать об осложнениях фармакотерапии, разъясняли необходимость этой работы, рассказывали об особенностях действия лекарственных препаратов.

Тогда мы только начинали, а в США, Австралии, Швеции, Германии, Англии и других странах центры по изучению побочных действий лекарственных препаратов работали уже очень активно. Посредством журнала мы пытались перенести их опыт на нашу почву. Доступность информации уже сама по себе способна решить очень многие вопросы. Мы считали, что нужно как можно больше говорить о возможных негативных последствиях фармакотерапии, чтобы медицинские и фармацевтические работники представляли себе масштаб проблемы, что нужно повышать их уровень компетентности в вопросах лекарственных осложнений, и журнал нам очень в этом помогал.

А.В. Астахова: Говорить о лекарственных осложнениях и нежелательных реакциях было очень важно, потому что риск при их применении может быть чрезвычайным. Например, к тому времени уже было известно, что применение ингибиторов АПФ во время беременности может вызвать пороки развития и гибель плода. Другой пример — широко распространенное мнение о безусловной пользе витамина А, который назначали беременным женщинам в количествах, в десятки раз превышающих допустимые нормы, без учета тератогенного действия этого

препарата, т.е. его способности провоцировать аномалии развития плода в случае превышения дозировки. К сожалению, прошло немало времени, прежде чем соответствующая информация была включена в инструкции по применению препаратов, содержащих витамин А.

— Алла Васильевна, вы много лет были главным редактором журнала. Вспомните, пожалуйста, наиболее яркие впечатления, связанные с журналом.

А.В. Астахова: Я бы сказала, что это были письма врачей, которые говорили о важности и необходимости такой работы и благодарили за опубликование современной информации, связанной с безопасностью лекарств. Были отклики и от обычных людей, весьма далеких от медицины. Например, одна пациентка писала: «Как это можно? Вы же травите людей своими лекарствами. Вот я начала принимать такой-то препарат, так у меня появилась гипертония, одышка и под ребром стало болеть, но особенно пострадала голова». Читать это было и больно, и грустно одновременно. И проверить это было невозможно. Но из каждого такого письма мы старались вычленить действительно важную информацию и адекватно отреагировать, не говоря уже о том, что закон предписывал нам отвечать на подобные письма в течение 10 дней.

— Когда журнал только появился, сложно было получить информацию о рисках, связанных с приемом лекарств. Сейчас, благодаря развитию интернета, недостатка в такой информации нет. Считаете ли вы актуальным издание в настоящее время специализированного журнала, посвященного безопасности фармакотерапии?

А.В. Астахова: В интернете, конечно, можно прочитать обо всем, но не каждому источнику информации можно доверять. Недавно у метро раздавали газету про здоровье. Я посмотрела и пришла в ужас: на четырех страницах большого формата рекламируют препараты буквально от всего — от глухоты, слепоты, церебрального паралича и инсульта с гарантией полного излечения в течение месяца. И люди верят, принимают эти препараты, надеются на выздоровление. А между тем установлено, что в разных странах смертность от побочных реакций на лекарственные препараты находится на четвертом-пятом месте в ряду всех причин летальности.

Понятно, что источником достоверной информации для пациента должен быть в первую очередь лечащий врач, а не сомнительное издание без указания учредителя. Но врач тоже

должен черпать сведения из какого-то источника. Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» является как раз таким источником — достоверным, современным, авторитетным и по-настоящему научным.

— Как вы оцениваете современное состояние журнала? Оправдывает ли он ваши ожидания?

А.В. Астахова: Мы с Владимиром Константиновичем очень рады, что наши многолетние усилия не пропали даром, а получили достойное развитие — как в издании журнала, так и в развитии собственно системы безопасности лекарственных средств и фармаконадзора. Сейчас журнал выглядит очень органично: красиво оформлен, я бы даже сказала стильно, и при этом наполнен достойным научным и практическим содержанием.

— Идеальное будущее журнала — какое оно, по-вашему?

В.К. Лепяхин: На мой взгляд, каждый врач независимо от его специальности должен

находить время для просмотра научных журналов, посвященных безопасности лекарственных средств, — не важно, печатных или электронных, и использовать эти рекомендации в своей практической деятельности, тем самым снижая риски от приема лекарственных препаратов.

Но суть в том, что проблема безопасности лекарственных средств — это вечная проблема. Сейчас используется огромное количество инновационных препаратов с высокой биологической активностью — генотерапевтических, радиофармацевтических, генно-инженерных, иммунобиологических и других, совершенно иной формации, чем были раньше. Соответственно появляются новые риски, связанные с их применением, о которых мы прежде и не предполагали.

Это значит, что журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» никогда не утратит своей актуальности и во все времена будет востребован профессиональным сообществом. И в этом смысле у него действительно хорошее будущее. Поверьте, нам есть с чем сравнить.

Беседовала **Ольга ФЕДОТОВА**

УДК 615.061:615.371

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-14-23>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Нежелательные явления после вакцинации: обзор российской и международной терминологии

А.С. Коровкин✉, Д.В. Горенков

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: Коровкин Алексей Сергеевич korovkinas@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Несогласованность терминологии по безопасности вакцинации в нормативных документах может создавать сложности для работников сферы здравоохранения в клинической практике при выявлении, интерпретации и оценке нежелательных явлений, развивающихся после вакцинации.

ЦЕЛЬ. Анализ терминологии, используемой для описания нежелательных явлений после вакцинации, в России и за рубежом.

ОБСУЖДЕНИЕ. Для анализа используемой терминологии изучена документация ВОЗ, ИСН, ЕАЭС, Российской Федерации. Термин «нежелательное явление», включенный в большинство российских и международных нормативных документов по фармаконадзору, является универсальным для обозначения нежелательных последствий применения лекарственных препаратов всех фармакотерапевтических групп. В российских нормативных документах и методических рекомендациях для обозначения неблагоприятных явлений после вакцинации используются различные термины: «нежелательные явления», «побочное действие вакцин», «поствакцинальные осложнения». В 2019 г. Минздравом России были утверждены межведомственные методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Однако термин «побочные проявления после иммунизации» не позволяет однозначно охарактеризовать безопасность вакцин, так как может быть использован для обозначения отрицательных, нейтральных или положительных событий, развивающихся на фоне вакцинации. Термин «поствакцинальные осложнения» в соответствии с российским законодательством определяется как перечень патологических состояний, не являющийся исчерпывающим и не отражающий в полной мере определение поствакцинальных осложнений как тяжелые и/или стойкие нарушения состояния здоровья вследствие вакцинации. Для описания негативных последствий после проведенной вакцинации более корректным является рекомендованный в международных руководствах термин «нежелательные явления после вакцинации». При этом термин «поствакцинальные осложнения» может быть сформулирован как «серьезные нежелательные явления после вакцинации», под которым подразумеваются однозначно сформулированные и категоризированные критерии.

ВЫВОДЫ. Унификация терминологии по оценке безопасности вакцинации в российских нормативных и рекомендательных документах будет способствовать выявлению, систематизации и корректной оценке нежелательных явлений после иммунизации и в целом снижению рисков при проведении вакцинации как в индивидуальном порядке, так и при реализации массовых прививочных мероприятий.

Ключевые слова: нежелательные явления после иммунизации; побочные проявления после иммунизации; поствакцинальные осложнения; поствакцинальные реакции; безопасность вакцин; вакцинация; иммунизация

© А.С. Коровкин, Д.В. Горенков, 2024

Для цитирования: Коровкин А.С., Горенков Д.В. Нежелательные явления после вакцинации: обзор российской и международной терминологии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):14–23. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-14-23>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

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

Adverse Events Following Vaccination: A Review of Russian and International Terminology

Alexey S. Korovkin✉, Dmitry V. Gorenkov

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

✉ Corresponding author: **Alexey S. Korovkin** korovkinas@expmed.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Inconsistent terminology for vaccine safety may create challenges for healthcare professionals in identifying, interpreting, and assessing adverse events following vaccination in clinical practice.

AIM. The authors aimed to review Russian and international terminology for adverse events following vaccination.

DISCUSSION. This review covers the terminology used in Russian, EAEU, WHO, and ICH documents. The term “adverse event” is used in most Russian and international pharmacovigilance regulations and guidelines; this term universally defines undesirable consequences associated with medicinal products regardless of their therapeutic class. Russian regulations and guidelines use various terms to describe adverse events following vaccination, including “adverse events”, “side effects of vaccines”, and “post-vaccination complications”. In 2019, the Ministry of Health of Russia approved the Guidelines for the Detection, Investigation, and Prevention of Side Effects Following Immunisation. However, the term “side effects following immunisation” cannot unambiguously characterise the safety of vaccines, as this term can refer to negative, neutral, or positive events following vaccination. The term “post-vaccination complications” is defined in Russian legislation as a list of pathological conditions. The list is not exhaustive and does not fully reflect the definition of post-vaccination complications as severe and/or persistent health issues following vaccination. The term “adverse events following immunisation”, which is recommended by most international guidelines, describes the negative consequences of vaccination more accurately. At the same time, the term “post-vaccination complications” can be reformulated as “serious adverse events following vaccination” with clearly defined and categorised criteria.

CONCLUSIONS. In addition to aiding in detecting, classifying, and evaluating adverse events following immunisation, the unification of terminology for vaccine safety in Russian regulations and guidelines will also facilitate risk mitigation in both individual and mass vaccination campaigns in general.

Keywords: adverse events following immunisation; side effects following immunisation; post-vaccination complications; post-vaccination reactions; vaccine safety; vaccination; immunisation

For citation: Korovkin A.S., Gorenkov D.V. Adverse events following vaccination: a review of Russian and international terminology. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):14–23. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-14-23>

Funding. The study reported in this publication is a result of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022200103-5).

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

Введение

Безопасность иммунизации (вакцинации) в соответствии с определением, представленным в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»¹, — это «отсутствие при проведении профилактических прививок или при введении иммунобиологических лекарственных препаратов вредного воздействия на здоровье как пациента, так и медицинского работника, осуществляющего введение иммунобиологического лекарственного препарата, а также на здоровье населения, контактирующего с медицинскими отходами, образующимися при проведении профилактических прививок или введении иммунобиологического лекарственного препарата». В данном нормативном документе указано, что безопасность иммунизации является одним из основных критериев оценки качества вакцинопрофилактики.

В 2019 г. были утверждены межведомственные методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации². Объективно потребность в этом документе ощущалась довольно давно: с 2002 г. действовали методические указания Роспотребнадзора «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика»³, с 2004 г. — «Расследование поствакцинальных осложнений»⁴. Данные методические рекомендации фактически носили рекомендательный характер и регламентировали порядок работы по сбору сведений о поствакцинальных осложнениях и их расследованию с участием ГИСК им. Л.А. Тарасевича, который в 2011 г. был реорганизован и присоединен к ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с утратой указанных функций и полномочий [1].

Методическими рекомендациями 2019 г.⁵ был введен термин «побочные проявления после иммунизации» (ПППИ), гармонизированный с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), который определяется как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после введения

вакцины, при том, что оно может не иметь причинно-следственной связи с вакциной или процессом вакцинации. ПППИ подразделяют на серьезные (тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок) и несерьезные (незначительные, нормальные общие и местные реакции). В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» серьезные ПППИ называют поствакцинальными осложнениями.

В то же время в Федеральном законе Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» термины «побочные проявления после вакцинации» и «поствакцинальные осложнения» отсутствуют. В этом документе закреплены только общие термины, относящиеся к безопасности любых классов лекарственных препаратов: «нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата», а также «серьезная нежелательная реакция — нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности».

Такая несогласованность терминологии по безопасности вакцинации в нормативных документах может создавать сложности для работников сферы здравоохранения в клинической практике при выявлении, интерпретации и учете нежелательных явлений, развивающихся после вакцинации.

Цель работы — анализ терминологии, используемой для описания нежелательных явлений после вакцинации в России и за рубежом.

Терминология ВОЗ и ИСН

Термин «нежелательное явление» (НЯ) детально рассмотрен Международным советом

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 “Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней”».

² Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019.

³ МУ 3.3.1.1123-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 26.05.2002).

⁴ МУ 3.3.1879-04. 3.3. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Расследование поствакцинальных осложнений. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 04.03.2004).

⁵ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019.

по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) в Директиве ICH E2A «Управление данными о клинической безопасности: определения и стандарты для ускоренной отчетности»⁶: «нежелательное (неблагоприятное) явление или событие» (adverse event или adverse experience) — любое нежелательное изменение состояния здоровья пациента или участника клинического исследования, получившего лекарственный препарат, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с лечением. Нежелательным явлением может быть любой неблагоприятный или возникший непреднамеренно симптом (в том числе отклонение лабораторных показателей), жалоба пациента или заболевание, которые по времени возникновения ассоциированы с применением лекарственного препарата вне зависимости от того, связано ли оно с применением лекарственного препарата или нет.

Термин «нежелательная лекарственная реакция» (adverse drug reaction, ADR) может применяться для оценки безопасности как еще не зарегистрированных препаратов, так и уже находящихся в обращении. В этом случае в Директиве ICH E2A используется трактовка ВОЗ, в соответствии с которой нежелательная лекарственная реакция — это неблагоприятный или непреднамеренно возникший ответ на медицинское применение лекарственного средства в дозах, которые обычно используются для профилактики, диагностики или лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций.

В Директиве ICH E2A также отмечено, что термин «побочное действие», употреблявшийся ранее для описания как негативных (нежелательных), так и позитивных (благоприятных) эффектов, устарел и его более не рекомендуется использовать — особенно как синоним нежелательных (неблагоприятных) явлений либо нежелательных (неблагоприятных) реакций. Таким образом, термин «побочное действие» не позволяет однозначно трактовать патологические симптомы или состояния, развившиеся в поствакцинальный период. Благоприятным

побочным действием вакцинации является, например, снижение заболеваемости респираторными инфекциями, в том числе у часто болеющих детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, после иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной. Этот эффект, вероятно, связан со стимуляцией Th-1 звена иммунной системы за счет воздействия лизатов бактериальных полисахаридов в составе вакцины. При этом неспецифическое действие вакцины более выражено по сравнению с классическими препаратами бактериальных лизатов, поскольку вакцину применяют парентерально [2].

Для описания неблагоприятных явлений, развивающихся после введения вакцин, ВОЗ рекомендует использовать термин «нежелательные явления после иммунизации» (adverse events following immunisation, AEFI)⁷. В соответствии с представленным ВОЗ в «Глобальном руководстве по надзору за нежелательными явлениями после иммунизации» определением, нежелательное явление после иммунизации — это любое неблагоприятное медицинское событие, которое развивается после вакцинации и не обязательно имеет причинно-следственную связь с применением вакцины. Под неблагоприятным событием понимают любой неблагоприятный или непреднамеренно возникший симптом, отклонение лабораторных показателей, жалобу пациента или заболевание.

Термин «нежелательное явление после вакцинации» является, на наш взгляд, предпочтительным для описания неблагоприятных реакций, признаков, заболеваний и отклонений лабораторных показателей, которые возникают в поствакцинальном периоде на фоне применения профилактических вакцин.

Определения в документах ЕАЭС

Терминология Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС)⁸, относящаяся к безопасности вакцинации, в целом соответствует принятой международной практике:

- нежелательное явление после иммунизации (adverse event following immunisation, AEFI) — любое нежелательное явление, развившееся после иммунизации, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи

⁶ ICH Topic E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95. EMA; 1995.

⁷ Global manual on surveillance of adverse events following immunization. WHO; 2014.

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

с применением вакцины. Нежелательное явление после иммунизации может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание;

- реакция, обусловленная беспокойством по поводу иммунизации (immunisation anxiety-related reaction), — нежелательное явление после иммунизации, развивающееся вследствие беспокойства по поводу иммунизации;
- серьезная нежелательная реакция (serious adverse reaction) — нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни пациента, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития. Любая непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат также считается серьезной нежелательной реакцией.

Под состоянием, представляющим угрозу для жизни, в данном контексте понимается реакция, при которой жизнь пациента находилась под угрозой на момент развития реакции. Данное состояние не относится к реакции, которая гипотетически могла бы привести к смерти в случае более тяжелого течения заболевания.

Решение об отнесении ситуации к числу серьезных нежелательных реакций, например значимых с медицинской точки зрения событий, которые не представляют собой непосредственную угрозу для жизни пациента, не приводят к смерти или госпитализации, но подвергают пациента риску или требуют вмешательства для предотвращения одного из исходов, приведенных в указанном определении, принимается на основе медицинской и научной оценки.

В Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС приведено также определение непредвиденной нежелательной реакции (unexpected adverse reaction) — это нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата. К числу непредвиденных нежелательных реакций относятся свойственные для фармакологического класса

эффекты, указанные в общей характеристике лекарственного препарата, которые не были описаны как связанные с непосредственным применением лекарственного препарата. В Правилах надлежащей клинической практики ЕАЭС⁹ приведено определение нежелательных явлений, представляющих особый интерес (adverse event of special interest, AESI), — это нежелательные явления, имеющие особый научный и медицинский интерес применительно к исследуемому препарату или исследовательской программе спонсора, которые могут потребовать непрерывного мониторинга и незамедлительного информирования спонсора со стороны исследователя. Выявление и оценка AESI особенно важны при изучении новых вакцинных препаратов. Так, выявление миокардита, перикардита, тромбоза с тромбоцитопенией и некоторых других НЯ было включено во многие клинические исследования вакцин против COVID-19 [3–5]. В отношении ротавирусных вакцин НЯ, представляющим особый интерес, является инвагинация кишечника¹⁰ [5]. Различные AESI могут выявляться как у всех вакцинируемых, так и быть специфичными для отдельных популяций (дети, беременные, иммунокомпрометированные пациенты и др.) [5].

В отношении некоторых вакцин (например, инактивированная коревая вакцина, перспективные вакцины против респираторно-синциальной вирусной инфекции, вакцины против ВИЧ и лихорадки Денге) установлена возможность развития вакцинно-ассоциированного усиления заболевания (vaccine-associated enhanced disease, VAED) — редкого НЯ, при котором вакцинация индуцирует иммунный ответ, утяжеляющий течение инфекции при последующем инфицировании патогеном, на основе антигенов которого производится соответствующая вакцина [6]. Обычно развитие VAED связывают с феноменом антителозависимого усиления инфекции — явлением, при котором вирусспецифические антитела усиливают способность вируса проникать в клетки. Отдельные случаи VAED, как и некоторые случаи неэффективности вакцин, могут быть также обусловлены антигенным импринтингом (феномен первичного антигенного греха; original antigenic sin, OAS), при котором при встрече со сходным штаммом в организме вырабатываются антитела, специфичные к инфекционному агенту,

⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

¹⁰ COVID-19 AESI List 5th Update, 2022. <https://brightoncollaboration.org/covid-19-aesi-list-5th-update-october-2022/>

первично экспонированному иммунной системе организма. Феномен OAS был описан в отношении гриппозных вакцин, причем он может быть не только патогенным, но и протективным (в случае близкородственных вариантов вируса) в зависимости от того, насколько различались штаммы. Так, антигенный импринтинг, возможно, был причиной более низкой смертности среди лиц старческого возраста во время пандемии гриппа A/California/07/2009 (H1N1) или A/pdm/H1N1 2009–2010 гг., которые могли перенести в детском возрасте пандемический испанский грипп [7].

Классификация нежелательных явлений после вакцинации

Классификация на основе причин возникновения нарушений

Классификация НЯ после иммунизации, основанная на идентификации причин возникновения нарушений, была предложена ВОЗ¹¹ в 2012 г. Данная классификация была принята также и в России¹². Выделяют 5 основных причин возникновения НЯ после иммунизации.

1. НЯ, связанные со свойствами самих вакцин.

Специфические НЯ, связанные со свойствами вакцин, могут быть следствием конструктивных особенностей тех или иных препаратов: например формирование рубчика в месте введения БЦЖ-вакцины, возможное увеличение слюнных желез после иммунизации живой паротитной вакциной. На фоне иммунизации также могут развиваться неспецифические проявления: боль, отечность и покраснение в месте введения адсорбированных вакцин, небольшое повышение температуры тела до 3 сут после иммунизации и другие местные и общие реакции¹³.

2. **Нарушения качества вакцины** — один и более дефектов вакцины, включая предоставленное производителем медицинское изделие для введения препарата. Классическим примером НЯ, связанного с нарушением качества препарата, является так называемый «Cutter incident» [8] — эпизод в истории вакцинологии, когда в апреле 1955 г. в США на фоне массовой прививочной кампании против полиомиелита

свыше 200 тыс. детей получили прививку инактивированной полиомиелитной вакциной компании Cutter Laboratories, в ходе производства которой не были полностью инактивированы вакцинные штаммы вируса полиомиелита. В течение нескольких дней появились сообщения о развитии параличей у привитых, а в течение месяца системе здравоохранения США пришлось отказаться от первой программы массовой вакцинации против полиомиелита. Последующие расследования показали, что применение инактивированной полиомиелитной вакцины ненадлежащего качества привело к развитию 40 000 случаев полиомиелита, в результате чего у 200 детей развились параличи разной степени тяжести и 10 человек погибли.

Следует также отметить, что зарегистрированные эпизоды отсутствия эффективности вакцинации и развития так называемых «инфекций прорыва», которые обычно непосредственно не относят к НЯ, подлежат обязательному репортированию¹⁴ с целью выявления возможных сигналов о сниженной иммуногенности в группе вакцинированных или замещении циркулирующего в популяции штамма возбудителя¹⁵. Такие сигналы могут потребовать оперативного реагирования в условиях эпидемической ситуации и последующего дополнительного изучения в пострегистрационных исследованиях вакцин¹⁶.

3. **Ошибки медицинского персонала** — так называемые процедурные или программные ошибки, возникающие вследствие неправильного транспортирования или хранения вакцины, назначения, метода введения. Причинами ошибок медицинского персонала чаще всего являются неправильная интерпретация инструкции по применению вакцины (включая учет показаний, противопоказаний, лекарственных взаимодействий), неправильный выбор дозировки, нарушение техники введения препарата и сроков иммунизации. Типичным НЯ при использовании адсорбированных вакцин, в частности вакцины для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС-вакцина) или анатоксина дифтерийно-столбнячного (АДС-М-анатоксин), является формирование асептического (или так

¹¹ Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO working group on vaccine pharmacovigilance. Genève: CIOMS; 2012.

¹² Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019.

¹³ Там же.

¹⁴ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

¹⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

¹⁶ Там же.

называемого холодного) абсцесса. Основными ошибками при проведении вакцинации, которые могут привести к развитию абсцессов в месте введения, являются нарушение правил асептики и техники введения препарата, а также неправильный выбор места инъекции [9].

4. Психогенные реакции — беспокойство относительно иммунизации. Такие реакции чаще регистрируются в подростковом и взрослом возрасте, чем у детей. Например, при включении вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) в национальную программу иммунизации Великобритании была отмечена высокая частота развития беспокойства и обморочных состояний на фоне иммунизации, что после анализа серии случаев было признано следствием лабильности психики девочек-подростков, являвшихся субъектами иммунизации, и отмечалось и в других государствах, включивших вакцинацию против папилломавируса в свои календари прививок [10, 11].

5. Развитие сопутствующих патологических состояний или заболеваний в поствакцинальный период. Такие состояния и заболевания не связаны со свойствами вакцины, не являются ошибками при проведении иммунизации или беспокойством, не всегда являются следствием вакцинации, но имеют однозначную временную связь с вакцинацией. Например, причинно-следственная связь развития инвагинаций кишечника после введения ротавирусных вакцин у младенцев не была подтверждена в ряде исследований [12, 13], либо повышение частоты развития инвагинаций тонкого кишечника было статистически недостоверным, и польза вакцинации существенно превышала риск [14–16]. По мнению российских детских хирургов основной причиной развития кишечных инвагинаций является нарушение координации кишечной моторики вследствие изменения режима питания, введения прикорма, по объему и содержанию не соответствующего возрасту ребенка до года¹⁷. Связь развития аутизма с вакцинацией комбинированной вакциной против кори, краснухи и эпидемического паротита [17] также не была подтверждена как в отдельных исследованиях [18], так и систематическими обзорами и мета-анализами [19–21], а отмеченное некоторыми

исследователями повышение частоты регистрации случаев расстройств аутистического спектра было связано в первую очередь с расширением диагностических рамок и спектра расстройств в США [22].

Классификация по выраженности клинических проявлений

НЯ после иммунизации подразделяют на несерьезные и серьезные, которые в обоих случаях оценивают как связанные или не связанные с вакцинацией¹⁸.

Несерьезные (незначительные) реакции, связанные с введенной вакциной, в Российской Федерации трактуются как обычные (нормальные) вакцинальные реакции, которые, в свою очередь, подразделяют на местные (локальные) и общие (системные)¹⁹. К местным реакциям относят все проявления, возникшие в месте введения препарата. К общим реакциям относят изменение состояния и поведения, как правило, сопровождающееся повышением температуры [23] и иными симптомами кратковременной интоксикации (недомогание, головная боль, генерализованная мышечная боль, нарушение сна, аппетита) [24].

Общие вакцинальные реакции принято классифицировать по степени тяжести клинических проявлений на слабые (субфебрильная температура до 37,5 °С, при отсутствии симптомов интоксикации); средней силы (температура от 37,6 до 38,5 °С, умеренно выраженная интоксикация); сильные (лихорадка выше 38,6 °С, выраженные проявления интоксикации) [24]. Также при иммунизации живыми вакцинами, имеющими тропность к определенным органам и тканям, могут регистрироваться соответствующие симптомы [25].

Под нормальной местной реакцией (например, боль или отек в месте введения) понимают такую ее выраженность, при которой отек, гиперемия, уплотнение вокруг места инъекции не превышает 8 см в диаметре. Местные реакции могут возникать сразу после введения вакцины [26]. Чрезмерной местной реакцией является развитие отека и/или гиперемии свыше 8 см в диаметре [24, 27]; такие чрезмерные реакции могут являться противопоказанием

¹⁷ Инвагинация кишечника у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016.

¹⁸ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019.

¹⁹ Там же.

к последующему применению данной вакцины или группы родственных вакцин у конкретного пациента²⁰.

НЯ после вакцинации, как правило, кратковременны и при введении инактивированных вакцин сохраняются не более 3 сут, а при использовании живых — в среднем от 3 до 5 сут. Следует отметить, что НЯ после введения живых вакцин развиваются несколько позже, чем при вакцинации инактивированными препаратами — с 5–6 по 12–14 сут после введения вакцины, при этом максимальная выраженность проявлений НЯ регистрируется с 8 по 11 сут после вакцинации [24].

К **серьезным нежелательным явлениям (СНЯ)** относятся²¹:

- летальный исход;
- заболевание/состояние, угрожающее жизни;
- заболевание, потребовавшее срочной госпитализации или продления уже существующей;
- длительное или выраженное нарушение здоровья;
- внутриутробную аномалию или пороки развития ребенка, родившегося у матери, получившей вакцинацию во время беременности.

В Российской Федерации для обозначения СНЯ после вакцинации по-прежнему используется термин «поствакцинальное осложнение», который определен законодательно как «тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок»²². К поствакцинальным осложнениям относят²³:

- анафилактический шок и другие аллергические реакции немедленного типа; синдром сывороточной болезни;
- энцефалит, энцефаломиелит, миелит, моно(поли)неврит, полирадикулоневрит, энцефалопатия, серозный менингит, афебрильные судороги, отсутствовавшие до прививки и повторяющиеся в течение 12 мес. после прививки;

- острый миокардит, острый нефрит, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, системные заболевания соединительной ткани, хронический артрит;
- различные формы генерализованной БЦЖ-инфекции.

Таким образом, все установленные в соответствии с положениями действующих нормативных документов²⁴ случаи поствакцинальных осложнений однозначно могут быть определены как СНЯ после вакцинации. В международной практике в случае доказанной связи с введенной вакциной НЯ рассматривается как «серьезное нежелательное явление, связанное с вакцинацией», что равноценно принятому в отечественной системе понятию «поствакцинальное осложнение» [28].

Заключение

Анализ терминологии, используемой для описания НЯ после вакцинации в российских и международных нормативных и рекомендательных документах, свидетельствует об отсутствии единого подхода в формулировке их определений и классификации. Термин «побочные проявления после иммунизации», введенный межведомственными методическими рекомендациями в Российской Федерации, не позволяет адекватно и в полной мере охарактеризовать безопасность вакцин. Сам термин «побочные проявления» в контексте международного регулирования трактуется шире и подразумевает не только нежелательные явления, но и неожиданные эффекты вакцинации, не всегда несущие негативный характер.

Для описания негативных явлений, развивающихся после вакцинации, более корректным определением является формулировка «нежелательные явления после вакцинации», который объединяет негативные проявления различной степени тяжести, выраженности и локализации

²⁰ Там же.

²¹ E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95. EMA; 1995.

Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019.

²² Федеральный закон Российской Федерации от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

²³ Постановление Правительства Российской Федерации от 02.08.1999 № 885 «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий».

²⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

Постановление Правительства Российской Федерации от 02.08.1999 № 885 «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий».

на фоне применения вакцин. Нежелательные явления после вакцинации могут быть классифицированы по локализации (местные или системные), степени выраженности (слабые, умеренные, выраженные), по причинам возникновения (проблемы с качеством препарата, свойства самого препарата, психогенные реакции, ошибки медицинского персонала, развитие сопутствующего заболевания).

Устоявшееся определение «поствакцинальные осложнения» в целом может трактоваться как серьезное нежелательное явление после вакцинации, так как отвечает установленным критериям. Согласно действующему российскому законодательству, определен перечень поствакцинальных осложнений, возникающих после введения определенных вакцин. В то же

время все законодательно определенные патологические состояния как поствакцинальные осложнения полностью попадают под определение серьезных нежелательных явлений после вакцинации.

Унификация терминологии и классификации нежелательных явлений после вакцинации с последующим пересмотром и корректировкой нормативных документов по безопасности вакцинации будет способствовать более эффективному их учету, расследованию и профилактике. Надзор за безопасностью вакцинации остается неотъемлемой частью реализации программы иммунизации населения в рамках национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям.

Литература / References

1. Борисевич ИВ, Супотницкий МВ. Прощай, ГИСК... *БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011;(3):6–15.
Borisevich IV, Supotnitsky MV. Farewell to Tarasevich State Control Institute... *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2011;(3):6–15 (In Russ.). EDN: [RENCWL](https://doi.org/10.1177/014107680609900320)
2. Таточенко ВК, Бакрадзе МД. Пневмококковая инфекция — недооцениваемая угроза здоровью детей. *Детские инфекции*. 2008;7(2):36–40.
Tatochenko VK, Bakradze MD. Pneumococcal infection—underestimated danger for children health. *Children Infections*. 2008;7(2):36–40 (In Russ.). EDN: [IUJOXZ](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101932)
3. Voss EA, Shoaibi A, Yin Hui Lai L, Blacketer C, Alshamari T, Makadia R, et al. Contextualising adverse events of special interest to characterise the baseline incidence rates in 24 million patients with COVID-19 across 26 databases: a multinational retrospective cohort study. *eClinicalMedicine*. 2023;58:101932.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101932>
4. Fraiman J, Ertvi J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, Doshi P. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. *Vaccine*. 2022;40(40):5798–805.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.08.036>
5. Das MK. Adverse events following immunization — the known unknowns and black box: based on 10th Dr. I.C. Verma excellence award for young pediatricians delivered as oration on 9th Oct. 2022. *Indian J Pediatr*. 2023;90(8):817–25.
<https://doi.org/10.1007/s12098-023-04555-3>
6. Gartlan C, Tipton T, Salguero FJ, Sattentau Q, Gorrin A, Carroll MW. Vaccine-associated enhanced disease and pathogenic human coronaviruses. *Front Immunol*. 2022;13:882972.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882972>
7. Zhang A, Stacey HD, Mullarkey CE, Miller MS. Original antigenic sin: how first exposure shapes lifelong anti-influenza virus immune responses. *J Immunol*. 2019;202(2):335–40.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801149>
8. Fitzpatrick M. The Cutter incident: how America's first polio vaccine led to a growing vaccine crisis. *J R Soc Med*. 2006;99(3):156.
<https://doi.org/10.1177/014107680609900320>
9. Терешкина НВ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА. Возможные причины и меры по минимизации рисков развития абсцессов после прививки АКДС-вакциной. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):3–14.
Tereshkina NV, Snegireva II, Darmostukova MA. Possible causes of and measures to minimise risks of abscesses following DTP vaccination. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):3–14 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-3-14>
10. Bernard DM, Cooper Robbins SC, McCaffery KJ, Scott CM, Skinner SR. The domino effect: adolescent girls' response to human papillomavirus vaccination. *Med J Aust*. 2011;194(6):297–300.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb02978.x>
11. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2017. *Perspect Clin Res*. 2020;11(1):24–30.
https://doi.org/10.4103/picr.PICR_140_18
12. Hawken S, Ducharme R, Rosella LC, Benchimol EI, Langley JM, Wilson K, et al. Assessing the risk of intussusception and rotavirus vaccine safety in Canada. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):703–10.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1240846>
13. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: an updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(28):3696–716.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.079>
14. Arlegui H, Nachbaur G, Praet N, Bégaud B. Quantitative benefit-risk models used for rotavirus vaccination: a systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa087.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa087>
15. Vázquez M. Safety of second-generation rotavirus vaccines, intussusception. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(1):101–5.
<https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000051>
16. Burke RM, Tate JE, Kirkwood CD, Steele AD, Parashar UD. Current and new rotavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(5):435–44.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000572>

17. Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ*. 2011;342:c7452.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c7452>
18. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170(8):513–20.
<https://doi.org/10.7326/M18-2101>
19. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623–9.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.085>
20. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD004407.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004407.pub4>
21. Mohammed SA, Rajashekar S, Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M, et al. Does vaccination increase the risk of autism spectrum disorder? *Cureus*. 2022;14(8):e27921.
<https://doi.org/10.7759/cureus.27921>
22. DeStefano F, Shimabukuro TT. The MMR vaccine and autism. *Annu Rev Virol*. 2019;6(1):585–600.
<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015515>
23. Шамшева ОВ. Поствакцинальные реакции и методы их предупреждения. *Практика педиатра*. 2011;(3):46–50. Shamsheva OV. Post-vaccination reactions and methods of their prevention. *Pediatric Practice*. 2011;(3):46–50 (In Russ.). EDN: [TWGPJD](#)
24. Харит СМ, Лакоткина ЕА, Черняева ТВ, Воронина ОЛ, Начарова ЕП. Дифференциальный диагноз поствакцинальных осложнений. *Трудный пациент*. 2006;2(1):17–22. Kharit SM, Lakotkina EA, Chernyaeva TV, Voronina OL, Nacharova EP. Differential diagnosis of post-vaccination complications. *Difficult Patient*. 2006;2(1):17–22 (In Russ.). EDN: [QDSWHP](#)
25. Бахмутская ЕВ, Чернявская ОП, Волкова НА. Система мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации в России и мире. Современные аспекты и проблемы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(5):4–13. Bakhmutskaya EV, Chernyavskaya OP, Volkova NA. Monitoring system for adverse events following immunization in Russia and the world. Modern aspects and problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5):4–13 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-4-13>
26. Начарова ЕП, Харит СМ, Лобзин ЮВ, Брико НИ. Принципы мониторинга неблагоприятных событий после вакцинации в России и мире. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;(1):86–96. Nacharova EP, Kharit SM, Lobzin YuV, Briko NI. Principles of monitoring of adverse events after vaccination in Russian Federation and the world. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;(1):86–96 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-1-86-96>
27. Моисеева ИЕ. Вакцинопрофилактика в практике семейного врача. *Российский семейный врач*. 2010;14(2):4–15. Moiseeva IE. Vaccination in the practice of a family doctor. *Russian Family Doctor*. 2010;14(2):4–15 (In Russ.). EDN: [NCRCUF](#)
28. Каплина СП, Харит СМ, Скрипченко НВ. Вакцинопрофилактика в России в современных условиях. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):5–13. Kaplina SP, Kharit SM, Skripchenko NV. Preventive vaccination in Russia under current conditions. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):5–13 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Коровкин — концепция и дизайн статьи, анализ данных литературы, написание текста рукописи; Д.В. Горенков — критический пересмотр содержания, доработка текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Alexey S. Korovkin designed and conceptualised the study, analysed literature, and drafted the manuscript. Dmitry V. Gorenkov critically revised and finalised the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>
korovkinas@expmed.ru

Горенков Дмитрий Витальевич
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>
gorenkov@expmed.ru

Alexey S. Korovkin, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>
korovkinas@expmed.ru

Dmitry V. Gorenkov
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>
gorenkov@expmed.ru

Поступила 25.12.2023
После доработки 25.01.2024
Принята к публикации 06.03.2024

Received 25 December 2023
Revised 25 January 2024
Accepted 6 March 2024

УДК 615.065:615.038

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-374>

Оригинальная статья / Original article



Оптимизация подходов к анализу нежелательных явлений при проведении клинических исследований биоэквивалентности

А.Б. Верведа¹, В.Б. Василюк^{1,2}, Г.И. Сыраева^{1,3,✉}, М.В. Фарапонова¹

¹ Общество с ограниченной ответственностью

«Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»,
пр-т Юрия Гагарина, д. 65, Санкт-Петербург, 196143, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Сыраева Гульнара Ислямовна syraevagulnara@gmail.com

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Оценка безопасности разрабатываемых лекарственных средств является обязательным этапом при проведении клинического исследования, независимо от его фазы, в том числе исследований биоэквивалентности. Однако подходы к индивидуализированной оценке нежелательных реакций, влияющей на качество принимаемых решений по безопасности фармакотерапии, не разработаны.

ЦЕЛЬ. Разработка и обоснование подходов к индивидуальной оценке безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На основании системного анализа открытых источников литературы проведена адаптация методов количественного интегрального анализа для использования при оценке безопасности фармакотерапии в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев. Разработанная методика представляет собой поэтапную индивидуализированную оценку нежелательных реакций, в рамках которой каждому из событий присваивается определенный балл, весовой коэффициент с последующей агрегацией данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработана пятиэтапная методика оценки безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных реакций, включающая балльную оценку нежелательного явления, преобразование баллов с использованием функций принадлежности, определение весовых коэффициентов, агрегацию данных для получения интегрального показателя, интерпретацию индивидуальных и групповых показателей. Последовательное выполнение этапов анализа в соответствии с предложенной методикой позволяет отнести каждого добровольца (субъекта исследования) к определенной группе в соответствии с вероятностью развития у него нежелательных явлений. В дополнение к индивидуальной оценке представлен алгоритм интерпретации показателей для когорт субъектов исследования; в зависимости от группы терапии — исследуемый препарат или препарат сравнения.

ВЫВОДЫ. Разработанный алгоритм преобразования и представления интегральной оценки нежелательных явлений лекарственных средств позволит повысить надежность и достоверность выводов о безопасности лекарственных препаратов, что имеет важное значение для принятия решения по планированию и реализации дальнейшей программы клинической разработки лекарственных средств.

© А.Б. Верведа, В.Б. Василюк, Г.И. Сыраева, М.В. Фарапонова, 2023

Ключевые слова: нежелательные явления; нежелательные реакции; фармаконадзор; клинические исследования; биоэквивалентность; статистический анализ; безопасность лекарственных средств; интегральные оценки; индивидуализация

Для цитирования: Верведа А.Б., Васильук В.Б., Сыраева Г.И., Фарапонова М.В. Оптимизация подходов к анализу нежелательных явлений при проведении клинических исследований биоэквивалентности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):24–34. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-374>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Optimisation of Approaches to Adverse Event Analysis in Bioequivalence Clinical Trials

Aleksey B. Verveda¹, Vasily B. Vasilyuk^{1,2}, Gulnara I. Syraeva^{1,3,✉}, Mariia V. Faraponova¹

¹ Eco-Safety Research Center LLC,
65 Yu. Gagarin Ave, St Petersburg 196143, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
41 Kirochnaya St., St Petersburg 191015, Russian Federation

³ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., St Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Gulnara I. Syraeva** syraevagulnara@gmail.com

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The safety assessment of investigational medicinal products is a mandatory step in clinical trials of all phases, including bioequivalence studies. However, there are no approaches providing for the individualised assessment of adverse drug reactions (ADRs), which contributes to the quality of decisions on the safety of pharmacotherapy.

AIM. The study aimed to develop and justify approaches to the individualised assessment of the safety of pharmacotherapy based on quantitative integrative analysis of adverse events (AEs).

MATERIALS AND METHODS. The authors carried out a systematic review of open-access publications and adapted quantitative integrative analysis methods for assessing the safety of pharmacotherapy in clinical trials involving healthy volunteers. The developed methodology is a step-by-step individualised assessment of ADRs, where each case is assigned a certain score and a weight, with subsequent data aggregation to obtain an integrated indicator at the system/organ and organism levels.

RESULTS. The authors developed a five-step procedure for assessing the safety of pharmacotherapy based on quantitative integrative ADR analysis. This procedure involves scoring an AE, converting the score using membership functions, assigning weights, aggregating data to obtain an integrated indicator, and interpreting individual and group indicators. The sequential implementation of the analysis steps in accordance with the proposed procedure makes it possible to assign each volunteer (study subject) to a specific group in accordance with the likelihood of developing AEs. In addition to individual assessment, the article presents an algorithm for interpreting the indicators for groups of study subjects, depending on the treatment group (study or comparator medicinal product).

CONCLUSIONS. The described algorithm for converting and presenting integrative AE assessments will improve the reliability and validity of conclusions on the safety of medicinal products, which is important for planning and implementing further clinical development programmes.

Keywords: adverse event; adverse drug reaction; pharmacovigilance; clinical trial; bioequivalence; statistical analysis; drug safety; integrative estimates; individualisation

For citation: Verveda A.B., Vasilyuk V.B., Syraeva G.I., Faraponova M.V. Optimisation of approaches to adverse event analysis in bioequivalence clinical trials. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):24–34. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-374>

Funding. The study was performed without external funding.

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

Введение

Безопасность применения является одной из базовых характеристик лекарственных препаратов (ЛП), необходимых для получения разрешения к применению у пациентов. Оценка параметров безопасности фармакотерапии начинается с доклинического этапа, подразумевающего проведение исследований общетоксических свойств, изучение репродуктивной токсичности, генотоксичности и других характеристик на лабораторных животных и других биологических объектах¹.

При проведении клинических исследований (КИ) продолжается оценка параметров безопасности и переносимости ЛП. Особенно важна качественная реализация этой задачи на I–II фазах КИ с участием здоровых добровольцев, неблагоприятные изменения состояния организма которых, включая возникновение нежелательных явлений (НЯ), можно со значительной долей уверенности связать с возможными побочными эффектами исследуемого препарата. Следует дополнительно подчеркнуть, что при инициации любого КИ, независимо от его фазы, необходимо реализовывать риск-ориентированный подход для идентификации и минимизации всех потенциальных факторов, которые могут сказаться на благополучии субъектов исследования [1]. НЯ при проведении КИ могут быть вызваны не только назначаемыми в рамках исследования лекарственными средствами, но также ассоциированы с процедурами исследования (например, частые заборы крови, инвазивные методики обследования) или с внешними факторами (например, неблагоприятной эпидемиологической обстановкой).

На данный момент большую часть проводимых исследований в Российской Федерации составляют исследования биоэквивалентности². Целью этих КИ является в первую очередь оценка степени подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства (воспроизведенного, исследуемого препарата, ИП) по отношению к референтному препарату (оригинальному препарату, препарату сравнения, ПС). Не менее важной задачей также является мониторинг безопасности исследуемых лекарственных средств, и, конечно, в фокусе внимания исследователей должен находиться воспроизведенный препарат ввиду того, что оригинальное ЛС находится уже на пострегистрационном этапе исследования и его профиль безопасности определен как «благоприятный».

Риск развития возможных нежелательных реакций при применении воспроизведенного препарата существенно зависит от индивидуальных особенностей субъекта исследования [2]. Для обоснованной интерпретации результатов изучения безопасности, по мнению авторов настоящей публикации, необходима интегральная количественная индивидуальная оценка состояния организма каждого добровольца (субъекта исследования), которая на основе сопоставления с обоснованными критериями может свидетельствовать о наличии/отсутствии признаков побочного влияния ИП. Оценка различий только групповых показателей может нивелировать отдельные существенные отклонения, являющиеся признаками индивидуальной чувствительности к препарату. Получение и интерпретация интегральных оценок широко используется в различных областях, в том числе в сфере машиностроения, в бизнес-моделировании, экономике, данная методология нашла свое применение и в медицине [3–5].

Принимая во внимание, что исходные данные КИ могут быть представлены в шкалах различной размерности и качества, для последующего анализа и интерпретации необходимо приведение их к единой шкале (нормализация). Для этой цели широко используются различные функции принадлежности (ФП), являющиеся элементами нечеткой логики [6]. Качественные данные, к которым относятся основные характеристики безопасности — НЯ, наиболее сложны для преобразования и интеграции, поэтому при проведении медико-биологических исследований широко используются балльные оценки, которые являются своеобразным «мостиком» между качественными и количественными шкалами [7, 8]. Рядом авторов описаны подходы, позволяющие перевести балльные оценки в количественную безразмерную шкалу от 0 до 1, что решает проблему интеграции исходных данных независимо от их размерности [9, 10].

Цель работы — разработка и обоснование подходов к индивидуальной оценке безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений.

Материалы и методы

Предложена методика единого подхода к оценке безопасности на основе количественного

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

² Clinical trials in Russia. Q1 2022 Research report. https://across.global/wp-content/uploads/2022/08/Synergy_Orange_Paper_RUS_2022Q1.pdf

интегрального анализа НЯ. Разработанная процедура основана на подходах, сформулированных в работах Е.С. Каган и соавт. [10], И.В. Георгицы и соавт. [11], и представляет собой адаптацию этих подходов к оценке безопасности применения лекарственных средств при проведении КИ с участием здоровых добровольцев. Методика включает в себя поэтапную индивидуализированную оценку НЯ, в рамках которой каждому из событий присваивается определенный балл (весовой коэффициент) с последующей агрегацией данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях.

Результаты и обсуждение

Основные этапы проведения исследования методом количественного интегрального анализа

Безопасность фармакотерапии, как правило, оценивают по частоте возникновения НЯ, а также по их клиническим проявлениям: отклонениям в данных физикального обследования, функций жизненно важных органов, изменениям лабораторных и инструментальных исследований. К основным характеристикам НЯ относятся: критерии серьезности, степень тяжести, связь с приемом исследуемого препарата, доза лекарственного препарата, предпринятые действия в отношении НЯ, исход НЯ и др. Порядок определения каждой из указанных характеристик подробно описан в соответствующих нормативных и методических документах³.

Как правило, после регистрации НЯ в клинических исследованиях проводится сравнительный анализ и статистическая оценка различий отдельных характеристик НЯ между группами ИП и ПС. Вместе с тем ни обобщение отдельных характеристик НЯ на групповом уровне (то есть интегральных показателей), ни оценка выраженности индивидуальных отклонений в состоянии здоровья субъектов исследований, проявляющихся в виде НЯ, требованиями нормативно-методических документов не предусмотрены.

Оценка безопасности фармакотерапии методом индивидуального количественного интегрального анализа состоит из нескольких этапов [4].

1 этап — присвоение каждой из характеристик НЯ балльной оценки. Эта оценка обязательно унифицируется независимо от количества

уровней градации шкалы. Унификация балльной шкалы заключается в том, что максимальный уровень (например, 4 балла в 4-балльной шкале степени тяжести) соответствует отсутствию отклонений (НЯ), 3 балла соответствует легкой степени тяжести, 2 балла — умеренной степени и 1 балл (минимальный уровень) — тяжелой степени (при отсутствии других характеристик).

2 этап — каждая из балльных оценок каждой характеристики НЯ нормируется в диапазоне от 0 до 1, где отсутствие НЯ и нарушения легкой степени тяжести будут соответствовать значениям, близким к 1, а более тяжелые НЯ — значениям, близким к 0. Данный подход позволяет преобразовать качественную шкалу в количественную. Аналогичный подход используется для преобразования всех характеристик основных параметров НЯ. Унификация необходима для однозначной интерпретации положительных и отрицательных оценок и последующего нормирования.

3 этап — определение весовых коэффициентов характеристик НЯ.

4 этап — агрегация данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях.

5 этап — интерпретация результатов для принятия решения на основе разработанных критериев и полученного уровня интегрального показателя.

Присвоение балльных оценок параметрам нежелательного явления (1 этап)

Каждая характеристика НЯ относится к качественным переменным, поэтому в рутинной практике для их анализа используют частотные показатели, позволяющие как описать явления, так и сравнить отдельные группы [12].

Порядковые шкалы разделяют на два типа: ранговая шкала, где числа служат только для ранжирования по местам (уровням), и балльная шкала. Основным отличием балльных шкал от ранговых является то, что каждому баллу соответствует определенная качественная характеристика. В случае отсутствия точного соотношения балла с такой характеристикой может пострадать корректность оценки. Порядковые шкалы не обладают свойством аддитивности, присущим цифрам, поэтому показатель «средний балл» с точки зрения метода количественного интегрального анализа

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика. М.: Стандартинформ; 2006.

не корректен. Допустимыми преобразованиями порядковой шкалы являются любые возрастающие преобразования, которые не меняют порядка шкалы [13].

Каждая характеристика НЯ оценивается по балльной шкале. Для большинства характеристик НЯ существуют устоявшиеся либо нормативно установленные уровни градации и оценки⁴: степень серьезности НЯ (НЯ, серьезное нежелательное явление (СНЯ)), степень тяжести (легкая, умеренная, тяжелая, жизнеугрожающая, фатальная), причинно-следственная связь с применением препарата (определенная, вероятная, возможная, сомнительная; оценивается по алгоритму Наранжо), наличие или отсутствие лечения и др.

Баллы, полученные в разных системах, нормируются по единой шкале в диапазоне от 0 до 1. Максимальное значение показателя будет соответствовать значениям, близким к 1, минимальное — к 0. Для каждой шкалы могут быть выполнены определенные допустимые преобразования. Однако следует учесть тот факт, что в рамках допустимого преобразования не должно изменяться соотношение между измеряемыми объектами (шкалами) и, следовательно, не должно изменяться заключение, выполненное по результатам преобразования⁵.

Преобразование балльных оценок с использованием функций принадлежности (2 этап)

Использование балльных оценок имеет как преимущества, так и недостатки. К плюсам применения балльных оценок можно отнести возможность их преобразования и использования в качестве как количественных, так и качественных показателей. В данном контексте балльные шкалы могут быть представлены следующим образом: номинальные — цифры или символы служат условными обозначениями для идентификации объектов или их свойств (например, визуально-аналоговая шкала для оценки уровня боли); порядковые — цифрами обозначают последовательность объектов или свойств по степени их важности (например, степени тяжести в НЯ в системе общих терминологических критериев побочных реакций

(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE))⁶, интервальные — обозначают степень различий между объектами или свойствами (например, диапазоны показателей жизненно важных функций, таких как температура тела), рациональные — так же как и интервальные, отражают соотношение размеров объекта при наличии нулевой точки отсчета⁷. К минусам применения можно отнести погрешности в оценке колебаний того или иного показателя, что может привести к ошибке интерпретации (недопустимое преобразование).

В работе А.Н. Горбач и соавт. [14] предложен способ использования процентной шкалы вместо балльной, что позволило перевести данные из порядковой шкалы в количественную. С нашей точки зрения, решение проблемы интеграции балльных оценок — это перевод порядковых признаков в нечеткое число с помощью аппарата теории нечетких множеств и применение функций принадлежности (ФП) нечетких множеств [10, 15]. ФП устанавливает соответствие между элементами универсального множества $U = \{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ и числовыми значениями их степеней принадлежности некоторому новому множеству A $\mu_A(u)$ на отрезке $(0, 1)$. Если степени принадлежности $\mu_A(u)$ принимают только два значения — 0 или 1, — то множество A является четким, в противном случае это множество является нечетким (степени принадлежности могут принимать любые значения на отрезке $(0, 1)$, например 0,2 или 0,8)⁸.

Балльные оценки характеристик основных параметров НЯ отражают степень выраженности возможных отклонений, измеренную в порядковой шкале. Каждому из баллов можно поставить в соответствие терм-множество (term set) лингвистической переменной. Так, например, для 5-балльной шкалы, использующейся при анализе НЯ, такими переменными могут быть: «выраженные изменения», «умеренные изменения», «легкие изменения», «минимальные изменения», «нет изменений». Такие же переменные могут быть получены и для балльных шкал любой размерности. Каждый из баллов можно сопоставить с треугольным или трапециевидным нечетким числом, которое будет считаться нечеткой оценкой показателя.

⁴ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы). Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2008.

⁵ Кричевец АН, Корнеев АА, Рассказова ЕИ. Основы статистики для психологов. М.: Акropolis; 2019.

⁶ https://academy.myloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf

⁷ Халафян АА. Статистический анализ данных. М.: БИНОМ; 2007.

⁸ Лисицына ЛС. Основы теории нечетких множеств. СПб.: Университет ИТМО; 2020.

Ширину интервала можно определить по-разному в зависимости от решаемых задач и исходных данных. Если отсутствует какая-либо исходная информация, возможно установление равных интервалов (вариант 1). Вариант 2, характеризуемый широким центральным интервалом с уменьшением к краям диапазона, наиболее универсален. При варианте 3 отношение длин соседних интервалов стремится к золотому сечению. Вариант 4 удобен в случае сосредоточения основной части оценок по краям диапазона [11].

Для построения ФП термов можно использовать апостериорный подход [16]:

1) весь диапазон изменен значений компоненты разбивают на уровни, соответствующие термам ЛП;

2) для каждой компоненты подсчитывают число объектов, имеющих данный уровень;

3) ФП строят таким образом, чтобы площади фигур, ограниченных этими функциями и осью абсцисс, соответствовали относительной частоте попадания объектов выборки в заданный интервал.

Таким образом, после преобразования балльных оценок получаем треугольную или трапециевидную ФП. Трапециевидная ФП как наиболее универсальный вариант описывается четырьмя точками: $\mu(x) = (k_1, k_2, k_3, k_4)$, где k_2 и k_3 — граничные значения интервала, на котором ФП принимает значение, равное 1, а точки k_1 и k_4 — левый и правый нуль функции соответственно.

В качестве примера построения ФП представим порядок получения трапециевидных функций для трехбалльной оценки, которую можно использовать при анализе серьезности НЯ. Этот пример взят из работы, посвященной построению комплексных нечетких оценок эффективности деятельности вуза [10], но, на наш взгляд, может быть экстраполирован и на клинические исследования в том числе. Оценка уровня серьезности НЯ соответствует терм-множеству из трех термов: Т1 — «низкий (наличие СНЯ)» (1 балл), Т2 — «средний (наличие НЯ)» (2 балла) и Т3 — «высокий (отсутствие НЯ)» (3 балла). Если через f_i обозначить частоты встречаемости каждого терма (балла) в выборке (где f_1 — 1 балл, ... f_3 — 3 балла), то расчет точек (k_1, k_2, k_3, k_4) для терма «низкий» (1 балл) осуществляют по формулам (1), (2):

$$\text{если } f_1 \leq f_2, \text{ то} \quad \mu_1(x) = (0; 0; f_1/2; 3f_1/2), \quad (1)$$

если $f_1 > f_2$, то

$$\mu_1(x) = (0; 0; f_1 - f_2/2; f_1 + f_2/2). \quad (2)$$

Расчет точек (k_1, k_2, k_3, k_4) для терма «средний» (2 балла) осуществляют по формулам (3)–(6):

если $f_2 \leq \min(f_1, f_3)$, то

$$\mu_2(x) = (f_1 - f_2/2; f_1 + f_2/2; 1 - f_3 - f_2/2; 1 - f_3 + f_2/2), \quad (3)$$

если $f_1 < f_2 < f_3$, то

$$\mu_2(x) = (f_1/2; 3f_2/2; 1 - f_3 - f_2/2; 1 - f_3 + f_2/2), \quad (4)$$

если $f_3 < f_2 < f_1$, то

$$\mu_2(x) = (f_1 - f_2/2; f_1 + f_2/2; 1 - 3f_3/2; 1 - f_3/2), \quad (5)$$

если $f_2 \geq \max(f_1, f_3)$, то

$$\mu_2(x) = (f_1/2; 3f_1/2; 1 - 3f_3/2; 1 - f_3/2). \quad (6)$$

Расчет точек (k_1, k_2, k_3, k_4) для терма «высокий» (3 балла) осуществляют по формулам (7), (8):

если $f_3 > f_2$, то

$$\mu_3(x) = (1 - f_3 - f_2/2; 1 - f_3 + f_2/2; 1; 1), \quad (7)$$

если $f_3 \leq f_2$, то

$$\mu_3(x) = (1 - 3f_3/2; 1 - f_3/2; 1; 1). \quad (8)$$

Для получения четкой оценки балла проводится процедура дефаззификации центроидным способом по формуле (9):

$$E = \frac{(k_3 k_4 - k_1 k_2) + 1/3 ((k_4 - k_3)^2 - (k_2 - k_1)^2)}{k_4 + k_3 - k_2 - k_1}. \quad (9)$$

По аналогии строятся ФП для балльных систем, содержащих 4, 5 и более термов [17].

В последующем четкие оценки нормализуют одним из множества способов: десятичное масштабирование, минимаксная нормализация, нормализация средними (Z-нормализация), отношение и др. [18].

Таким образом, с использованием представленного выше алгоритма баллы, с которыми нельзя проводить арифметических действий, преобразовываются в четкую нормированную числовую оценку 0 или 1, которую можно использовать для получения интегральных показателей состояния организма, в частности оценку безопасности на основе НЯ.

Определение весовых коэффициентов

(3 этап)

Каждый параметр НЯ характеризуется двумя компонентами: выраженностью (степенью выраженности) и важностью (весовой коэффициент). На третьем этапе исследования определяют весовые коэффициенты показателей, подлежащих интеграции. Для оценки степени выраженности показателя, который может быть представлен любой из шкал, как количественной, так и качественной, может быть использован аппарат теории нечетких множеств.

Существуют множество подходов для оценки весового коэффициента (важности), наиболее часто применяемым из которых является экспертная оценка⁹. Для получения достоверных выводов необходима правильная организация процедуры проведения экспертного оценивания [19]. К числу основных процедур оценки критериев, получаемых с участием экспертов, необходимо отнести методы ранжирования, парных сравнений (метод анализа иерархий) и формулы Фишберна [20].

Одним из наиболее приемлемых способов ранжирования показателей является использование априорной информации о вероятности выявления отклонений со стороны отдельных органов или систем по данным о безопасности референтного лекарственного препарата. Частота выявления нежелательных реакций применения лекарственных препаратов по данным Всемирной организации здравоохранения классифицируется следующим образом: очень частые ($>1/10$); частые ($>1/100 - <1/10$); нечастые ($>1/1000 - <1/100$); редкие ($>1/10000 - <1/1000$); очень редкие ($<1/10000$). Соответственно, весовые коэффициенты для установления общих побочных эффектов на основе установленных признаков органоспецифических побочных эффектов (НЯ в зависимости от системно-органный класс) могут быть получены путем нормирования в диапазоне (0, 1) априорной частоты для анализируемых систем препарата сравнения.

К числу доступных способов установления весовых коэффициентов для ФП без использования экспертных оценок является подход, представленный Л.И. Маруцак и соавт. [15]. За основу берут эталонный вариант, имеющий, например, равномерное распределение по всей шкале. Для каждого балла находят отношение площади пересечения графиков эталонной и рассматриваемой функции принадлежности $\mu_i(x)$ к площади их объединения.

Для формирования эталонной ФП может быть взята не только равномерно распределенная по частоте встречаемости баллов, но и значения, полученные при анализе большого массива данных. Данные такого типа собираются и аккумулируются на национальном уровне, примером такого типа базы данных является автоматизированная информационная система «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора [21].

Агрегация показателей (4 этап)

Одной из основных процедур в процессе интеграции данных является агрегация показателей, которая позволяет перейти к этапу интерпретации полученных результатов и принятию решений. Важно отметить, что агрегации подлежат нормированные значения показателей. Наиболее часто используемыми способами агрегации являются метод аддитивной свертки и метод мультипликативной свертки [22].

Необходимо подчеркнуть целесообразность использования нескольких направлений интеграции исходных данных независимо от способов их агрегации. Исходя из задач, решаемых при проведении клинических исследований, на основе первичной информации следует проводить интеграцию соответствующих переменных как минимум в двух направлениях:

1) оценка органоспецифических НЯ по отдельным системно-органным классам;

2) оценка общих НЯ на организменном уровне (интегрированный показатель по всем органам и системам, включая лабораторные и инструментальные данные, которые затруднительно отнести к одной из систем организма).

При оценке органоспецифических побочных эффектов проводят агрегацию всех характеристик одного НЯ по каждой из систем организма у одного добровольца, независимо от количества НЯ по анализируемой системе у этого добровольца. При наличии нескольких НЯ по анализируемой системе для последующего анализа оставляют наиболее неблагоприятные характеристики – наличие критериев серьезности, тяжелая степень тяжести, установленная связь с приемом препарата, лечение НЯ и др.

Для получения системного индивидуального интегрального показателя (W_s) балльных оценок всех параметров НЯ проводят интеграцию взвешенных (ω_i) четких оценок балла (E_i), соответствующих установленной характеристике параметра НЯ, по формуле (10), где i – число измерений:

$$W_s = \frac{\sum_{i=1}^N E_i \omega_i}{\sum_{i=1}^N \omega_i} \quad (10)$$

⁹ Халина ВГ, Черновой ГВ. Системы поддержки принятия решений: учебник и практикум для бакалавриата и магистратуры. М.: Юрайт; 2016.

Подиновский ВВ. Введение в теорию важности критериев в многокритериальных задачах принятия решений. М.: Физматлит; 2007.

Тинякова ВИ. Математические методы обработки экспертной информации. Учебное пособие. Воронеж: Изд-во ВГУ; 2006.

Пегат А. Нечеткое моделирование и управление. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013.

Для получения общего индивидуального интегрального показателя (W_i), характеризующего побочные действия анализируемых препаратов на организменном уровне, проводят интеграцию взвешенных (ω_i) системных показателей (W_{Si}) по всем установленным системам по формуле (11):

$$W_i = \frac{\sum_{i=1}^N W_{Si} \omega_i}{\sum_{i=1}^N \omega_i} \quad (11)$$

Интерпретация результатов (5 этап)

На основе разработки критериев для конкретного исследования или группы исследований и интерпретации полученных результатов делается вывод в соответствии с целью работы (принимается решение). Под критерием понимается оценочная функция, с помощью которой измеряется степень соответствия фактического состояния объекта установленным требованиям (желаемому состоянию), что подразумевает предварительное определение границ классов (уровней) показателя лицом, принимающим решение. Таким лицом, как правило, является независимый эксперт, приглашенный стороной, планирующей и инициирующей клиническое исследование. Одним из способов установления границ классов (уровней) показателя без участия лица, принимающего решение, и экспертного оценивания является использование готовых шкал, например шкалы желательности Харрингтона [15]. Для примера приведена трехуровневая шкала желательности Харрингтона (табл. 1).

Основным этапом разработки критериев является формулирование правил, позволяющих на основе сопоставления установленных граничных уровней показателя и полученных по результатам КИ значений интегральных показателей интерпретировать полученные результаты и принимать решения. Одним из возможных подходов к интерпретации совокупности полученных интегральных параметров является двухэтапная оценка индивидуальных и групповых системных и интегральных показателей.

Интерпретация индивидуальных показателей. Обязательность выявления добровольцев

с наличием неблагоприятных индивидуальных отклонений в состоянии здоровья — принципиальная особенность и преимущество подхода, основанного на интеграции индивидуальных параметров НЯ.

Предполагая многообразие возможных путей решения поставленной задачи на организменном (общие нарушения, ОбщН) и системно-органном (органоспецифические нарушения, ОргН) уровнях, в качестве одного из возможных способов, на наш взгляд, целесообразно использовать подходы, применяющиеся при оценке острой токсичности в ходе доклинических исследований лекарственных средств¹⁰. Критерием отнесения субъекта исследования в одну из групп с различной вероятностью возникновения НЯ будет являться численность добровольцев с выраженными неблагоприятными отклонениями в состоянии организма. Таким образом может быть рассчитана частота встречаемости добровольцев (доля, %) с определенными значениями интегральных показателей (ОбщН) и системно-органных показателей (ОргН). При последующем анализе данный показатель доли может быть отнесен в соответствующую группу в зависимости от вероятности развития НЯ.

Заключение о вероятности развития НЯ может быть сделано на основании заключений по отдельным группам добровольцев, получающих исследуемый препарат (ИП) и препарат сравнения (ПС).

1. «НЯ не выявлены», если:

а) у 100% субъектов исследования в обеих группах — низкая вероятность развития НЯ;

б) у 100% субъектов исследования в группе ИП — низкая вероятность развития НЯ, до 40% в группе ПС — развитие НЯ возможно.

2. «НЯ выявлены», если:

а) более 40% субъектов исследования в обеих группах имеют высокую вероятность развития НЯ;

б) более 40% субъектов исследования в группе ИП имеют высокую вероятность развития НЯ независимо от количества добровольцев с высокой вероятностью развития НЯ в группе ПС;

в) более 40% субъектов исследования в группах ИП или ПС имеют высокую вероятность развития НЯ.

3. «Неопределенный результат»: если не соблюдены условия для случаев «НЯ не выявлены» и «НЯ выявлены».

¹⁰ ГОСТ 32296-2013 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы.

Таблица 1. Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням интегральных и системных показателей и заключений о вероятности развития нежелательных явлений по каждому добровольцу**Table 1.** Correspondence of Harrington scale ranges to integral and systemic indicators and conclusions about the likelihood of developing adverse events for each volunteer

Диапазоны значений шкалы Харрингтона <i>Harrington scale ranges</i>	Характеристика уровня индивидуальной оценки <i>Individual score characteristic</i>	Заключение <i>Conclusion</i>
$1,00 \geq D \geq 0,37$	Отсутствие отклонений в состоянии здоровья <i>No health issues</i>	Низкая вероятность развития нежелательных явлений <i>Low probability of adverse events</i>
$0,37 > D \geq 0,20$	Умеренные отклонения в состоянии здоровья <i>Moderate health issues</i>	Возможно развитие нежелательных явлений <i>Possibility of adverse events</i>
$D < 0,20$	Выраженные отклонения в состоянии здоровья <i>Pronounced health issues</i>	Высокая вероятность развития нежелательных явлений <i>High probability of adverse events</i>

Таблица составлена авторами на основе пятиуровневой шкалы Харрингтона по данным источника [15] / The table was prepared by the authors based on the five-level Harrington scale according to [15]

Примечание. D – интегральный индивидуальный показатель.

Note. D, integrated individual indicator.

Критерии и диапазоны нормализованной шкалы могут быть изменены с учетом целей исследования и экспертного мнения.

В случае однозначного заключения «НЯ выявлены» по данным индивидуальных показателей групповая оценка может не проводиться. Во всех остальных случаях она обязательна, и итоговое заключение выносится по результатам индивидуальной и групповой оценок.

Интерпретация групповых показателей.

Порядок интерпретации групповых показателей на основе статистической обработки системных и интегральных показателей (нормализованных в диапазоне (0, 1)) определяется с учетом цели проводимых исследований. Статистические характеристики определяют с учетом характера распределения нормализованных показателей.

В качестве примера представлены критерии принятия решений по оценке результатов КИ для усредненных показателей каждой из групп – ИП и ПС. Для установления граничных уровней использована трехуровневая шкала желательности Харрингтона (табл. 2).

Критерии при вынесении заключения для групп добровольцев следующие.

1. «НЯ не выявлены», если:

а) все группы – низкая вероятность развития НЯ;

б) группа ИП – низкая вероятность развития НЯ, группа ПС – НЯ возможны.

2. «НЯ выявлены», если:

а) все группы – высокая вероятность развития НЯ;

б) системные показатели групп ИП или ПС – высокая вероятность развития НЯ.

3. «Неопределенный результат», если:

а) все группы – НЯ возможны;

б) группа ПС – высокая вероятность развития НЯ независимо от группового заключения группы ИП.

В случае получения неопределенного результата по данным группового и индивидуального анализа целесообразна экспертная оценка или повторное проведение исследования.

Заключение

Разработана методика углубленного изучения безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа НЯ, которая представляет собой пятиэтапную индивидуализированную оценку выявленных нежелательных реакций. При проведении оценки каждому из событий присваивается определенный балл (весовой коэффициент) с последующей агрегацией данных для получения интегрального показателя на системно-органном и организменном уровнях и решением вопроса об отнесении каждого добровольца (субъекта исследования) к определенной группе в соответствии с вероятностью развития у него НЯ.

Следует отметить, что в настоящей статье авторы представили общие подходы к решению задачи индивидуального количественного анализа НЯ с использованием медико-статистических методов, используемых в других отраслях науки, в том числе биомедицинских исследованиях.

Таблица 2. Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням групповой оценки интегральных и системных показателей и заключений о вероятности развития нежелательного явления по группе добровольцев

Table 2. Correspondence of Harrington scale ranges to group assessments of integral and systemic indicators and conclusions about the likelihood of developing adverse events for groups of volunteers

Диапазоны значений шкалы Харрингтона <i>Harrington scale ranges</i>	Характеристика уровня групповой оценки <i>Group score characteristic</i>	Заключение по группе <i>Group conclusion</i>
$1,00 \geq D \geq 0,37$	В пределах референсных диапазонов <i>Within the reference range</i>	Низкая вероятность развития нежелательных явлений <i>Low probability of adverse events</i>
$0,37 > D \geq 0,20$	Незначительно выходит за пределы референсных диапазонов <i>Slightly outside the reference range</i>	Развитие нежелательных явлений возможно <i>Possibility of adverse events</i>
$D < 0,20$	Значительно выходит за пределы референсных диапазонов <i>Significantly outside the reference range</i>	Высокая вероятность развития нежелательных явлений <i>High probability of adverse events</i>

Таблица составлена авторами на основе пятиуровневой шкалы Харрингтона по данным источника [15] / The table was prepared by the authors based on the five-level Harrington scale according to [15]

Примечание. D – интегральный групповой показатель.
Note. D, integrated group indicator.

Разработанная методика может быть реализована в клинических исследованиях лекарственных препаратов с последующим сопоставлением полученных результатов с данными

мониторинга фармакобезопасности этих же лекарственных препаратов на пострегистрационном этапе, реализуемого в рамках национальной системы фармаконадзора.

Литература / References

- Полозова ЕА. Современные аспекты управления рисками при проведении клинических исследований. *Качественная клиническая практика*. 2020;(1):45–52. Polozova EA. Current aspects of risk management in clinical trials. *Good Clinical Practice*. 2020;(1):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-45-52>
- Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Гоппенко ИА. Воспроизводимые препараты: соотношение польза/риск. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):98–104. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Gopienko IA. Generic drugs: benefit/risk ratio. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):98–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-98-104>
- Дилигенский НВ, Дымова ЛГ, Севастьянов ПВ. Нечеткое моделирование и многокритериальная оптимизация производственных систем в условиях неопределенности: технология, экономика, экология. М.: Машиностроение; 2004. Diligensky NV, Dymova LG, Sevastianov PV. Fuzzy modeling and multicriteria optimization of production systems under uncertainty: technology, economics, ecology. Moscow: Mashinostroyeniye; 2004 (In Russ.).
- Подиновский ВВ, Потанов МА. Метод взвешенной суммы критериев в анализе многокритериальных решений: *pro et contra*. *Бизнес-информатика*. 2013;(3):41–8. Podinovsky VV, Potanov MA. Weighted sum method in the analysis of multicriterial decisions: *pro et contra*. *Business-Informatics*. 2013;(3):41–8 (In Russ.). EDN: [RBWNYH](#)
- Дмитриев ВВ. Определение интегрального показателя состояния природного объекта как сложной системы. *Общество. Среда. Развитие*. 2009;(4):146–65. Dmitriev VV. Determination of an integrated indicator of the state of a natural object as a complex system. *Society. Environment. Development*. 2009;(4):146–65 (In Russ.). EDN: [LDGDUB](#)
- Заде ЛА. Роль мягких вычислений и нечеткой логики в понимании, конструировании и развитии информационных/интеллектуальных систем. *Новости искусственного интеллекта*. 2001;(2–3):7–11. Zadeh LA. The role of soft computing and fuzzy logic in understanding, designing, and developing information/intelligent systems. *News of Artificial Intelligence*. 2001;(2–3):7–11 (In Russ.). EDN: [LHAVBC](#)
- Березовская ИВ. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях. *Токсикологический вестник*. 2010;(5):17–22. Berezhovskaya IV. Forecasting of medicinal products safety in preclinical toxicological studies. *Toxicological Review*. 2010;(5):17–22 (In Russ.). EDN: [TQUNAB](#)
- Еремина НВ, Колик ЛГ, Островская РУ, Дурнев АД. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов *in vivo*. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):164–76. Eremina NV, Kolik LG, Ostrovskaya RU, Durnev AD. Preclinical *in vivo* neurotoxicity studies of drug candidates. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):164–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-164-176>
- Полешчук ОМ. О развитии систем нечеткой информации на базе полных ортогональных семантических пространств. *Лесной вестник*. 2003;(1):112–7. Poleshchuk OM. About the development of fuzzy information processing systems based on the entire orthogonal semantic spaces. *Forest Bulletin*. 2003;(1):112–7 (In Russ.). EDN: [HVVQBZ](#)
- Каган ЕС. Построение комплексных нечетких оценок эффективности деятельности вуза и публичной формализации деятельности преподавателя. *Известия Алтайского государственного университета*. 2015;(1–1):152–7. Kagan ES. Construction of comprehensive fuzzy evaluations of university activity effectiveness and lecturer activity public formalization. *Izvestiya of Altai State University*. 2015;(1–1):152–7 (In Russ.). [https://doi.org/10.14258/izvasu\(2015\)1.1-27](https://doi.org/10.14258/izvasu(2015)1.1-27)
- Георгица ИВ, Кузнецова АВ. Представление знаний для системы подбора персонала на основе нечеткой логики. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(1–1):125. Georgitsa IV, Kuznetsova AV. Knowledge representation for fuzzy logic recruitment system. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(1–1):125 (In Russ.). EDN: [VIDUVB](#)
- Фомина ЕЕ. Факторный анализ и категориальный метод главных компонент: сравнительный анализ и практическое применение для обработки результатов анкетирования. *Гуманитарный вестник*. 2017;(10):3.

- Fomina EE. Factor analysis and categorial principal component analysis: comparative analysis and practical application for processing of questionnaire survey results. *Humanities Bulletin*. 2017;(10):3 (In Russ.). <https://doi.org/10.18698/2306-8477-2017-10-473>
13. Ильясов ФН. Шкалы и специфика социологического измерения. *Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены*. 2014;(1):3–16. Iliassov FN. Scales and specific sociological measurement. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes Journal*. 2014;(1):3–16 (In Russ.). EDN: [RYFKIP](#)
 14. Горбач АН, Цейтлин НА. Покупательское поведение: анализ спонтанных последовательностей и регрессионных моделей в маркетинговых исследованиях. Киев: Освіта України; 2011. Gorbach AN, Tseytlin NA. *Buying behavior: analysis of spontaneous sequences and regression models in marketing research*. Kiev: Osvita Ukrainy; 2011 (In Russ.).
 15. Harrington E.C. The desirability function. *Industrial Quality Control*. 1965;21(10):494–8.
 16. Полешук ОМ. Построение интегральных моделей в рамках нечеткой экспертной информации. *Лесной вестник*. 2003;(5):155–9. Poleshchuk OM. Construction of integrated models within the framework of fuzzy expert information. *Forest Bulletin*. 2003;(5):155–9 (In Russ.). EDN: [HVGLNV](#)
 17. Полешук ОМ. Методы представления экспертной информации в виде совокупности терм-множеств полных ортогональных семантических пространств. *Лесной вестник*. 2002;(5):198–216. Poleshchuk OM. Methods for presenting expert information as a set of term-sets of complete orthogonal semantic spaces. *Forest Bulletin*. 2002;(5):198–216 (In Russ.). EDN: [HVYPDT](#)
 18. Адлер ЮП, Маркова ЕВ, Грановский ЮВ. *Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий*. М.: Наука; 1976. Adler YuP, Markova EV, Granovsky YuV. *Planning an experiment in the search for optimal conditions*. Moscow: Nauka; 1976 (In Russ.).
 19. Дюйзен ЕЮ. Метод экспертного оценивания: руководство к действию. *Креативная экономика*. 2014;(2):24–34. Dyuyzen EYu. Method of expert assessment: practical guidance. *Creative Economics*. 2014;(2):24–34 (In Russ.). EDN: [RXPBFD](#)
 20. Макарова ИЛ. Анализ методов определения весовых коэффициентов в интегральном показателе общественного здоровья. *Символ науки*. 2015;(7–1):87–95. Makarova IL. Methods for the analysis of weight coefficients in the integral indicator of public health. *Symbol of Science*. 2015;(7–1):87–95 (In Russ.). EDN: [UCVXVR](#)
 21. Сыраева ГИ, Колбин АС, Сергеева ТА, Мишинова СА. Регистрация сообщений о нежелательных лекарственных реакциях при лечении COVID-19 в Российской Федерации и США. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(1):91–6. Syrayeva GI, Kolbin AS, Sergeeva TA, Mishinova SA. Reporting of drug adverse reactions during treatment of COVID-19 in the Russian Federation and the United States. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2022;31(1):91–6 (In Russ.). EDN: [YDXKLG](#)
 22. Ключников ЕВ, Шитова ЕМ. Методические подходы к расчету интегрального показателя. Методы ранжирования. *ИнноЦентр*. 2016;(1):4–18. Klyushnikov EV, Shitova EM. Methodological approaches to calculation of integral index, ranking methods. *InnoCentre*. 2016;(1):4–18 (In Russ.). EDN: [YHWMIL](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Б. Верведа — концепция исследования, написание и редактирование текста рукописи; В.Б. Василюк — концепция исследования, проведение расчетов, редактирование текста рукописи; Г.И. Сыраева — концепция исследования, проведение расчетов, написание и редактирование текста рукописи; М.В. Фарапонова — обзор литературы, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Aleksey B. Verveda* elaborated the study concept, drafted and edited the manuscript. *Vasily B. Vasilyuk* elaborated the study concept, carried out calculations, and edited the manuscript. *Gulnara I. Syraeva* elaborated the study concept, carried out calculations, drafted and edited the manuscript. *Mariia V. Faraponova* reviewed the literature and drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Верведа Алексей Борисович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
aleksivan02@rambler.ru

Василюк Василий Богданович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
vasilyuk_vb@ecosafety.ru

Сыраева Гульнара Ислямовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
syraevagulnara@gmail.com

Фарапонова Мария Валерьевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>
faraponova_mv@ecosafety.ru

Поступила 02.06.2023

После доработки 21.08.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Online first 20.12.2023

Aleksey B. Verveda, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
aleksivan02@rambler.ru

Vasily B. Vasilyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
vasilyuk_vb@ecosafety.ru

Gulnara I. Syraeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
syraevagulnara@gmail.com

Mariia V. Faraponova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>
faraponova_mv@ecosafety.ru

Received 2 June 2023

Revised 21 August 2023

Accepted 17 November 2023

Online first 20 December 2023

УДК 615.065:615.211
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-395>

Оригинальная статья | Original article



Ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лидокаина, приведших к летальному исходу

А.В. Матвеев^{1,2}, Е.И. Коняева¹, Е.А. Егорова^{1✉}, А.М. Бейтуллаев¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, б-р Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Российская Федерация

² 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

✉ Контактное лицо: Егорова Елена Александровна egorovapharm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Проблема боли и обезболивания является одной из самых важных при проведении медицинских манипуляций. Лидокаин используется не только как анестетик при различных вмешательствах, но и в роли растворителя лекарственных препаратов. Анализ возникающих при применении препарата нежелательных реакций способствует изучению его токсичности и, как следствие, выработке мер по уменьшению возникновения побочных эффектов.

ЦЕЛЬ. Ретроспективный анализ данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях с летальным исходом при применении лидокаина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучена информация спонтанных сообщений о случаях летального исхода при применении лидокаина, зарегистрированных в период с 01.01.2008 по 31.12.2020 в федеральной базе данных нежелательных реакций «Фармаконадзор» (версии 1.0 и 2.0) автоматизированной информационной системы Росздравнадзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено 102 случая развития летального исхода при применении лидокаина. Наиболее часто препарат назначали с целью местной анестезии и в качестве растворителя антибактериальных препаратов. Изучение вводимых доз лидокаина позволило выделить несколько случаев передозировки препарата. В большинстве случаев причиной развития угрожающих жизни пациента состояний являлось развитие реакций лекарственной гиперчувствительности в виде анафилактического шока (54 случая, 52,9%). В 10 случаях (9,8%) введение лидокаина сопровождалось потерей сознания, остановкой дыхания и сердечной деятельностью, в 9 случаях (8,8%) значимым клиническим признаком стало развитие судорог.

ВЫВОДЫ. Осведомленность об опасности системной токсичности местных анестетиков, в том числе лидокаина, обуславливает необходимость внедрения в практику определенных мер безопасности при их применении, таких как проведение скарификационной пробы перед введением препарата, обязательный контроль вводимых доз и самочувствия пациентов после введения препаратов.

Ключевые слова: лидокаин; токсические реакции; нежелательные реакции; анафилаксия; фармаконадзор; спонтанные сообщения; безопасность лекарственных средств

© А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Е.А. Егорова, А.М. Бейтуллаев, 2023

Для цитирования: Матвеев А.В., Коняева Е.И., Егорова Е.А., Бейтуллаев А.М. Ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лидокаина, приведших к летальному исходу. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):35–44. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-395>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Retrospective Analysis of Spontaneous Reports of Fatal Adverse Reactions Associated with Lidocaine

Alexander V. Matveev^{1,2}, Elena I. Konyaeva¹, Elena A. Egorova^{1,✉}, Asan M. Beitullaev¹

¹ Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol 295051, Russian Federation

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

✉ Corresponding author: **Elena A. Egorova** egorovapharm@mail.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Pain and pain relief are among the most important problems that arise during medical procedures. Lidocaine is used not only as an anaesthetic during interventions but also as a diluent for other medicinal products. Analysis of adverse drug reactions (ADRs) associated with lidocaine contributes to studying lidocaine toxicity and, as a result, developing measures to reduce side effects.

AIM. The authors aimed to conduct a retrospective analysis of spontaneous reports of fatal ADRs associated with lidocaine.

MATERIALS AND METHODS. This study analysed spontaneous ADR reports of fatal outcomes associated with lidocaine submitted to the federal ADR database in the Automated Information System of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation (Pharmacovigilance, versions 1.0 and 2.0) from 1 January 2008 to 31 December 2020.

RESULTS. The ADR reports included 102 fatal outcomes associated with lidocaine. Most often, lidocaine was prescribed as a local anaesthetic or as a diluent for antibacterials. Studying the administered lidocaine doses, the authors identified several overdose cases. Most life-threatening conditions were due to hypersensitivity reactions of anaphylactic shock (54 cases, 52.9%). Lidocaine administration was accompanied by loss of consciousness, respiratory failure, and cardiac arrest in 10 cases (9.8%). Convulsions were a significant clinical sign in 9 cases (8.8%).

CONCLUSIONS. Awareness of the risks of systemic toxic effects of local anaesthetics, including lidocaine, necessitates the practical implementation of certain safety measures, such as allergy skin tests before administration and mandatory monitoring of doses and patients' well-being after administration.

Keywords: lidocaine; toxic reactions; adverse drug reactions; anaphylaxis; pharmacovigilance; spontaneous reports; drug safety

For citation: Matveev A.V., Konyaeva E.I., Egorova E.A., Beitullaev A.M. Retrospective analysis of spontaneous reports of fatal adverse reactions associated with lidocaine. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):35–44. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-395>

Funding. The study was performed without external funding.

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

Введение

Проблема боли и обезболивания является одной из самых важных при проведении медицинских манипуляций в хирургии, стоматологии, неврологии, ревматологии и др. Снижение выраженности болевых ощущений способствует улучшению переносимости пациентами лечебных и диагностических манипуляций и повышению их приверженности к лечению [1].

Одним из местных анестетиков, применяющихся для проведения анестезии, является лидокаин. Частота успешности проведения обезболивания при его введении составляет 90–95% при инфильтрационной анестезии и 70–90% — при проводниковой [2]. Особенностью лидокаина является возможность его применения не только в качестве анестетика, но и в качестве растворителя (1% раствор) для некоторых антибиотиков, преимущественно цефалоспоринового ряда¹.

Среди основных нежелательных последствий применения лидокаина следует выделить системные нежелательные реакции (НР): выраженное вазодилатирующее действие, угнетение сократимости миокарда, риски развития остановки сердца, судороги, спутанность сознания. Перечисленные НР могут возникать стремительно после введения токсических доз препаратов (например, вследствие медицинской ошибки) или развиваться постепенно в результате замедления метаболизма препаратов и повышения концентрации лидокаина в плазме крови [3–6]. Случаи развития истинных IgE-опосредованных аллергических реакций на амидные местные анестетики, к которым относится лидокаин, встречаются достаточно редко (около 1% от всех случаев развития НР) [7–9], однако именно они чаще остальных могут представлять угрозу жизни пациентов [10–12].

Цель работы — ретроспективный анализ данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях с летальным исходом при применении лидокаина.

Материалы и методы

Объектами исследования случаев летальных исходов на фоне применения лидокаина стали данные спонтанных сообщений, поступивших в виде карт-извещений о НР или неэффективности лекарственного средства

(далее — извещение) и зарегистрированных в федеральной базе данных НР. Критериями отбора извещений о НР стало наличие в категории «Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР» препарата лидокаин группы N01BB02 — амиды (в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией лекарственных средств, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения²), а также указание «Смерть» в разделе «Критерии серьезности НР». Выборку спонтанных сообщений, соответствующих представленным критериям, осуществляли за период с 01.01.2008 по 31.12.2020 среди всех извещений, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, версия 1.0 до 01.09.2019 и версия 2.0 — после указанной даты.

Анализ информации спонтанных сообщений проводили по следующим критериям: количество одновременно назначенных лекарственных препаратов (ЛП); показания к применению подозреваемого ЛП в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA); гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; способ введения ЛП; доза ЛП; клинические проявления НР; аллергологический анамнез пациентов; медикаментозная коррекция и реанимационные мероприятия для купирования НР.

Для определения частоты развития отдельных событий (доля, % от общего количества представленных случаев НР) использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2016.

Целесообразно отметить, что сбор информации о НР при применении лидокаина осуществлялся на основании добровольного заполнения и отправки извещений в базу данных Росздравнадзора субъектами обращения лекарственных средств. Использование данного метода сбора информации о НР ЛП не позволяет выявлять истинную частоту развития НР по отдельным регионам и на уровне страны в целом³.

Результаты

Среди всех зарегистрированных в федеральной базе данных спонтанных сообщений о НР ЛП за представленный период было выявлено 102 случая развития летального исхода

¹ https://www.vidal.ru/drugs/ceftriaxone_14795

² Анатомо-терапевтической-химическая система классификации. <https://www.vidal.ru/drugs/atc>

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

при применении препаратов лидокаина. В большинстве случаев развитие подобных летальных НР наблюдалось при назначении лидокаина одновременно с другими препаратами (53 случая, 52% от общего количества случаев НР), в остальных 49 случаях (48%) лидокаин был назначен в виде монотерапии (табл. 1).

Следующий этап исследования был посвящен изучению показаний к применению препаратов лидокаина. Наиболее часто лидокаин применяли с целью местной анестезии (28 случаев, 27,5%) и в качестве растворителя антибактериальных препаратов (17 случаев, 16,7%). В 13 случаях (12,7%) в качестве показаний к применению лидокаина были указаны заболевания опорно-двигательного аппарата, в 8 случаях (7,8%) – нарушения со стороны нервной системы, в 6 случаях (5,9%) НР развивались на фоне использования лидокаина в качестве анестетика в акушерско-гинекологической практике. В 5 случаях (4,9%) развитие НР было обусловлено самолечением пациентов в амбулаторных условиях, а в 13 случаях (12,7%) причина назначения лидокаина указана не была.

Анализ гендерных характеристик пациентов, у которых наблюдалось развитие летального исхода на фоне применения лидокаина, позволил выявить преобладание случаев развития НР у пациентов женского пола – 71 случай (69,6%). Значительно реже (30,4% случаев) НР наблюдались у пациентов мужского пола. Отдельное внимание было уделено изучению физиологических особенностей пациентов женского пола: среди выявленных случаев НР было 6 случаев летальных исходов у беременных женщин. Изучение возрастных категорий пациентов

выявило преобладание частоты развития НР у пациентов в возрасте от 30 до 45 лет – 23 случая (22,6%) и у пациентов в возрасте от 18 до 30 лет – 20 случаев (19,6%). Распределение всех случаев развития летальных НР по возрасту пациентов представлено на рисунке 1.

Анализ путей введения лидокаина позволил выявить, что наиболее часто НР наблюдались при внутримышечном (44 случая; 43,1%), подкожном (17 случаев, 16,7%), подслизистом (13 случаев, 12,7%) и внутривенном (10 случаев, 9,8%) применении. Реже развитие НР было обусловлено парацервикальным (6 случаев, 5,9%), периартикулярным (4 случая, 3,9%), внутривенным (3 случая, 2,94%), эпидуральным (2 случая, 1,96%), интраназальным (1 случай, 0,98%) применением, а также введением препарата в ротовую полость (2 случая, 1,96%).

Изучение вводимых доз лидокаина позволило выделить несколько случаев передозировки препарата. Так, в одном из спонтанных сообщений было указано, что мужчине 41 года с целью купирования симптомов вертеброгенной люмбоишалгии на фоне остеоартроза был введен лидокаин однократно в дозе 1000 мг. Последствиями передозировки явилось развитие токсического действия лидокаина и смерть пациента (в описании НР в извещении было ошибочно констатировано развитие у пациента анафилактического шока). Другим случаем превышения дозы являлось назначение лидокаина (подозреваемого препарата) в дозе 400 мг мужчине 40 лет при проведении сакральной анестезии. Во время проведения анестезии у пациента развились потеря сознания и остановка дыхания, что привело к смертельному исходу. Проведение

Таблица 1. Распределение случаев развития летальных нежелательных реакций на фоне применения лидокаина по количеству сопутствующих лекарственных препаратов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора за период 2008–2020 гг.)

Table 1. Distribution of fatal adverse drug reactions associated with lidocaine by the number of concomitant medicinal products (according to spontaneous reports submitted to the database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation in 2008–2020)

Количество сопутствующих лекарственных препаратов <i>Number of concomitant medicinal products</i>	Количество случаев развития нежелательных реакций <i>Number of adverse drug reactions</i>	
	Абсолютное значение, ед. <i>Absolute value, cases</i>	%
0	49	48,0
1	32	31,4
2	14	13,7
3	6	5,9
4	1	1,0

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

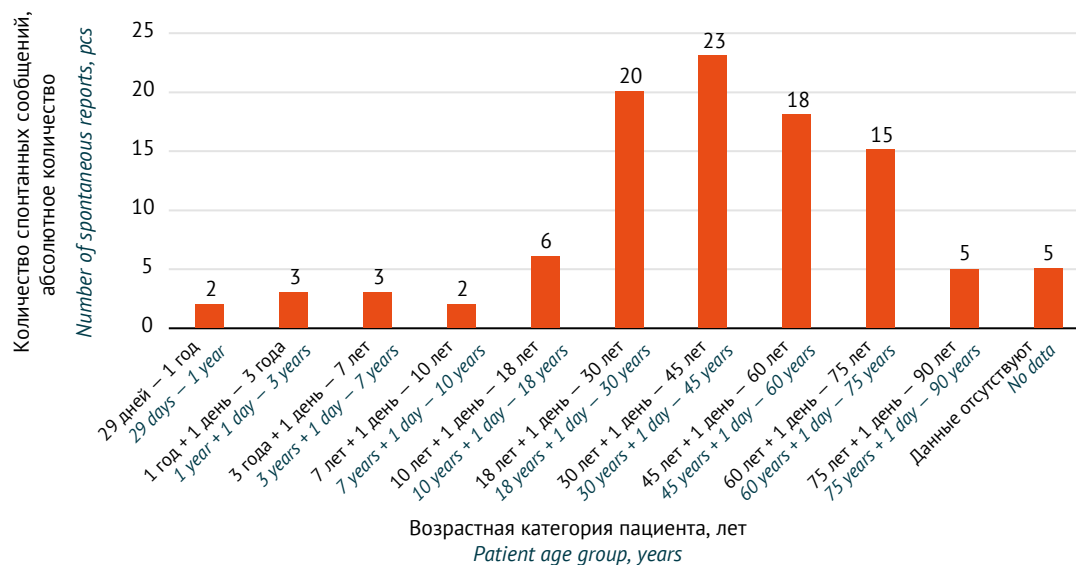


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Распределение спонтанных сообщений о случаях развития летальных нежелательных реакций, развившихся на фоне применения лидокаина, по возрастным категориям пациентов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора за период 2008–2020 гг.)

Fig. 1. Distribution of spontaneous reports of fatal adverse drug reactions associated with lidocaine by patient age group (according to spontaneous reports submitted to the database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation in 2008–2020)



Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Клинические проявления летальных нежелательных реакций при применении лидокаина (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора за период 2008–2020 гг.). СД — сердечная деятельность; АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; НР — нежелательные реакции

Fig. 2. Clinical manifestations of fatal adverse drug reactions associated with lidocaine (according to spontaneous reports submitted to the database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation in 2008–2020). CA, cardiac activity; AV block, atrioventricular block; ADR, adverse drug reaction

реанимационных мероприятий и введение раствора атропина сульфата клинического результата не дало. Внутримышечное введение аналогичной дозы (400 мг) лидокаина мужчине 33 лет с целью проведения местной анестезии вызвало развитие судорог и остановку дыхания. Проведение реанимационных мероприятий с одновременным введением 1 мл 0,1% раствора эпинефрина не было результативным и закончилось летальным исходом для пациента. Важно отметить, что введение эпинефрина на фоне передозировки лидокаина не способно купировать развивающуюся токсическую реакцию и не показано в подобных случаях. В остальных извещениях указанные дозы лидокаина не превышали максимальную терапевтическую дозу.

Следующий этап работы был посвящен изучению клинических проявлений НР, предшествовавших наступлению летального исхода у пациентов. В большинстве случаев причиной возникновения угрожающих жизни пациента состояний, описанных в извещении, являлось развитие реакций лекарственной гиперчувствительности в виде анафилактического шока (54 случая, 52,9%). На основании данных о НР случаи развития анафилактического шока наблюдались в 32 случаях при применении лидокаина в качестве монотерапии, в 22 случаях при комбинированной фармакотерапии. Информация о скорости развития НР не была отражена в извещениях, поступивших в базу данных.

В 10 случаях (9,8%) введение лидокаина сопровождалось потерей сознания, остановкой дыхания и сердечной деятельности, в 9 случаях (8,8%) еще одним значимым клиническим признаком стало развитие судорог. Распределение случаев НР по клиническим проявлениям представлено на *рисунке 2*.

Высокая частота летальных исходов вследствие развития реакций лекарственной гиперчувствительности потребовала изучения аллергологического анамнеза пациентов. В 39 (38,2%) извещениях содержалась информация об отсутствии аллергии у пациентов, в 8 (7,8%) имелись указания на наличие в анамнезе пациентов лекарственной аллергии, в 2 (1,96%) содержалась информация о наличии пищевой аллергии, в 1 (0,98%) — о смешанной аллергии. В 52 (51%) спонтанных сообщениях о НР ЛП данные об аллергологическом анамнезе пациентов отсутствовали.

Изучение мероприятий, направленных на купирование НР, позволило выявить, что в большинстве случаев (44 случая; 43,1%) пациентам

была назначена медикаментозная терапия. Основными лекарственными препаратами, назначаемыми врачами с целью купирования НР, являлись эпинефрин, дексаметазон, преднизолон, хлоропирамин, атропин. В 22 случаях (21,6%) назначение медикаментозной терапии сопровождалось реанимационными мероприятиями. В 7 спонтанных сообщениях (6,9%) содержались указания на проведение сердечно-легочной реанимации без проведения фармакотерапии. В 27 случаях (26,5%) в извещениях указания на предпринятые меры при возникновении угрожающих жизни состояний отсутствовали.

Обсуждение

Полученные нами данные, свидетельствующие о возможности развития НР с летальным исходом вследствие острой токсичности или непредвиденных аллергических реакций при применении лидокаина, подтверждаются результатами проведенного анализа данных литературы. В российских и международных источниках обнаружены лишь отдельные случаи развития летальных НР при применении лидокаина. Так, в перекрестном исследовании, проведенном М. Rahimi и соавт. [13] на основании медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с апреля 2007 по март 2014 г., было изучено 30 случаев развития острой токсичности лидокаина. Средняя доза препарата составила $465,00 \pm 318,17$ мг. Наиболее частыми клиническими проявлениями передозировки лидокаина являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) — 50%, судороги — 33,3%, потеря сознания — 16,7%. Интубированы и госпитализированы в отделение интенсивной терапии были 11 (36,6%) пациентов на $6,91 \pm 7,16$ сут. У 3 пациентов возник эпилептический статус, который привел к остановке сердца и смерти (эти 3 случая были обусловлены применением лидокаина с суицидальными намерениями) [13].

В исследовании Н. Pages и соавт. описаны 3 случая интоксикации лидокаином у новорожденных вследствие анестезии половых органов матери во время родовой деятельности. Клиническими проявлениями НР являлось развитие у ребенка гипотонии, фиксированного светового мидриаза, апноэ, цианоза и судорог. С целью купирования последствий нежелательного действия лидокаина двум новорожденным потребовалось проведение искусственной вентиляции легких. Во всех 3 случаях выздоровление было полным [14].

Сведения о случаях острой токсичности лидокаина содержались также в отчетах голландских исследователей [15]. Симптомы системной токсичности лидокаина включали онемение языка, головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, мышечные спазмы, судороги, угнетение сознания, кому, остановку дыхания. В одном из 4 описанных случаев пациент умер вследствие развития респираторного дистресс-синдрома в результате медикаментозной ошибки — введение 10% раствора лидокаина вместо 1% раствора. В исследованиях, проведенных в Индии R. Jayanthi и соавт. [16], также были описаны случаи развития острой токсичности на фоне введения лидокаина, проявляющиеся развитием судорог.

В исследовании K.D. Toor и соавт., посвященном изучению токсичности лидокаина, описаны предвестники развития НР при его применении. Симптомами, предшествующими развитию острой токсичности препарата, являются парестезия языка, онемение вокруг рта, нечеткость зрения, шум в ушах. Токсическое действие лидокаина на центральную нервную систему может проявляться нервозностью, паранойей, мышечными подергиваниями, судорогами. Передозировка лидокаина сопровождается повышением уровня молочной кислоты в крови, что приводит к кардиотоксическому действию (гипотензия, атриовентрикулярная блокада, тахикардия, аритмии) [17].

Данные об интоксикации местными анестетиками содержались в описании клинического случая отравления безрецептурным кремом для местного обезболивания [18]. Ребенок в возрасте 15 месяцев случайно проглотил крем с содержанием 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина. У пострадавшего развились эпилептический статус и состояние гипоксии. Введение бензодиазепамина для устранения судорог не оказало эффекта, купировать эпилептический статус удалось применением липидной эмульсии и натрия бикарбоната. Для устранения гипоксии использовался раствор метиленового синего [18].

Необычное проявление НР в виде потери сознания обнаружилось при применении лидокаина для местной анестезии при стоматологических манипуляциях. Сообщается о потере сознания пациентом без судорожной активности. С целью проведения медикаментозной коррекции использовалась липидная эмульсия [19].

Проведенный нами анализ безопасности применения лидокаина по данным спонтанных сообщений, внесенных в базу данных

«Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, позволил выявить высокую частоту фатальных исходов в результате развития у пациентов анафилактического шока (как указано в извещении), что лишь частично совпадает с данными других авторов, в том числе зарубежных. В литературе нами обнаружены описания лишь единичных случаев возникновения такой реакции при применении лидокаина. Например, в статье В.Д. Хохлова и соавт. [10] представлено описание развития молниеносного фатального анафилактического шока на фоне введения лидокаина с целью купирования боли в пояснице (4 мл 2% раствора) после отрицательной кожной пробы. Клинические симптомы анафилактического шока появились через 2 мин после инъекции, однако реанимационные мероприятия не были успешны, что привело к биологической смерти пациентки. Аналогичный случай был представлен в исследованиях китайских ученых: у ребенка 6 лет, получившего инъекцию лидокаина с целью проведения местной анестезии, в течение короткого времени развился анафилактический шок, сопровождавшийся остановкой сердечной деятельности [20].

Распространенность истинной IgE-опосредованной аллергии на местные анестетики по оценкам исследователей составляет менее 1%. Изучение 23 серий случаев, включающих 2978 пациентов за период с 1950 по 2011 г., позволило обнаружить развитие истинной реакции гиперчувствительности 1 типа только у 23 пациентов [21].

Анализ данных литературы свидетельствует о достаточно редком развитии аллергических реакций немедленного типа на фоне применения амидных местных анестетиков. Зафиксированная нами высокая частота репортирования о летальных случаях на фоне введения лидокаина, трактуемых как следствие анафилактического шока, может быть обусловлена несколькими факторами. С одной стороны, при оценке причин развития летального исхода врач может ошибочно трактовать признаки токсического действия лидокаина как проявления анафилактического шока [22–24]. С другой стороны, есть вероятность, что содержащейся в извещении информации о клинических проявлениях НР недостаточно для полноценного анализа реальных причин развития летальных НР, например отсутствуют указания об особенностях введения препарата, точное описание клинических симптомов развивающейся НР и скорости их развития, результаты аутопсии.

Аналогичные выводы были представлены А.В. Кузиным и соавт. [25] по результатам ретроспективного анализа случаев развития НР на фоне введения местных анестетиков при проведении стоматологических манипуляций. В 85% случаев диагноз «аллергическая реакция» был необоснован: психосоматические реакции на фоне введения анестетиков принимали за аллергическую реакцию немедленно-го типа. Частота возникновения НР и психосоматических реакций по данным, полученным при изучении амбулаторных карт, составила 1 случай на 448 инъекций местных анестетиков. Доля пациентов с аллергическими реакциями на местные анестетики в пересчете на общее количество исследуемых пациентов ($n=7629$) была менее 0,1%. Причинами неверной постановки диагноза, по мнению авторов исследования, может являться недостаточная квалификация врача-стоматолога или общего хирурга в распознавании симптомов НР, а также недообследованность пациентов — отсутствие тщательного сбора аллергологического анамнеза и проведения скарификационных проб.

При токсическом действии лидокаина на первый план выступают симптомы со стороны центральной нервной системы (сонливость, головокружение, онемение языка, парестезии вокруг рта, судороги), которые часто оцениваются специалистами как проявления церебральной формы анафилактического шока. Кроме того, причиной летального исхода может являться острая кардиотоксичность лидокаина, проявляющаяся нарушениями внутрижелудочковой проводимости⁴.

Таким образом, нельзя утверждать, что результаты анализа извещений, свидетельствующие о высокой частоте летальных исходов вследствие развития анафилактического шока (52,9%), приводящего к летальному исходу, являются достоверными. Одной из возможных причин летального исхода может быть токсическое действие лидокаина вследствие его передозировки. Очевидно, что проведение полноценной экспертизы и выявление реальных причин развития летальных НР возможно в случае получения от специалистов дополнительных клинических данных о развивающейся НР.

Необходимо отметить, что помимо выявленных случаев установленной передозировки

лидокаина (превышения терапевтической дозы при проведении различных видов анестезии) высокий риск развития токсических эффектов связан с нарушением техники его введения, такими как ошибочная инфузия препарата в крупный сосуд⁵ [26, 27].

Передозировка лидокаина может быть также обусловлена ошибками врачей и медицинских сестер — использованием неверных (чаще высоких) концентраций растворов препарата. Возможной причиной таких случаев является преимущественное (в 29 из 30 растворов лидокаина для инъекций и инфузий, зарегистрированных в Российской Федерации⁶) указание массово-объемной концентрации лидокаина на первичной и вторичной упаковках (например, 10 мг/мл, 20 мг/мл, 100 мг/мл). Опыт показывает, что специалисты могут допускать ошибки при пересчете доз, следствием чего является введение высоких доз лидокаина. Дополнительным фактором подобных ошибок со стороны медицинского персонала является одинаковая маркировка ампул, содержащих препарат в разных концентрациях, что приводит к ошибочному выбору концентрации раствора.

Осведомленность об опасности системной токсичности местных анестетиков, в том числе лидокаина, обуславливает необходимость внедрения в практику определенных мер безопасности при применении препаратов группы анестетиков, таких как проверка маркировки упаковок, проведение скарификационной пробы перед введением препарата, обязательный контроль вводимых доз и самочувствия пациентов после введения препаратов [28–30].

Заключение

При исследовании извещений было выявлено 102 случая развития летального исхода при применении лидокаина. Наиболее часто препарат назначали с целью местной анестезии и в качестве растворителя антибактериальных препаратов. Изучение вводимых доз лидокаина позволило выделить несколько случаев передозировки препарата. В большинстве случаев причиной развития угрожающих жизни пациента состояний являлось развитие реакций лекарственной гиперчувствительности в виде анафилактического шока (54 случая, 52,9%). В 10 случаях (9,8%) введение лидокаина

⁴ Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 02.11.2015 № 01И-1872/15 «Об обеспечении безопасного применения местных анальгетиков».

⁵ https://www.vidal.ru/drugs/lidocain_455

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

сопровождалось потерей сознания, остановкой дыхания и сердечной деятельности, в 9 случаях (8,8%) — развитием судорог. Для купирования НР проводились медикаментозная терапия (43,1%), сердечно-легочная реанимация (6,9%) и реанимационные мероприятия в сочетании с фармакотерапией (21,6%).

Для предупреждения развития летальных исходов в результате развития токсического действия лидокаина целесообразно:

1) повышение информированности студентов медицинских и фармацевтических вузов, а также врачей различных специальностей об особенностях клинических проявлений токсических

эффектов, реакций гиперчувствительности и диагностики этих состояний при введении растворов лидокаина;

2) повышение настороженности медицинских работников при выборе правильной концентрации вводимых растворов лидокаина, а также соблюдение техники введения растворов;

3) внедрение производителями лекарственных препаратов специальных отличающихся маркировок для различных концентраций лидокаина.

Соблюдение данных мероприятий позволит минимизировать риск развития летальных НР при применении лидокаина.

Литература / References

1. Овечкин АМ, Баялиева АЖ, Ежевская АА, Еременко АА, Заболотский ДВ, Заболотских ИБ и др. Послеоперационное обезбоживание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;(4):9–33. Ovechkin AM, Bayalieva AZh, Ezhevskaya AA, Eremenko AA, Zabolotskij DV, Zabolotskikh IB, et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):9–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>
2. Чучула НВ, Чучула ЕН. Местная анестезия у стоматологических пациентов группы риска. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 2012;(24):99–104. Chuchula NV, Chuchula EN. Local anesthesia in dental patients at risk. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2012;(24):99–104 (In Russ.). EDN: RVUPAL
3. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, Bordeaux JS, Cohen B, Hanke W, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1201–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.022>
4. Koay J, Orengo I. Application of local anesthetics in dermatologic surgery. *Dermatol Surg*. 2002;28(2):171–7. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.01126x>
5. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Gregorio GD. A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(6):698–705. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000320>
6. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(11):575–85. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000137>
7. Amsler E, Flahault A, Mathelier-Fusade P, Aractingi S. Evaluation of re-challenge in patients with suspected lidocaine allergy. *Dermatology*. 2004;208(2):109–11. <https://doi.org/10.1159/000076482>
8. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):903–11. <https://doi.org/10.1093/bja/aes162>
9. Koca Kalkan I, Koycu Buhari G, Ates H, Basa Akdogan B, Erdem Ozdedeoglu O, Aksu K, et al. Identification of risk factors and cross-reactivity of local anesthetics hypersensitivity: analysis of 14-years' experience. *J Asthma Allergy*. 2021;14:47–58. <https://doi.org/10.2147/JAA.S292442>
10. Хохлов ВД, Круть МИ, Сашко СЮ. Анафилактический шок при введении лидокаина после отрицательной кожной пробы. *Клиническая медицина*. 2012;90(7):62–4. Khokhlov VD, Krut' MI, Sashko Slu. Anaphylactic shock following administration of lidocaine after negative skin test. *Clinical Medicine*. 2012;90(7):62–4 (In Russ.). EDN: RBINLJ
11. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of immediate-type allergy to local anesthetics is overestimated—results from 5 years of provocation testing in a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1217–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.010>
12. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Ягудина РИ, Егорова ЕА, Коняева ЕИ. Нежелательные реакции на местные анестетики при их применении в стоматологии. *Стоматология*. 2020;99(6):82–8. Matveev AV, Krashennnikov AE, Yagudina RI, Egorova EA, Konyaeva EI. Adverse drug reactions of local anesthetics used in dentistry. *Stomatologiya*. 2020;99(6):82–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat20209906182>
13. Rahimi M, Elmi M, Hassanian-Moghaddam H, Zamani H, Soltaninejad K, Forouzanfar R, et al. Acute lidocaine toxicity: a case series. *Emerg*. 2018;6(1):e38. PMID: 30009240
14. Pagès H, de la Gastine B, Quedru-Aboane J, Guillemain MG, Lelong-Boulouard V, Guillois B. Intoxication néonatale à la lidocaïne après analgésie par bloc des nerfs honteux: à propos de trois observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2008;37(4):415–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2008.01.010>
15. Van Donselaar-van der Pant KA, Buwalda M, van Leeuwen HJ. Lidocaïne: een lokaal anestheticum met systemische toxiciteit. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(2):61–5. PMID: 18265791
16. Jayanthi R, Nasser K, Monica K. Local anesthetics systemic toxicity. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(3):92–3. PMID: 27731571
17. Torp KD, Metheny E, Simon LV. Lidocaine toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2023. PMID: 29494086
18. McMahon K, Paster J, Baker KA. Local anesthetic systemic toxicity in the pediatric patient. *Am J Emerg Med*. 2022;54:325.e3–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.021>
19. Hayaran N, Sardana R, Nandini H, Jain A. Unusual presentation of local anesthetic toxicity. *J Clin Anesth*. 2017;36:36–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.039>
20. Zheng QZ, Liu LM. [A report and first-aid treatment of anaphylactic shock with respiratory circulation arrest due to lidocaine]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2007;16(4):443–5. Chinese. PMID: 17924037
21. Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol*. 2020;95(1):82–90. <https://doi.org/10.1016%2Fj.abd.2019.09.025>
22. Мачарадзе ДШ. Аллергия на местные анестетики. Роль аллерголога. *Лечащий врач*. 2015;(7):66. Macharadze DSh. Allergy to local anesthetics. The role of an allergist. *Lechaschi Vrach Journal*. 2015;(7):66 (In Russ.). EDN: UDDQON

23. Grzanka A, Wasilewska I, Śliwczynska M, Misiotek H. Hypersensitivity to local anesthetics. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(2):128–34.
<https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0017>
24. Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: reality or myth? *La Presse Médicale.* 2016;45(9):753–7.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.05.011>
25. Кузин АВ, Шафранский АП, Измайлова ЗМ, Ремизов ГВ. Стоматологическая помощь пациентам с риском неблагоприятной реакции на местные анестетики. *Стоматология.* 2018;97(6):63–6.
Kuzin AV, Shafransky AP, Izmailova ZM, Remizov GV. Dental care for patients at risk of an adverse reaction to local anesthetics. *Stomatologiya.* 2018;97(6):63–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/stomat20189706163>
26. Фесенко ВС. «Серебряная пуля» получает признание: новые рекомендации относительно интоксикации местными анестетиками. *Медицина неотложных состояний.* 2011;(7–8):38–9.
Fesenko VS. Silver bullet finds acceptance: new recommendations on local anesthetic intoxication. *Emergency Medicine.* 2011;(7–8):38–9 (In Russ.).
27. Mahajan A, Derian A. Local anesthetic toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2023. PMID: 29763139
28. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38(4):289–97.
<https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318292669b>
29. Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol.* 2020;95(1):82–90.
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.025>
30. Bina B, Hersch EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True allergy to amide local anesthetics: a review and case presentation. *Anesth Prog.* 2018;65(2):119–23.
<https://doi.org/10.2344/anpr-65-03-06>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Матвеев — разработка концепции и дизайна исследования; Е.И. Коняева — проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Е.А. Егорова — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; А.М. Бейтуллаев — сбор и анализ данных, написание 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. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Alexander V. Matveev elaborated the study concept and design. Elena I. Konyaeva verified critical intellectual content and approved the final version of the manuscript for publication. Elena A. Egorova collected, analysed, and interpreted data, drafted the manuscript. Asan M. Beitullaev collected and analysed data, drafted the manuscript.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Коняева Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Егорова Елена Александровна, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Бейтуллаев Асан Марленович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-7075>
asan25.2001@gmail.com

Поступила 28.08.2023

После доработки 24.10.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Online first 18.12.2023

Alexander V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Elena I. Konyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Elena A. Egorova, Cand. Sci. (Pharm.), Associated Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Asan M. Beitullaev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-7075>
asan25.2001@gmail.com

Received 28 August 2023

Revised 24 October 2023

Accepted 17 November 2023

Online first 18 December 2023

УДК 615.065:616.9:578.834.1

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>

Оригинальная статья | Original article



Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора

С.А. Мишинова[✉], А.С. Колбин, Ю.С. Полушин, Е.В. Вербицкая

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Мишинова Софья Андреевна milkkasha@mail.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне увеличения потребления препаратов различных групп возросло количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при их применении. Поэтому актуальным является проведение анализа этой информации для выявления потенциальных сигналов безопасности.

ЦЕЛЬ. Систематизация и количественная оценка данных национальной базы фармаконадзора Российской Федерации о безопасности лекарственных средств, применяемых при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ данных спонтанных сообщений, поступивших в национальную базу данных по фармаконадзору Российской Федерации за период с 01.01.2020 по 31.12.2022. Выявление сигналов безопасности осуществляли с использованием анализа диспропорциональности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 873 спонтанных сообщениях, данные о которых размещены на сайте Росздравнадзора в указанный период, содержалась информация о 1636 нежелательных реакциях (НР), развившихся на фоне фармакотерапии COVID-19. В основном НР ассоциировались с применением фавипиравира, гидроксихлорохина и олокизумаба (493, 87 и 85 сообщений соответственно). Среди клинических проявлений НР наиболее частыми были изменения лабораторных и инструментальных показателей – 273 случая (16,7%), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей – 203 (12,4%) и желудочно-кишечные нарушения – 191 (11,6%). Большинство событий – 674 случая (77%) – имели благоприятный исход. С помощью частотного анализа диспропорциональности со стратификацией по показанию COVID-19 нами идентифицировано 23 потенциальных сигнала о диспропорциональности для препаратов азитромицин, дексаметазон, левилимаб, лопинавир+ритонавир, молнупиравир, олокизумаб, тофацитиниб, тоцилизумаб, умифеновир, фавипиравир.

ВЫВОДЫ. Новые сигналы требуют дополнительного изучения описательной части карт-извещений о НР с целью оценки причинно-следственной связи, валидации, приоритизации и клинического осмысления. Отсутствие выявленных сигналов безопасности для препаратов гидроксихлорохин, ремдесивир, барицитиниб, сарилумаб и иммуноглобулин человека против COVID-19 не исключает наличия новых взаимосвязей, которые не удалось обнаружить частотным методом.

Ключевые слова: фармаконадзор; COVID-19; нежелательные реакции; сигнал; безопасность лекарственных средств; анализ диспропорциональности; количественные методы; лекарственные препараты

Для цитирования: Мишинова С.А., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В. Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):45–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. А.С. Колбин — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Quantitative Signal Detection for COVID-19 Medicinal Products Based on Retrospective Analysis of Spontaneous Reports from the Russian Pharmacovigilance Database

Sofya A. Mishinova✉, Alexey S. Kolbin, Yury S. Polushin, Elena V. Verbitskaya

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Sofya A. Mishinova** milkkasha@mail.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The pandemic of novel coronavirus infection (COVID-19) led to a drastic rise in the use of medicinal products of various therapeutic groups and increased spontaneous reporting of adverse drug reactions (ADRs). Therefore, it is necessary to analyse the reported information to identify potential safety signals.

AIM. This study aimed at systematisation and quantitative analysis of data on the safety of COVID-19 medicinal products from the Russian pharmacovigilance database.

MATERIALS AND METHODS. This retrospective analysis included spontaneous ADR reports submitted to the Russian pharmacovigilance database from 1 January 2020 to 31 December 2022. The authors applied disproportionality analysis to generate safety signals.

RESULTS. During the stated period, the database website published 873 spontaneous reports on 1,636 ADRs associated with COVID-19 treatment. Most ADRs were associated with favipiravir (493 reports), hydroxychloroquine (87 reports), and olokizumab (85 reports). The most common ADRs included 273 (16.7%) abnormal investigation results, 203 (12.4%) hepatobiliary disorders, and 191 (11.6%) gastrointestinal disorders. The majority of adverse events, 674 (77%) cases, had favourable outcomes. Using frequency-based disproportionality analysis, the authors identified 23 potential safety signals based on disproportionately reported ADRs for azithromycin, dexamethasone, levilimab, lopinavir+ritonavir, molnupiravir, olokizumab, tofacitinib, tocilizumab, umifenovir, and favipiravir.

CONCLUSIONS. The new safety signals require additional assessment of ADR reporting forms for causal relationship analysis, validation, prioritisation, and clinical interpretation. The frequency-based method did not identify safety signals for hydroxychloroquine, remdesivir, baricitinib, sarilumab, and anti-COVID-19 human immunoglobulin, but this does not rule out the possibility of detecting new causal relationships.

Keywords: pharmacovigilance; COVID-19; adverse drug reactions; safety signal; drug safety; disproportionality analysis; quantitative methods; medicinal products

For citation: Mishinova S.A., Kolbin A.S., Polushin Yu.S., Verbitskaya E.V. Quantitative signal detection for COVID-19 medicinal products based on retrospective analysis of spontaneous reports from the Russian pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):45–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Alexey S. Kolbin is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, фармаконадзор — это система, предназначенная для разработки и внедрения мер по обеспечению контроля всех изменений в оценке соотношения «польза–риск» лекарственных препаратов (ЛП), организуемая как держателями регистрационных удостоверений, так и уполномоченными органами¹. В Российской Федерации этими органами являются Росздравнадзор, Центр фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, 78 территориальных органов Росздравнадзора, 59 региональных центров фармаконадзора и 78 региональных иммунологических комиссий.

Наблюдательные неинтервенционные исследования служат одним из ключевых механизмов существующей системы фармаконадзора, позволяющим провести количественную оценку угрозы безопасности ЛП. Процесс передачи в установленной форме информации о нежелательных реакциях (НР) в уполномоченные органы называется репортированием. В Российской Федерации такие сведения в форме спонтанных сообщений (СС) поступают в базу данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора². В базу данных «Фармаконадзор 2.0» внедрен формат передачи данных по безопасности ЛП Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) — ICH E2B (R3)³. Это позволяет автоматически принимать сообщения из отечественных и зарубежных программных ресурсов по фармаконадзору, поддерживать информационный обмен анонимизированными данными со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в рамках программы международного мониторинга безопасности лекарственных средств. Все поступающие в базу данных СС рассматривают как подозреваемые НР, также учитывают

наличие или отсутствие критериев серьезности и оценивают ожидаемость (предвиденность) события⁴. НР, являющиеся одновременно серьезными и непредвиденными, классифицируются как подозреваемые серьезные непредвиденные НР (CHNP; suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)⁵.

База данных регулярно проверяется на возможные сигналы безопасности, которые предполагают наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием ЛП и НР (оценивают частоту развития НР по полу, возрасту, территории проживания пациента, продолжительности, степени тяжести или исходу) [1]. Процесс обнаружения сигналов или «выявление сигнала» (signal detection) включает статистический анализ информации баз данных по фармаконадзору [2].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19) вызвала необходимость внесения значительных изменений в системы здравоохранения на всех уровнях для обеспечения доступа пациентов к необходимым лекарственным средствам. Были приняты беспрецедентные решения о возможности применения различных препаратов для терапии этого заболевания [3]. На этом фоне возросла сообщаемость о случаях развития НР при применении ЛП. Так, по состоянию на 2022 г. база данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора насчитывала 60 000 сообщений, что в 2 раза превысило количество сообщений, зарегистрированных в ней по состоянию на 2019 год⁶. В связи со столь значительным увеличением количества СС о НР при лечении данной нозологии представляется актуальным провести анализ полученной информации для выявления потенциальных сигналов.

Цель работы — систематизация и количественная оценка данных национальной базы фармаконадзора Российской Федерации о безопасности лекарственных средств, применяемых при COVID-19.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».

³ EMA/CHMP/ICH/287/1995. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) — data elements and message specification — implementation guide. EMA; 2013.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁵ WHO STEPS surveillance manual: the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. WHO; 2005. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43376/9241593830_eng.pdf

⁶ Горелов КВ. Система фармаконадзора РФ. Доклад на X всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий», 25.04.2023, Санкт-Петербург.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ информации СС, размещенных в базе данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора⁷ за 3 года, в период с 01.01.2020 по 31.12.2022, о НР при применении ЛП со следующими международными непатентованными наименованиями (МНН): азитромицин, барицитиниб, дексаметазон, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, олокизумаб, тофацитиниб, умифеновир, сарилумаб, тоцилизумаб, левилимаб, молнупиравир, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19, фавипиравир. Критерием отбора ЛП было включение их в различные версии временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению COVID-19⁸. Критерием включения СС в выборку было наличие в поле «Показание к назначению» подозреваемого ЛП «COVID-19» или различных формулировок данного диагноза: «Ковид-19», «Коронавирусная инфекция 2019 года», «Интерстициальная пневмония, вызываемая коронавирусной инфекцией COVID-19», «Воздействие коронавируса SARS-CoV-2», «НКВИ». При проведении общего анализа карт-извещений о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП (далее – карта-извещение) не были проанализированы такие данные, как количество сопутствующих препаратов, предпринятые меры, информация об отмене препарата, информация об аллергологическом статусе пациентов, что является ограничением исследования.

Каждое из выявленных событий безопасности было проанализировано на предмет предвиденности и непредвиденности, в качестве референтной информации использовали утвержденные на территории Российской Федерации инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП⁹. Описана структура спонтанных сообщений по исходам НР. Для удобства статистической обработки данных использовали медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)¹⁰, версия 25.0, с указанием системно-органного класса возникшей реакции.

Для выявления сигналов безопасности использовали небайесовский частотный количественный статистический метод с определением коэффициента отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR) и коэффициента пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR). Показатели ROR и PRR были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (95% CI). Для показателя PRR были рассчитаны значения критерия χ^2 Пирсона¹¹ [4, 5]. Потенциальные статистические сигналы о безопасности устанавливали на основании следующих критериев: 1) по показателю ROR: нижняя граница 95% CI >1, число случаев ≥ 2 ; 2) по показателю PRR: PRR ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$, число случаев ≥ 3 ; нижняя граница 95% CI ≥ 1 , число случаев ≥ 3 . Пороговый уровень значимости p по всем критериям принимали равным 0,05. Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA), IBM SPSS Statistics 27.0.

Результаты и обсуждение

За указанный период в базе данных было зарегистрировано 1830 СС, относящихся к вопросам безопасности ЛП, применяемых при COVID-19. В аналитический этап вошло 873 СС. Алгоритм отбора СС и выявления потенциальных сигналов безопасности ЛП представлен на *рисунке 1*. Каждое СС имело свой уникальный международный регистрационный номер; таким образом, количество СС было равно количеству пациентов. За отчетный период зарегистрировано 1636 НР, так как некоторые СС включали информацию о нескольких НР.

Характеристика популяции пациентов, для которой зарегистрированы НР, представлена на *рисунке 2*. Средний возраст пациентов 62 ± 16 лет. (максимальный – 98 лет, минимальный – 36 нед.). Количество женщин (496 чел., 56%) было больше количества мужчин (367 чел., 42%). В 8 случаях в СС отсутствовала информация о поле пациента, в 16 случаях – о возрасте.

Наибольшее число СС (*рис. 3*) содержало информацию о НР при применении ЛП с МНН фавипиравир (493 случая, 56%), гидроксихлорохин (87 случаев, 10%) и олокизумаб (85 случаев, 10%).

⁷ <http://external.roszdravnadzor.ru/?type=logon> (авторизованный доступ).

⁸ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (24.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰ <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>

¹¹ ЕМА/873138/2011 Rev 1*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1, superseded version). ЕМА; 2014.

На рисунке 4 представлены тенденции сообщаемости о НР для ЛП, по безопасности которых было получено более 20 сообщений за весь изучаемый период.

Возможной причиной регистрации большого числа СС о НР при применении фавипиравира может быть разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на временное

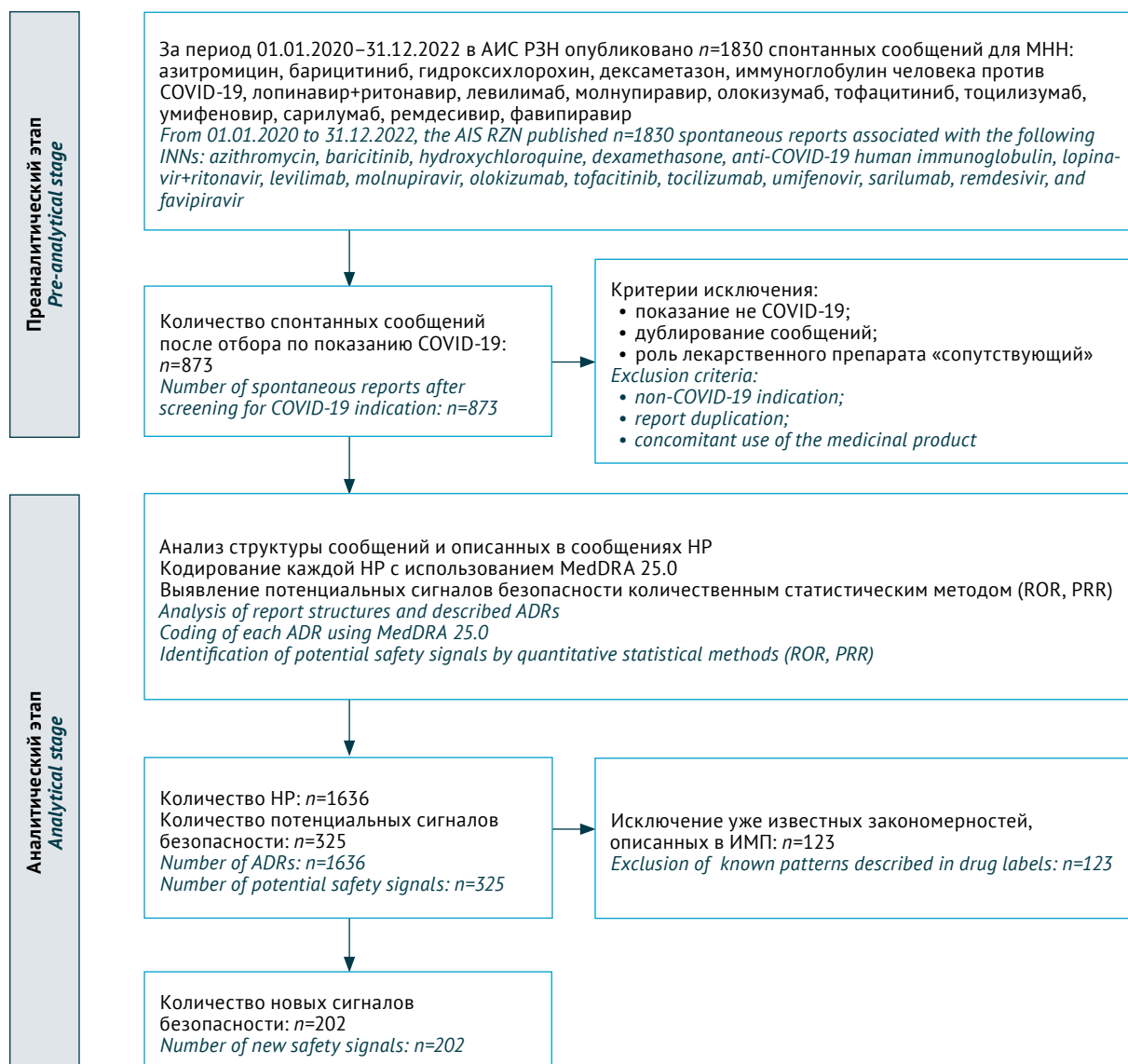


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Алгоритм анализа информации спонтанных сообщений о применении лекарственных препаратов при COVID-19, поступивших в национальную российскую базу данных фармаконадзора. АИС РЗН – автоматизированная информационная система Росздравнадзора; МНН – международное непатентованное наименование; НР – нежелательная реакция; MedDRA – медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs); ROR – коэффициент отношения шансов репортирования (reporting odds ratio); PRR – коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio); ИМП – инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Fig. 1. Algorithm for analysis of data from spontaneous reports on the use of medicinal products in patients with COVID-19 submitted to the Russian pharmacovigilance database. AIS RZN, Automated Information System of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor); INN, international non-proprietary name; ADR, adverse drug reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; ROR, reporting odds ratio; PRR, proportional reporting ratio

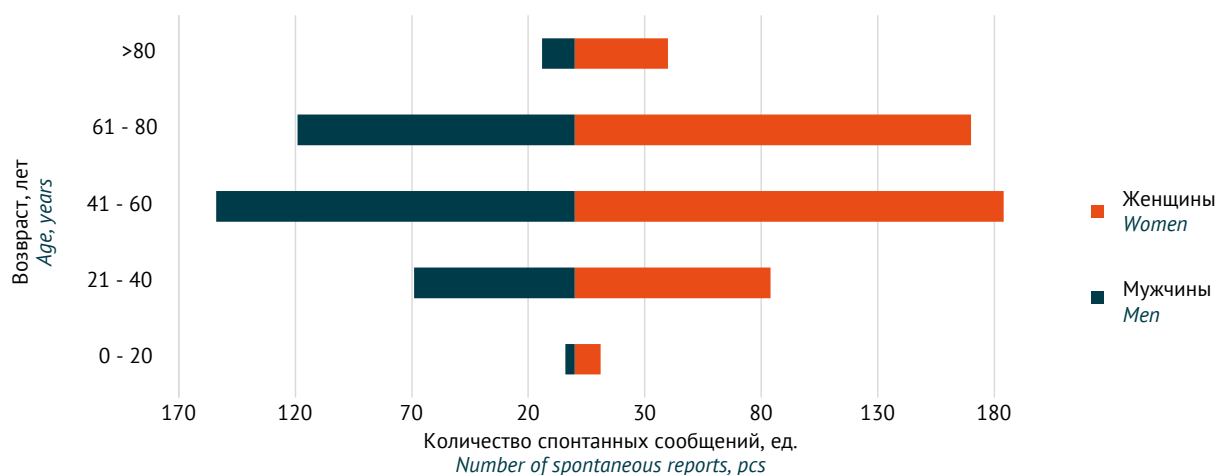


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Демографическая характеристика пациентов ($n=873$), у которых возникли нежелательные реакции при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 (по данным национальной российской базы фармаконадзора)

Fig. 2. Demographic characteristics of patients ($n=873$) who experienced adverse drug reactions when using medicinal products for COVID-19 (according to the Russian national pharmacovigilance database)

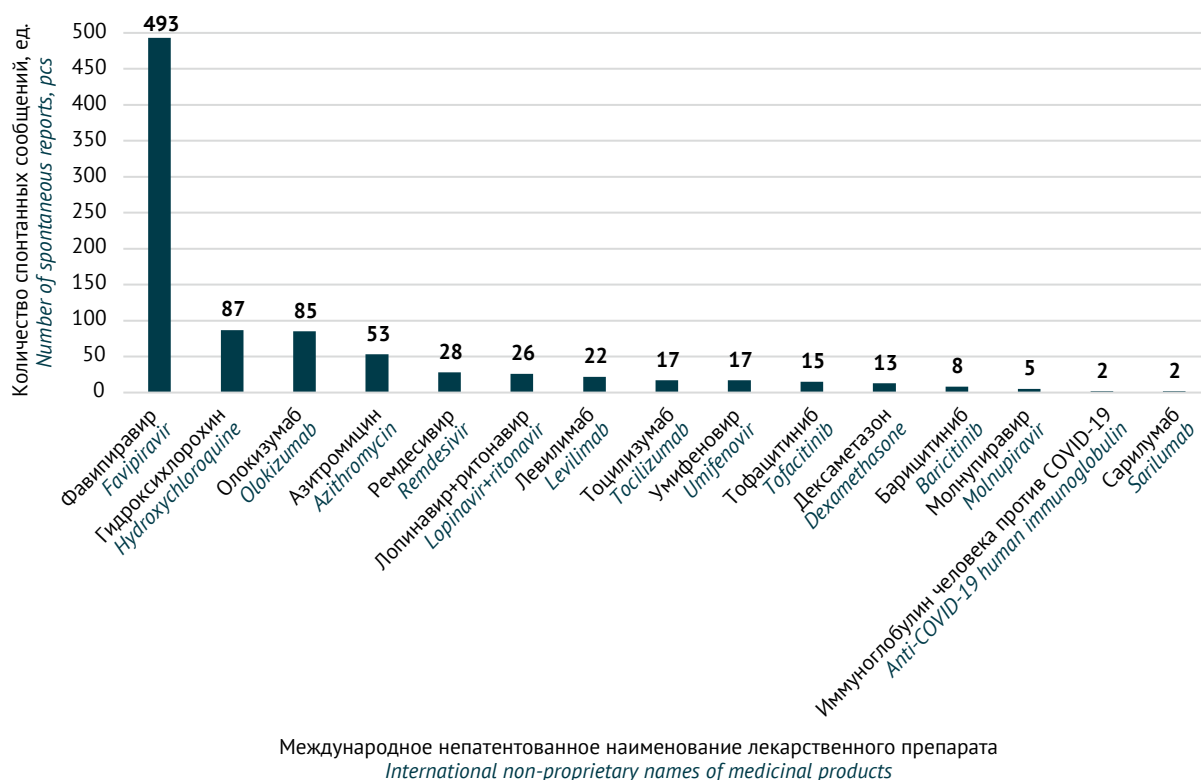


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19, поступивших в национальную российскую базу фармаконадзора ($n=873$), по назначенному препарату

Fig. 3. Distribution of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by prescribed medicinal product

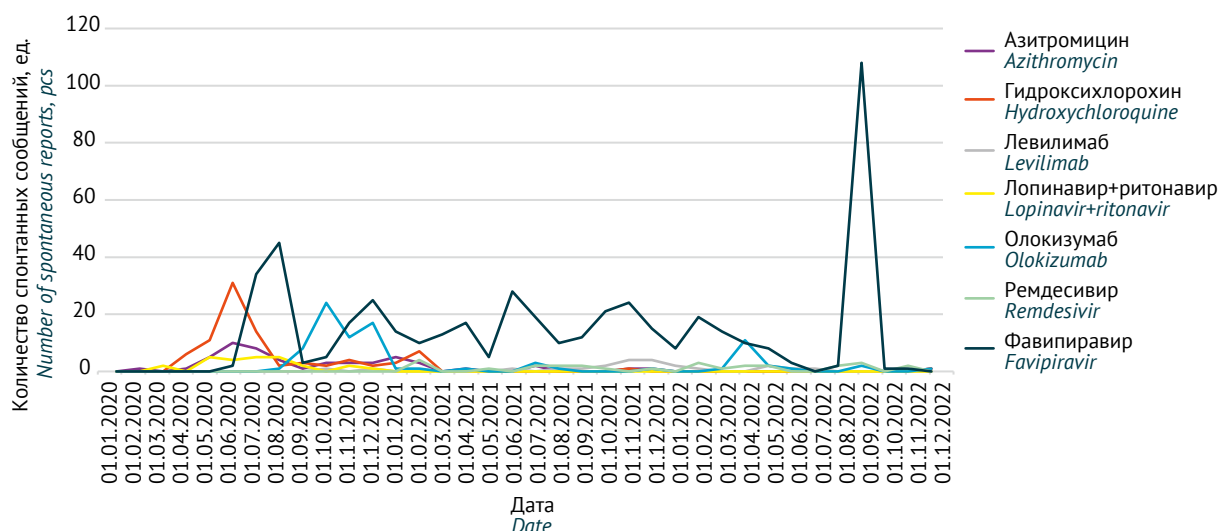


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 4. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 ($n=873$) по дате регистрации в национальной российской базе фармаконадзора

Fig. 4. Distribution of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by report registration date

обращение препарата¹² и высокие показатели его потребления. Так, только за 2021 г. количество средних поддерживающих суточных доз (defined daily dose, DDD) фавипиравира составило 46 417 274,87, что в 30 раз выше потребления ремдесивира и в 6 раз выше потребления гидроксихлорохина [6].

Результаты анализа распределения наиболее часто встречавшихся клинических проявлений НР в соответствии с системно-органным классом по классификации MedDRA представлены на рисунке 5.

Наиболее частыми клиническими проявлениями НР являлись влияние на лабораторные и инструментальные показатели (273 случая, 17% от общего числа выявленных НР), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (203 случая, 12%) и желудочно-кишечного тракта (191 случай, 12%).

Структура описанных СС по исходам представлена на рисунке 6. Указания на исход НР представлены в 798 СС (91% случаев). В большинстве СС были зарегистрированы такие исходы, как выздоровление без последствий (341 случай, 39%) и улучшение состояния – (279 случаев,

32%). Реже сообщалось о летальном исходе (125 случаев, 14%) и отсутствии изменений состояния пациента (53 случая, 6%).

Критериям СННР косвенно соответствовали 507 (31%) реакций из выявленных 1636, среди которых преобладали: дыхательная недостаточность – 33 (2%) случаев, крапивница – 24 (1%), легочная эмболия – 13 (0,8%), аллергический отек – 12 (0,7%). СННР, завершившиеся летальным исходом, были ассоциированы со следующими событиями: дыхательная недостаточность 30 (1,8%) случаев, легочная эмболия – 13 (0,8%), использование продукта по неутвержденным показаниям – 14 (0,8%), острый респираторный дистресс-синдром – 20 (1,2%), сепсис – 5 (0,3%), септический шок – 12 (0,7%), синдром полиорганной недостаточности – 15 (0,9%).

Результаты анализа источников информации о НР, возникающих при применении ЛС для лечения COVID-19, показали, что за весь анализируемый период времени наиболее часто СС поступали от медицинских работников – 342 (39%) случаев (рис. 7). Только в 2021 г. лидерами по количеству СС были держатели регистрационных удостоверений.

¹² Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» (ред. от 30.12.2022).

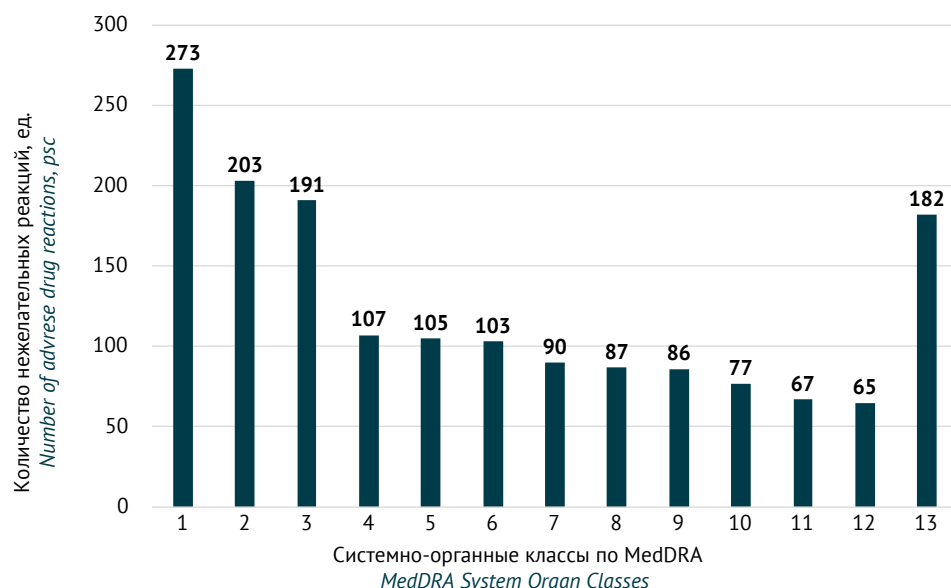


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 5. Распределение нежелательных реакций ($n=1636$) при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 по основным системно-органным классам медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs, MedDRA) по данным национальной российской базы фармаконадзора: 1 — влияние на лабораторные и инструментальные показатели; 2 — нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей; 3 — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; 4 — нарушения со стороны крови и лимфатической системы; 5 — общие нарушения и реакции в месте введения; 6 — иммунные нарушения; 7 — нарушения со стороны дыхательной системы; 8 — нарушения со стороны сосудов; 9 — нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; 10 — инфекционные и паразитарные заболевания; 11 — нарушения со стороны сердца; 12 — нарушения со стороны нервной системы; 13 — другое

Fig. 5. Distribution of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 ($n=1,636$) by Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) System Organ Class (according to the Russian national pharmacovigilance database): 1, investigations; 2, hepatobiliary disorders; 3, gastrointestinal disorders; 4, blood and lymphatic system disorders; 5, general disorders and administration site conditions; 6, immune system disorders; 7, respiratory, thoracic, and mediastinal disorders; 8, vascular disorders; 9, skin and subcutaneous tissue disorders; 10, infections and infestations; 11, cardiac disorders; 12, nervous system disorders; 13, other

Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом среди пациентов с COVID-19 представлены в таблице 1.

В результате проведенного анализа выделено в совокупности 520 пар «интересуемая НР — подозреваемый ЛП». Критериям статистических сигналов безопасности соответствовали 325 пар «интересуемая НР — подозреваемый ЛП». Из них 202 пары «интересуемая НР — подозреваемый ЛП» оказались новыми (табл. 1, колонка «а»), их сущность и тяжесть не соответствовали информации о НР, содержащейся в ИМП ЛП, зарегистрированного на территории Российской Федерации. С помощью частотного анализа диспропорциональности удалось идентифицировать 23 потенциальных сигнала безопасности для МНН азитромицин, дексаметазон, левелимаб, лопинавир+ритонавир, молнупиравир,

олокизумаб, тофацитиниб, тоцилизумаб, умифеновир, фавипиравир.

Обращает на себя внимание сравнительно высокая частота таких НР, как дыхательная недостаточность ($ROR=11,64$; 95% CI: 5,75–23,56) и острый респираторный дистресс-синдром ($ROR=100,29$; 95% CI: 23,02–436,87), ассоциированные с применением олокизумаба; артериальная гипертензия ($ROR=9,76$; 95% CI: 2,33–41,00), нейтропения ($ROR=5,79$; 95% CI: 1,34–25,02), лейкопения ($ROR=5,79$; 95% CI: 1,34–25,02) и лимфопения ($ROR=12,25$; 95% CI: 1,64–91,71) при приеме фавипиравира (табл. 1). Другие выявленные НР хотя и имели статистически значимый $ROR>1$, но были представлены единичными случаями, что не позволяет сделать однозначные выводы о безопасности ЛП и требует дальнейшего наблюдения.

В то же время при использовании таких количественных показателей необходимо учитывать

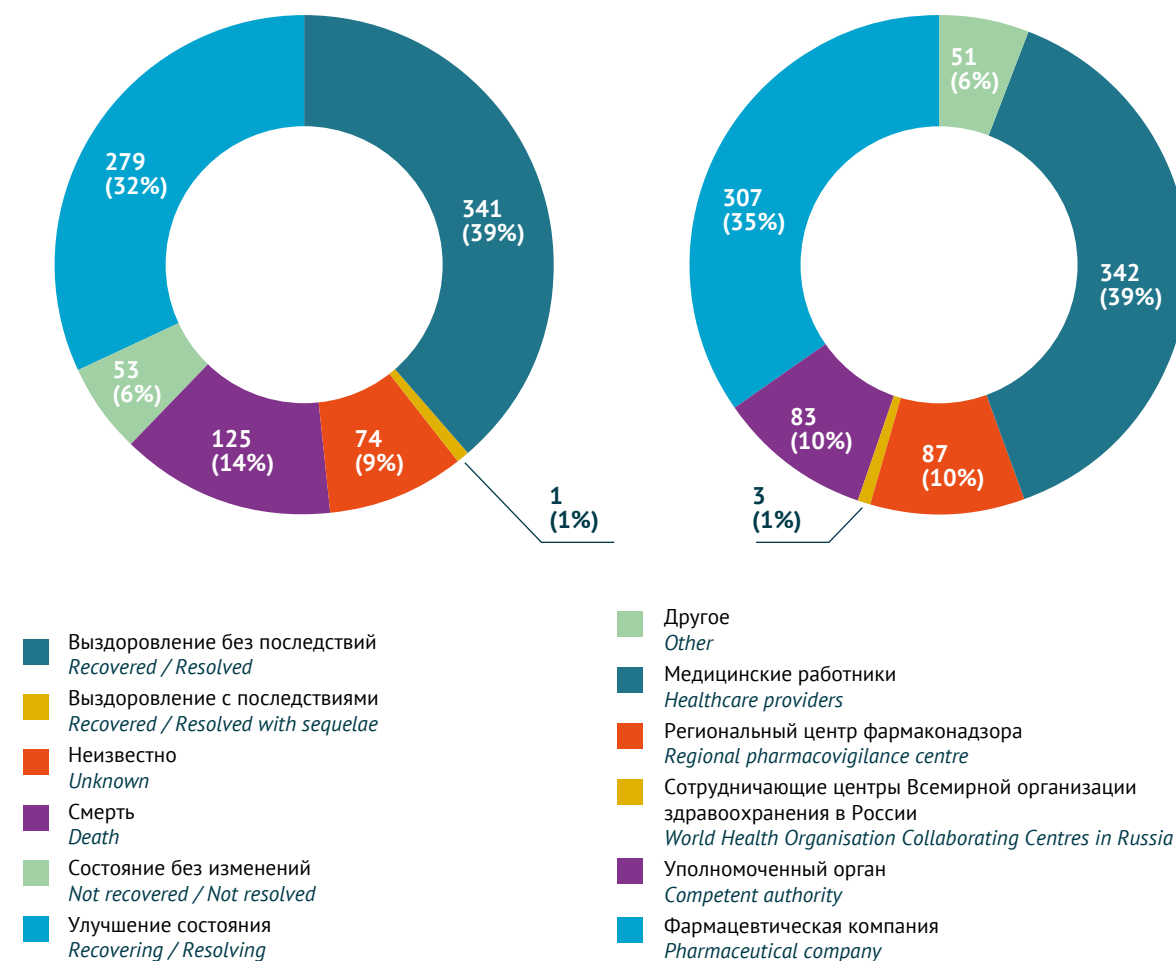


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 6. Структура и количество спонтанных сообщений по исходу нежелательной реакции при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 (по данным национальной российской базы фармаконадзора, $n=873$)

Fig. 6. Structure and number of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by outcome

природу анализируемых данных. СС — это информация, собранная без предварительных гипотез и подходящая для создания гипотез, а не для их проверки. Так как сигнал — это гипотеза, процесс обнаружения сигнала на основе СС — выдвижение гипотезы. Поэтому даже если дальнейшая оценка покажет, что сигнал ложный, это не означает, что его передача была ошибкой [7]. Важно отметить, что сигнал не указывает на прямую причинно-следственную связь между

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 7. Структура и количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения COVID-19 по типам отправителей (по данным национальной российской базы фармаконадзора, $n=873$)

Fig. 7. Structure and number of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for COVID-19 in the Russian national pharmacovigilance database ($n=873$) by reporter type

НР и ЛП, а по сути является лишь гипотезой, которая оправдывает необходимость дальнейшей валидации и оценки этого сигнала (signal assessment)¹³. Регуляторные органы уполномочены провести дополнительное расследование и принять решение о необходимости каких-либо действий, например изменения информации для пациентов, оповещении или предупреждении общественности или изъятия ЛП с фармацевтического рынка [8].

¹³ What is a signal? <https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/>

Таблица 1. Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности количественным методом у пациентов с COVID-19 (на основе анализа данных национальной российской базы фармаконадзора)

Table 1. Results of potential signal detection in COVID-19 patients by the quantitative method (based on the analysis of the Russian pharmacovigilance database)

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата <i>International non-proprietary names of medicinal products</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reactions</i>		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	χ^2	<i>p</i>	ROR	ROR (-)	ROR (+)	PRR	PRR (-)	PRR (+)
Азитромицин <i>Azithromycin</i>	Крапивница <i>Urticaria</i>		9	47	70	1509	15,930	<0,0001	4,13	1,95	8,76	3,77	1,92	7,42
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	Дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure</i>		8	25	16	1586	120,781	<0,0001	31,72	12,44	80,89	21,48	10,81	42,68
Левелимаб <i>Levilimab</i>	Острый респираторный дистресс-синдром <i>Acute respiratory distress syndrome</i>		2	18	32	1583	6,238	0,0130	5,50	1,22	24,69	5,23	1,26	21,66
Лопинавир+ритонавир <i>Lopinavir+ritonavir</i>	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией <i>Off-label use in unapproved indication</i>		2	17	32	1584	6,736	0,0090	5,82	1,29	26,27	5,54	1,33	23,04
Молнупиравир <i>Molnupiravir</i>	Брадикардия <i>Bradycardia</i>		1	11	5	1618	20,983	<0,0001	29,42	3,17	272,88	24,68	3,75	162,34
	Отек легких <i>Pulmonary oedema</i>		1	12	5	1617	19,232	<0,0001	26,95	2,92	248,35	22,63	3,47	147,67
Олокизумаб <i>Olokizumab</i>	Дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure</i>		17	16	134	1468	71,822	<0,0001	11,64	5,75	23,56	10,44	5,39	20,24
	Острый респираторный дистресс-синдром <i>Acute respiratory distress syndrome</i>		18	2	133	1482	157,558	<0,0001	100,29	23,02	436,87	88,45	20,72	377,54
	Синдром полиорганной недостаточности <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>		9	5	142	1479	51,051	<0,0001	18,75	6,20	56,70	17,69	6,01	52,11
	Легочная эмболия <i>Pulmonary embolism</i>		8	5	143	1479	42,765	<0,0001	16,55	5,34	51,25	15,72	5,21	47,46
Тофацитиниб <i>Tofacitinib</i>	Отек легких <i>Pulmonary oedema</i>		11	2	140	1482	88,827	<0,0001	58,22	12,78	265,29	54,05	12,09	241,60
	Легочная эмболия <i>Pulmonary embolism</i>		4	9	34	1588	46,706	<0,0001	20,76	6,09	70,72	18,68	6,02	58,00
	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренным инструкцией <i>Off-label use in unapproved indication</i>		12	7	26	1590	313,376	<0,0001	104,84	38,20	287,69	72,05	30,04	172,81

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата <i>International non-proprietary names of medicinal products</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reactions</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	χ^2	<i>p</i>	ROR	ROR (-)	ROR (+)	PRR	PRR (-)	PRR (+)
Тоцилизумаб <i>Tocilizumab</i>	Дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure</i>	6	27	42	1560	27,473	<0,0001	8,25	3,24	21,05	7,35	3,18	16,96
	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренным инструкцией <i>Off-label use in unapproved indication</i>	4	15	44	1572	22,142	<0,0001	9,53	3,04	29,88	8,82	3,04	25,57
	Синдром полиорганной недостаточности <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>	4	10	44	1577	32,566	<0,0001	14,34	4,33	47,48	13,23	4,30	40,67
	Лекарственное поражение печени <i>Drug-induced liver injury</i>	4	35	26	1570	15,732	<0,0001	6,90	2,29	20,83	6,11	2,32	16,12
Умифеновир <i>Umifenovir</i>	Крапивница <i>Urticaria</i>	3	53	27	1552	3,994	0,0460	3,25	0,96	11,06	3,03	1,00	9,15
	Аллергический ангиоотек <i>Allergic angioedema</i>	3	16	27	1589	20,783	<0,0001	11,03	3,04	40,10	10,03	3,09	32,61
	Нейтропения <i>Neutropenia</i>	18	2	983	632	7,063	0,0080	5,79	1,34	25,02	5,70	1,33	24,48
Фавипиравир <i>Favipiravir</i>	Лейкопения <i>Leucopenia</i>	18	2	983	632	7,063	0,0080	5,79	1,34	25,02	5,70	1,33	24,48
	Лимфопения <i>Lymphopenia</i>	19	1	982	633	9,730	0,0020	12,25	1,64	91,71	12,03	1,61	89,67
	Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	30	2	971	632	14,545	<0,0001	9,76	2,33	41,00	9,50	2,28	39,62

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

Примечание. *a* – число пар «интересуемая нежелательная реакция – подозреваемый лекарственный препарат»; *b* – число пар «другие нежелательные реакции – подозреваемый лекарственный препарат»; *c* – число пар «интересуемая нежелательная реакция – другие лекарственные препараты»; *d* – число пар «другие нежелательные реакции – другие лекарственные препараты»; χ^2 – значение критерия χ^2 Пирсона; *p* – уровень значимости; ROR – коэффициент отношения шансов репортирования (odds ratio of reporting); PRR – коэффициент пропорциональности репортирования (proportionality ratio of reporting); ROR (-) – нижняя граница 95% доверительного интервала (CI); ROR (+) – верхняя граница 95% CI; PRR (-) – нижняя граница 95% CI; PRR (+) – верхняя граница 95% CI.

Note. *a*, number of pairs "adverse drug reaction of interest – suspected medicinal product"; *b*, number of pairs "other adverse drug reactions – suspected medicinal product"; *c*, number of pairs "adverse drug reaction of interest – other medicinal products"; *d*, number of pairs "other adverse drug reactions – other medicinal products"; χ^2 , Pearson's test value; *p*, significance level; ROR, reporting odds ratio; PRR, proportional reporting ratio; ROR (-), lower limit of the 95% confidence interval (CI); ROR (+), upper limit of the 95% CI.

Заключение

Анализ спонтанных сообщений о предполагаемых НР является ценным инструментом для выявления ранее неизвестных рисков безопасности. Использование количественного метода с предварительно установленным порогом для определения комбинаций «интересуемая НР – подозреваемый ЛП» позволяет повысить эффективность процессов обнаружения и определения приоритетности потенциальных сигналов.

Систематизированная и комплексная оценка данных о безопасности ЛП, применяемых при COVID-19, с использованием национальной российской базы фармаконадзора показала, что наибольшее число СС относилось к применению препаратов с МНН фавипиравир, гидроксихлорохин и олокизумаб. Наиболее частым типом НР было влияние на лабораторные и инструментальные данные (16,7%), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (12,4%) и желудочно-кишечные

нарушения (11,6%). Большинство событий (77% случаев) имели благоприятный исход, для 14% пациентов зарегистрированы НР с летальным исходом.

С помощью частотного анализа диспропорциональности со стратификацией по показанию COVID-19 удалось идентифицировать 23 потенциальных сигнала безопасности для МНН азитромицин, дексаметазон, левилимаб, лопинавир+ритонавир, молнупиравир, олокизумаб, тофацитиниб, тоцилизумаб, умифеновир, фавипиравир. Новые сигналы требуют дополнительного изучения описательной части карт-извещений о НР с целью оценки причинно-следственной связи, валидации, приоритизации и клинического осмысления. Отсутствие выявленных сигналов безопасности для МНН гидроксихлорохин, ремдесивир, барицитиниб, сарилумаб и препарата иммуноглобулин человека против COVID-19 не исключает наличия новых взаимосвязей, обнаружение которых частотным методом невозможно в связи с малым числом выявленных случаев развития НР.

Литература / References

1. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–19. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
2. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem JE. Uses of pharmacovigilance databases: an overview. *Therapies*. 2020;75(6):591–8. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.022>
3. Акимкин ВГ, Тутельян АВ, Шулакова НИ, Воронин ЕМ. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):133–8. Akimkin VG, Tutelyan AV, Shulakova NI, Voronin EM. COVID-19 pandemic: a new round of antibiotic resistance. *Infectious Diseases*. 2021;19(3):133–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-3-133-138>
4. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(4):315–21. <https://doi.org/10.1007/s002280050466>
5. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–6. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
6. Мишинова СА, Сыраева ГИ, Колбин АС, Полушин ЮС, Вербицкая ЕВ. Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1):26–33. Mishinova SA, Syraeva GI, Kolbin AS, Polushin YuS, Verbitskaya EV. Report of the Russian database on adverse drug reactions for COVID-19-related drugs with a focus on favipiravir. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmac.2023.1.26-33>
7. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(6):427–36. <https://doi.org/10.1002/pds.1742>
8. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. II: Uses. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(1):7–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03357.x>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.А. Мишинова — концепция исследования, написание текста рукописи; А.С. Колбин — концепция исследования, редактирование текста рукописи; Ю.С. Полушин — анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; Е.В. Вербицкая — статистический анализ данных.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные спонтанных сообщений, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sofya A. Mishinova* conceptualised the study and drafted the manuscript. *Alexey S. Kolbin* conceptualised the study and edited the manuscript. *Yury S. Polushin* analysed literature data and edited the manuscript. *Elena V. Verbitskaya* conducted statistical data analysis.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мишинова Софья Андреевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>
milkkasha@mail.ru

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin1971@gmail.com

Полушин Юрий Сергеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>
polushin1@gmail.com

Вербицкая Елена Владимировна, канд. биол. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>
elena.verbitskaya@gmail.com

Поступила 13.06.2023

После доработки 07.11.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Online First 31.01.2024

Sofya A. Mishinova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>
milkkasha@mail.ru

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin1971@gmail.com

Yury S. Polushin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>
polushin1@gmail.com

Elena V. Verbitskaya, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>
elena.verbitskaya@gmail.com

Received 13 June 2023

Revised 7 November 2023

Accepted 17 November 2023

Online first 31 January 2024

УДК 615.065:616.379-008.64:615.371:578.834.1

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-372>

Клинический случай | Case report



Случай сахарного диабета после вакцинации против COVID-19 у пациента с нарушениями углеводного обмена

И.В. Майбородин[✉], В.И. Майбородина, М.Г. Клиникова, Е.Л. Лушникова

Институт молекулярной патологии и патоморфологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, 630117, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Майбородин Игорь Валентинович imai@mail.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом (СД), уже описаны в медицинской литературе. В то же время данных о гликемическом статусе пациентов с СД после вакцинации против COVID-19 и при заражении SARS-CoV-2 недостаточно для оценки важности происходящих в организме изменений.

ЦЕЛЬ. На примере клинического случая показать необходимость контроля гликемии при заболевании COVID-19, а также после вакцинации против этой инфекции у пациентов с СД и нарушениями углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ медицинской документации пациента 58 лет с впервые выявленным СД, находившегося на стационарном и амбулаторном лечении после вакцинации против COVID-19 и перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в период с февраля по ноябрь 2021 г. В 2014 г. у пациента были диагностированы нарушения углеводного обмена с гипергликемией натощак до 9 ммоль/л, которые были скорректированы диетическими ограничениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После вакцинации в феврале 2021 г. первым компонентом препарата Гам-КОВИД-Вак от инфекции, вызываемой COVID-19, у пациента появились сильная жажда с соответственной полиурией и артериальная гипертензия, концентрация глюкозы в крови составляла 25 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 10,7%. Содержание собственного инсулина в крови было 28,4 мкЕд/мл натощак, кальция — 2,45 ммоль/л, 25-гидроксивитамина D — 21 нг/мл. С диагнозом «Впервые выявленный СД 2 типа» пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение многофункционального госпиталя и выписан через 14 сут после проведенного лечения и стабилизации состояния. После вакцинации вторым компонентом вакцины уровень гликемии не изменился. В ноябре 2021 г. диагностировано заболевание, вызванное SARS-CoV-2. Несмотря на исчезновение всех симптомов в течение 3 сут, вирус персистировал в крови в течение 12 сут без клинических проявлений заболевания, что подтверждено неоднократным тестированием методом полимеразной цепной реакции. Зарегистрирована умеренная гипергликемия, несмотря на прием противодиабетических препаратов; повышение уровня глюкозы удалось нормализовать без госпитализации.

ВЫВОДЫ. Своевременная вакцинация против COVID-19 у лиц с СД, гипертонической болезнью и избыточным весом способствует легкому течению COVID-19 и позволяет избежать осложнений со стороны легких и других органов. После проведения вакцинации и/или после перенесенного COVID-19 у пациентов с СД или нарушениями углеводного обмена целесообразно в течение некоторого времени контролировать содержание глюкозы в крови для выявления и коррекции возможной гипергликемии.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; вакцинация против COVID-19; сахарный диабет; гипергликемия; клинический случай

© И.В. Майбородин, В.И. Майбородина, М.Г. Клиникова, Е.Л. Лушникова, 2023

Для цитирования: Майбородин И.В., Майбородина В.И., Клиникова М.Г., Лушникова Е.Л. Случай сахарного диабета после вакцинации против COVID-19 у пациента с нарушениями углеводного обмена. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):58–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-372>

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ПФИ ГАН на 2022–2024 гг. «Изучение фундаментальных основ и молекулярно-клеточных механизмов формирования патологических процессов в органах и тканях при социально значимых инфекционно-вирусных и опухолевых заболеваниях» (код темы FGMU-2022-0008, № государственной регистрации 122032200246-0).

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

Diabetes Mellitus after COVID-19 Vaccination in a Patient with Impaired Glucose Metabolism: Case Report

Igor V. Maiborodin[✉], Vitalina I. Maiborodina, Marina G. Klinnikova, Elena L. Lushnikova

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine,
2 Timakov St., Novosibirsk 630117, Russian Federation

✉ Corresponding author: Igor V. Maiborodin imai@mail.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The clinical features of COVID-19 in patients with comorbidities, including diabetes mellitus (DM), have already been discussed in the medical literature. However, the available data on blood glucose levels in patients with DM during SARS-CoV-2 infection and after COVID-19 vaccination are clearly insufficient to estimate the importance of the changes taking place.

AIM. The study aimed to present a case report illustrating that patients with DM or impaired glucose metabolism need glycaemic monitoring during COVID-19 disease and after COVID-19 vaccination.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed the medical records of a 58-year-old male patient newly diagnosed with DM. He received inpatient and outpatient treatment after COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection in February–November 2021. In 2014, the patient was diagnosed with impaired glucose metabolism, including fasting hyperglycaemia (≤ 9 mmol/L), which was corrected by diet.

RESULTS. After vaccination with Gam-COVID-Vac component 1 in February 2021, the patient developed polydipsia, polyuria, and arterial hypertension. His laboratory findings were as follows: blood glucose, 25 mmol/L; glycosylated haemoglobin, 10.7%; fasting insulin, 28.4 μ U/mL; calcium, 2.45 mmol/L; and 25-hydroxyvitamin D, 21 ng/mL. The patient was diagnosed with new-onset type 2 DM, admitted to the endocrinology department of a multidisciplinary hospital, and discharged when his condition stabilised after 14 days of treatment. After vaccination with Gam-COVID-Vac component 2, the patient's glucose levels did not change. In November 2021, the patient was diagnosed with SARS-CoV-2 infection. Even though all symptoms had resolved within 3 days, the virus persisted in the blood for 12 days without clinical manifestations of the disease. This was confirmed by repeated polymerase chain reaction testing. The patient had moderate hyperglycaemia despite antidiabetic treatment; his glucose levels were restored to normal without hospitalisation.

CONCLUSIONS. Timely vaccination against COVID-19 in patients with DM, hypertension, and obesity contributes to a mild course of COVID-19 and helps avoid complications in the lungs and other organs. For patients with DM or glucose metabolism disorders, blood glucose monitoring is advisable for detecting and correcting possible hyperglycaemia after vaccination and/or recovery from COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; new coronavirus infection; vaccination against COVID-19; diabetes mellitus; hyperglycaemia; case report

For citation: Maiborodin I.V., Maiborodina V.I., Klinnikova M.G., Lushnikova E.L. Diabetes mellitus after COVID-19 vaccination in a patient with impaired glucose metabolism: case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):58–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-372>

Funding. The study reported in this publication was funded as part of the Programme for Fundamental Research of National Academies of Sciences for 2022–2024 on topic No. FGMU-2022-0008 “Research on fundamental principles and molecular and cellular mechanisms for the development of pathological processes in organs and tissues in socially significant and neoplastic diseases” (R&D reporting No. 122032200246-0).

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

Введение

COVID-19 — инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. При этом заболевании нарушается функционирование не только органов дыхания, но и других органов и систем, в том числе меняется углеводный обмен. Это может быть связано как с цитокиновым штормом с массивным и длительным выбросом глюкокортикоидов и адреналина [1], так и с поражением надпочечников при коронавирусной инфекции [2, 3].

Многие исследователи сообщают об особенностях течения коронарусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом (СД) обоих типов [4]. Имеются данные, что такие пациенты переносят COVID-19 значительно тяжелее, у них выше летальность, связанная с поражением легких и сопутствующей патологией, вызванной основным заболеванием и действием SARS-CoV-2 [5–7]. Тем не менее высокий уровень глюкозы натощак в плазме крови и наличие СД являются независимыми предикторами смертности и заболеваемости у пациентов с COVID-19 [8]. Кроме того, при СД задерживается элиминация SARS-CoV-2 [9].

Механизмы, которые, вероятно, увеличивают уязвимость к COVID-19 у пациентов с СД, включают повышенную аффинность связывания и эффективное проникновение вируса, снижение вирусного клиренса, ослабление роли Т-клеток, повышенную восприимчивость к цитокиновому шторму и наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Клетки легких, включая пневмоциты, являющиеся основными воротами для проникновения коронавируса в организм, экспрессируют ключевые белки, которые обеспечивают внедрение коронавируса [10–12]:

- ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE-2);
- мембрано-связанная сериновая протеаза 2 (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2; служит для прайминга белка-шипа; уровни циркулирующих сериновых протеаз, подобных TMPRSS2, повышены у пациентов с СД);
- фурин (протеаза, которая атакует белки клеточной поверхности). В случае COVID-19 фурин расщепляет белок-шип на участке S1/S2, что приводит к слиянию вируса с мембранами клетки-хозяина и таким образом увеличивает способность вируса проникать в нее

[10–12]. Кроме того, фурин контролирует рост β -клеток поджелудочной железы [13];

- дипептидилпептидаза-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4).

ACE-2 и DPP-4 также обладают множественной метаболической активностью, связанной с фармакологическим и физиологическим контролем сердечно-сосудистой системы и содержания глюкозы, а ингибиторы DPP-4 широко используются в терапии СД [5].

Повышенная экспрессия ACE-2 в клетках легких, почек, миокарда и поджелудочной железы при СД (что подтверждено в экспериментах на животных с моделированием СД [14]) может опосредовать увеличенное связывание SARS-CoV-2 с клетками этих органов [11]. Хотя введение инсулина подавляет экспрессию ACE-2 [15], другие гипогликемические средства (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионовые препараты (пиоглитазон)), антигипертензивные препараты (такие как статины и ингибиторы ACE) усиливают экспрессию ACE-2 [16, 17]. S. Rao и соавт. [18] исследовали заболевания или признаки, которые могут быть связаны с повышенной экспрессией ACE-2 в легких. Используя менделевскую рандомизацию по всему феномену, они выявили связь между СД и более высокой экспрессией ACE-2 в легких. Более того, было обнаружено, что уровни циркулирующего фурина выше у пациентов с СД 2 типа [19].

Интерферон-индуцированные трансмембранные протеины (interferon-induced transmembrane protein, IFITM), одним из которых является IFITM3, защищают хозяина от вирусной инфекции, в том числе частично ограничивают инфицирование клеток SARS-CoV-2, подвергая вирусные частицы воздействию лизосом [20]. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) подавляют эндогенные IFITM3 через лизосомальную деградацию в гемопоэтических и негемопоэтических клетках [21]. При СД у пациента присутствует комплекс метаболических и иммунных нарушений. Компонент пути PI3K/Akt и других клеточных сигналов mTOR является ключевым регулятором метаболизма и функции как β -клеток островков поджелудочной железы, так и иммунных клеток. Не исключено, что mTOR обладает как анти-, так

и продиабетическим действием. С одной стороны, активация mTOR в β -клетках может усиливать их рост и пролиферацию, противодействуя нарушению секреции инсулина при СД. С другой стороны, активация передачи сигналов mTOR в специфических иммунных клетках может усиливать их вклад в дисфункцию β -клеток, способствуя развитию СД [22]. Мутация гена *IFITM3* может даже усиливать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Возможно, что короткий С-концевой хвост трансформированного мембранного белка IFITM3, который экспрессируется на поверхности клетки, напрямую взаимодействует со специфическими поверхностными гликопротеинами коронавируса или с факторами их проникновения. Также интересно отметить, что IFITM3 мыши имеет удлиненное С-окончание по сравнению с IFITM3 человека, что проявляется отсутствием усиления инфекции таким IFITM3 [20].

Следует отметить, что некоторые ученые высказывают обоснованные сомнения о влиянии СД на смертность при COVID-19, аргументируя это отсутствием исследований, демонстрирующих независимое прогностическое значение СД в отношении летальности среди этих пациентов [23]. Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных особенностям течения COVID-19 у пациентов с СД, явно недостаточно исследований об изменениях течения самого СД при заражении SARS-CoV-2. Однако еще в 2010 г. Y.K. Yang и соавт. [24] обнаружили связывание коронавируса с соответствующими рецепторами в поджелудочной железе, что повреждает клетки островков Лангерганса и приводит к острому СД. Клинические данные, полученные при обследовании пациентов с COVID-19

легкой и тяжелой степени, подтвердили наличие легкого панкреатита [25]. Необходимо особо отметить появление сообщений о возможности развития аутоиммунных процессов, вызванных COVID-19, в том числе и клинического аутоиммунного СД [26, 27].

Цель работы – на примере клинического случая показать необходимость контроля гликемии при заболевании COVID-19, а также после вакцинации против этой инфекции у пациентов с СД и нарушениями углеводного обмена.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации пациента с впервые выявленным СД, находившегося на стационарном и амбулаторном медицинском лечении после вакцинации против COVID-19 и перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в период с февраля по ноябрь 2021 г.

Клинический случай

Пациент М., мужского пола, возраст 58 лет на момент вакцинации от SARS-CoV-2, масса тела 109 кг, рост 190 см, артериальное давление 140/90 мм рт. ст., антигипертензивной терапии не получал.

В 2014 г. диагностированы нарушения углеводного обмена с гипергликемией натощак до 9 ммоль/л. Вследствие строгой диеты уровень глюкозы в крови нормализовался, лекарственная коррекция не проводилась. Пациент придерживался диетических ограничений, и периодические измерения глюкозы крови не выявили значительных отклонений от возрастной нормы (табл. 1).

08.02.2021 пациент вакцинирован 1-м компонентом препарата от инфекции, вызываемой

Таблица 1. Концентрация глюкозы в крови пациента М. через 3 недели и 2,5 месяца после выявления нарушений углеводного обмена при соблюдении диеты без медикаментозной коррекции

Table 1. Blood glucose levels of patient M. 3 weeks and 2.5 months after diagnosis of carbohydrate metabolism disorder managed by dieting without medication

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	
	05.12.2014	23.03.2014
6.00 натощак	4,6	5,3
9.00 через 1 час после завтрака	7,1	4,4
13.00 до еды	4,0	4,3
14.00 через 1 час после обеда	5,3	5,4
19.00 до еды	4,2	4,2
20.00 через 1 час после ужина	6,1	4,8

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

COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики корона-вирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 («Спутник V»). Серия: ZA00121. Изготовитель: ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

В связи с появлением сильной жажды (выпивал более 5 л жидкости в сутки) и соответственной полиурии, а также артериальной гипертензией 220/140 мм рт. ст. был проведен анализ уровня глюкозы крови: концентрация глюкозы в крови 25 ммоль/л, гликированный гемоглобин составлял 10,7%. Содержание собственного инсулина в крови было 28,4 мкЕд/мл (норма 2,7–10,4 мкЕд/мл) натощак; кальция – 2,45 ммоль/л (норма 2,10–2,55 ммоль/л); 25-гидроксивитамина Д (25(OH)D) – 21 нг/мл (норма 30–60 нг/мл).

Пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение многофункционального госпиталя 16.02.2021 с диагнозом: впервые выявленный СД 2 типа. Сопутствующие диагнозы:

метаболическая подагра 2 степени, болезнь Жильбера (генетически подтвержденная), гипертоническая болезнь 2А стадии, избыточный вес (индекс массы тела 30,2 кг/м²). Проведено лечение: инсулин гларгин 20 ед. с постепенным снижением и отменой; инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] 6 ед. с последующей отменой; вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут; метформин XR 2000 мг на ночь, глимеипирид 6 мг утром с постепенным снижением дозы до 4 мг. Состояние пациента стабилизировалось (табл. 2), 02.03.2021 выписан из госпиталя.

Вне госпиталя в связи с постепенным снижением уровня глюкозы крови были отменены вилдаглиптин, метформин XR, глимеипирид и назначен метформин лонг 1500 мг на ночь.

22.03.2021 проведена вакцинация 2-м компонентом Гам-КОВИД-Вак (серия: II-030121). Уровень гликемии после вакцинации не изменился. В таблице 3 показаны результаты измерения гликемии у пациента через 6 мес. после выписки из госпиталя.

Таблица 2. Концентрация глюкозы в крови пациента М. при выписке из госпиталя

Table 2. Blood glucose levels of patient M. at discharge from the hospital

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)
01.03.2021	
15.00	8,2
21.00	5,2
23.00	7,0
7.00	7,1

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

Таблица 3. Концентрация глюкозы в крови пациента М. через 6 мес. после диагностирования впервые выявленного сахарного диабета и выписки из госпиталя

Table 3. Blood glucose levels of patient M. 6 months after diagnosis with new-onset diabetes mellitus and discharge from the hospital

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	
	06.10.2021	26.10.2021
6.00 натощак	6,7	7,6
8.00 до еды	7,9	7,2
10.00 через 2 часа после завтрака	8,6	5,9
13.00 до еды	5,6	6,2
15.00 через 2 часа после обеда	5,3	5,8
19.00 до еды	5,1	4,9
21.00 через 2 часа после ужина	6,3	6,2

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

13.11.2021 у пациента появились сильный насморк, сухой кашель и многократное чихание. 14.11.2021 зарегистрирована гипертермия до 38,9 °С (температура нормализована 2 приемами по 1,0 г метамизола натрия). К вечеру 15.11.2021 все указанные симптомы исчезли.

Несмотря на выздоровление, 18.11.2021 пациент сдал материал из зева и носа для тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие SARS-CoV-2, результат исследования показал положительную реакцию на COVID-19 инфекцию. В связи с отсутствием симптоматики и легким течением болезни пациенту проведено лечение только апиксабаном 2,5 мг 2 раза/сут и колекальциферолом 500 ед./сут, от других лекарственных препаратов пациент отказался. 24.11.2021 результат тестирования методом ПЦР

оставался положительным, отрицательный результат был получен только 30.11.2021.

В связи с перенесенным заболеванием COVID-19 проведены контрольные измерения уровня глюкозы в крови. Зарегистрирована умеренная гипергликемия (табл. 4), несмотря на продолжающееся применение метформина лонг в дозе 1500 мг однократно на ночь. Активность трансаминаз крови находилась в пределах нормальных значений. Повышение уровня глюкозы удалось нормализовать ужесточением диеты и дополнительным назначением вилдаглиптина 50 мг 2 раза/сут начиная с 27.11.2021 (табл. 5).

Обсуждение

Значительный подъем концентрации глюкозы в крови (до 25 ммоль/л) у пациента после

Таблица 4. Концентрация глюкозы в крови пациента М. сразу после выздоровления от COVID-19

Table 4. Blood glucose levels of patient M. immediately after recovery from COVID-19

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)					
	24.11.2021	25.11.2021	26.11.2021	27.11.2021	28.11.2021	06.11.2021
6.00 натощак	7,1	7,4	8,1	6,8	6,7	6,4
8.00 до еды	–	6,8	8,4	–	–	–
10.00 через 2 часа после завтрака	–	–	7,4	–	–	–
13.00 до еды	–	–	5,5	–	–	–
15.00 через 2 часа после обеда	–	–	5,3	–	–	–
19.00 до еды	–	–	6,1	–	–	–
21.00 через 2 часа после ужина	–	–	7,7	–	–	–

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

Примечание. «–» – нет данных.

Note. –, no data.

Таблица 5. Концентрация глюкозы в крови пациента М. через 1 неделю после получения отрицательного теста на наличие SARS-CoV-2

Table 5. Blood glucose levels of patient M. 1 week after testing negative for SARS-CoV-2

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	
	08.12.2021	09.12.2021
6.00 натощак	6,2	6,8
8.00 до еды	6,4	7,1
10.00 через 2 часа после завтрака	6,4	7,4
13.00 до еды	5,9	5,6
15.00 через 2 часа после обеда	5,6	6,3
19.00 до еды	5,2	5,0
21.00 через 2 часа после ужина	7,9	6,2

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

введения 1-го компонента вакцины против COVID-19 и диагностирование впервые выявленного СД могло быть простым совпадением. В пользу такого совпадения свидетельствует отсутствие заметных колебаний содержания глюкозы после применения 2-го компонента вакцины.

Многочисленные данные свидетельствуют о роли СД в неблагоприятных исходах инфекции, вызванной SARS-CoV-2, но доступны только ограниченные исследования результатов вакцинации против COVID-19 у лиц с СД. Остаются нерешенными вопросы относительно молекулярных механизмов, лежащих в основе неблагоприятных исходов у пациентов при СД, о функциональном влиянии вакцинации на лиц с постковидными симптомами при СД и стойкость этой симптоматики, а также о том, как СД влияет на долгосрочную эффективность вакцины и на уровни антител, обеспечивающих защиту от неблагоприятных исходов при COVID-19 [28]. Отметим, что доля охвата вакцинацией против новой коронавирусной инфекции в Китайской Народной Республике выше среди пациентов с СД относительно остального населения. Вакцина против COVID-19 была относительно безопасной для данной категории больных, поскольку все побочные проявления после иммунизации проходили самостоятельно [29]. В связи с теоретической возможностью развития СД 1 типа, особенно фульминантного СД в результате вакцинации против COVID-19, была изучена заболеваемость СД среди населения Китая [30], где >90% жителей в 2021 г. получили трехкратную иммунизацию против SARS-CoV-2 инактивированной вакциной. В исследование было включено 14,14 млн зарегистрированных жителей. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинация против COVID-19 не увеличивала частоту возникновения СД 1 типа и не оказала существенного влияния на патогенез СД [30].

Вместе с этим в литературе есть сообщения о развитии СД после вакцинации против коронавирусной инфекции у лиц, ранее не отмечавших нарушения углеводного обмена [31, 32].

С учетом того, что депонирование глюкозы в виде гликогена происходит в печени, которая, кроме всего прочего, является органом иммунной системы, можно предположить изменение гликогенообразующей функции печени в результате иммунизации против SARS-CoV-2, особенно на фоне генетически подтвержденной болезни Жильбера у пациента М. Это подтверждается почти 3-кратным превышением уровня

собственного инсулина в крови (28,4 мкЕд/мл при норме 2,7–10,4 мкЕд/мл).

СД 2 типа в своей патогенетической основе имеет относительную инсулиновую недостаточность. Для преодоления инсулинорезистентности пациенту необходим уровень инсулина, который значительно выше нормального. Поэтому высокая гликемия в сочетании с высоким уровнем инсулина вполне могла быть у данного пациента и до вакцинации (глюкоза крови натощак до 9 ммоль/л еще в 2014 г. указывают на то, что СД 2 типа у этого пациента, скорее всего, имеет длительный анамнез). По-видимому, ранее СД протекал бессимптомно, а введение первого компонента вакцины вызвало его декомпенсацию с манифестацией всех характерных клинических и лабораторных нарушений.

Снижение функции печени на фоне вакцинации возможно является дополнительным фактором, ухудшившим и без того нарушенный углеводный обмен. То есть поджелудочная железа реагирует на гипергликемию секрецией инсулина, но, вследствие изменений печеночных функций, даже при таком высоком уровне инсулина не происходит поступления глюкозы в печень и/или накопления гликогена в гепатоцитах. Это не является кратковременным изменением состояния печени, высокая концентрация гликированного гемоглобина (10,7%) свидетельствует о продолжительности выявленной гипергликемии, а недостаточный уровень витамина 25(OH)D (21 нг/мл при норме 30–60 нг/мл) указывает на возможное поражение печени. Такая вероятность подтверждается данными литературы [33–35]. Не исключено, что исходно измененное состояние печени при болезни Жильбера послужило основной причиной такой выраженной реакции на 1-й компонент вакцины.

Так как пациент М. был полностью вакцинирован, инфицирование SARS-CoV-2, произошедшее через 6 мес. после иммунизации, привело к легкому, abortивному течению болезни, в то время как по данным литературы у пациентов с СД, лишним весом и артериальной гипертензией COVID-19 может иметь тяжелое течение [5–9, 15, 23]. То есть вакцинация у данного больного была оправданной, вакцинопрофилактика против COVID-19 должна быть приоритетной для лиц с СД [7].

Но, несмотря на быстрый регресс симптомов заболевания и легкое течение, результаты тестирования методом ПЦР на наличие SARS-CoV-2 оставались положительными достаточно

долго — не менее 2 недель. Возможно, что изменения системы иммунитета при СД и сопутствующих заболеваниях оказались причиной замедленной элиминации SARS-CoV-2 из организма пациента. Это совпадает с данными X. Chen и соавт. [9], которые отметили задержку клиренса SARS-CoV-2 при СД.

Обнаруженная после COVID-19 умеренная гипергликемия могла быть обусловлена как иммунными реакциями печени (а не повреждением гепатоцитов, так как уровень трансаминаз крови не был повышен) на агрессивный инфекционный агент, так и первичным поражением поджелудочной железы. Следует учитывать данные о возможности развития панкреатита при инфекции, вызванной COVID-19 [25], и результаты исследований, демонстрирующие связывание коронавируса с соответствующими рецепторами в поджелудочной железе, что повреждает островки и даже может явиться причиной острого СД [24]. Вероятнее всего, в описываемом случае у пациента М. имело место сочетание обеих указанных причин: изменений функций печени с поражением панкреатического островкового аппарата.

Кроме всего прочего, у пациента М. также нельзя исключить аутоиммунное поражение

поджелудочной железы [26, 27], провоцирующим или триггерным фактором которого явилась вакцинация против COVID-19, но это предположение маловероятно, так как аутоиммунный панкреатит характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина и развитием СД 1 типа.

Заключение

Вакцинация против COVID-19, безусловно, необходима, особенно у лиц с СД, гипертонической болезнью и избыточным весом. Своевременная вакцинация у пациента М. способствовала легкому течению COVID-19 и позволила избежать осложнений со стороны легких и других органов. При проведении вакцинации у пациентов с СД или нарушениями углеводного обмена целесообразно некоторое время контролировать гликемию, такой же контроль должен осуществляться даже при легком течении COVID-19. Длительность периода контроля целесообразно уточнить при дальнейшем изучении сходных случаев. Пациенты с COVID-19, протекающей на фоне СД, могут длительное время являться бессимптомными носителями SARS-CoV-2, несмотря на клиническое выздоровление.

Литература / References

- Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Targeted immunosuppression distinguishes COVID-19 from influenza in moderate and severe disease. *medRxiv* [Preprint]. 2020;2020.05.28.20115667. <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20115667>
- Mao Y, Xu B, Guan W, Xu D, Li F, Ren R, et al. The adrenal cortex, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:593179. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.593179>
- Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e237690. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237690>
- Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlasisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: a systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>
- Abu-Farha M, Al-Mulla F, Thanaraj TA, Kavalakatt S, Ali H, Abdul Ghani M, Abubaker J. Impact of diabetes in patients diagnosed with COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:576818. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576818>
- Maddaloni E, D'Onofrio L, Alessandri F, Mignogna C, Leto G, Coraggio L, et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes with and without Covid-19: a case control study (CoViDiab I). *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169:108454. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108454>
- Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: current concepts, uncertainties and challenges. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15:505–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.026>
- Alahmad B, Al-Shammari A.A, Bennakhi A, Al-Mulla F, Ali H. Fasting blood glucose and COVID-19 severity: nonlinearity matters. *Diabetes Care*. 2020;43:3113–6. <https://doi.org/10.2337/dc20-1941>
- Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.03.22.20040774 <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>
- Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology*. 2019;8:e1073. <https://doi.org/10.1002/cti2.1073>
- Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020;39:e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–92.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

13. Kayo T, Sawada Y, Suda M, Konda Y, Izumi T, Tanaka S, et al. Proprotein-processing endoprotease furin controls growth of pancreatic beta-cells. *Diabetes*. 1997;46:1296–304.
<https://doi.org/10.2337/diab.46.8.1296>
14. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression with in different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18:563.
<https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
15. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
16. Zhang W, Xu Y.Z, Liu B, Wu R, Yang YY, Xiao XQ, Zhang X. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:603409.
<https://doi.org/10.1155/2014/603409>
17. Romani-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*. 2015;156:3559–69.
<https://doi.org/10.1210/en.2014-1685>
18. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care*. 2020;43:1416–26.
<https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
19. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. 2018;284:377–87.
<https://doi.org/10.1111/joim.12783>
20. Shi G, Kenney A.D, Kudryashova E, Zani A, Zhang L, Lai KK, et al. Opposing activities of IFITM proteins in SARS-CoV-2 infection. *EMBO J*. 2021;40:e106501.
<https://doi.org/10.15252/embj.2020106501>
21. Shi G, Ozog S, Torbett BE, Compton AA. mTOR inhibitors lower an intrinsic barrier to virus infection mediated by IFITM3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E10069–E10078.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1811892115>
22. Tuo Y, Xiang M. mTOR: A double-edged sword for diabetes. *J Leukoc Biol*. 2019;106:385–95.
<https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0317-095RR>
23. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22:943–48.
<https://doi.org/10.1111/jch.13912>
24. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47, 193–9.
<https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
25. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020.02.28.20029181.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029181>
26. Bleve E, Venditti V, Lenzi A, Morano S, Filardi T. COVID-19 vaccine and autoimmune diabetes in adults: report of two cases. *J Endocrinol Invest*. 2022;45:1269–70.
<https://doi.org/10.1007/s40618-022-01796-5>
27. Yano M, Morioka T, Natsuki Y, Sasaki K, Kakutani Y, Ochi A, et al. New-onset type 1 diabetes after COVID-19 mRNA vaccination. *Intern Med*. 2022;61:1197–200.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9004-21>
28. D'Souza F, Buzzetti R, Pozzilli P. Diabetes, COVID-19, and questions unsolved. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39:e3666.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3666>
29. Li H, Ping F, Li X, Wang Z, Xiao J, Jiang H, et al. COVID-19 vaccine coverage, safety, and perceptions among patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1172089.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1172089>
30. Liu C, Guo MN, Chai Z, Xin Z, Chen G, Zimmet PZ, Yang JK. Association between Covid-19 vaccination and incidence of type 1 diabetes in China: evidence from 14.14 million registered residents between 2007 and 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;201:110723.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110723>
31. Sakurai K, Narita D, Saito N, Ueno T, Sato R, Niitsuma S, Takahashi K, Arihara Z. Type 1 diabetes mellitus following COVID-19 RNA-based vaccine. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1290–2.
<https://doi.org/10.1111/jdi.13781>
32. Huang L, Liang M, He Y. New-onset fulminant type 1 diabetes following SARS-CoV-2 protein subunit vaccine: a case report and literature review. *J Korean Med Sci*. 2023;38:e209.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e209>
33. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2624–8.
<https://doi.org/10.1007/s10620-009-1069-9>
34. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with infections and mortality in patients with cirrhosis. *PLoS One*. 2015;10:e0132119.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132119>
35. Narayanasamy K, Karthick R, Raj AK. High prevalent hypovitaminosis d is associated with dysregulation of calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis in patients with chronic liver diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7:15–20.
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00018>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.В. Майбородин* — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование текста рукописи; *В.И. Майбородина* — сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи; *М.Г. Клиникова* — написание и редактирование текста рукописи; *Е.Л. Лушникова* — участие в разработке концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациента на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Igor V. Maiborodin* conceptualised and designed the study, collected and analysed data, drafted and edited the manuscript. *Vitalina I. Maiborodina* collected and analysed data and edited the manuscript. *Marina G. Klinnikova* drafted and edited the manuscript. *Elena L. Lushnikova* contributed to the study concept and design and edited the manuscript.

Informed consent. The patient gave informed consent for the processing of his protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study involved using the Proteomic Analysis Research Equipment Sharing Centre funded by the Ministry of Science and Higher Education of Russia (Agreement No. 075-15-2021-691). The study received no funding from manufacturers of medical equipment, reagents, or medicinal products.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Майбородин Игорь Валентинович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>
imai@mail.ru

Майбородина Виталина Игоревна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>
mai_@mail.ru

Клиникова Марина Геннадьевна, д-р биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-5027>
margen@ngs.ru

Лушникова Елена Леонидовна, д-р биол. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>
pathol@inbox.ru

Поступила 31.05.2023

После доработки 03.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 08.09.2023

Igor V. Maiborodin, Dr. Sci. (Med.),

Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>
imai@mail.ru

Vitalina I. Maiborodina, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>
mai_@mail.ru

Marina G. Klinnikova, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-5027>
margen@ngs.ru

Elena L. Lushnikova, Dr. Sci. (Biol.),

Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>
pathol@inbox.ru

Received 31 May 2023

Revised 3 August 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 8 September 2023

УДК 615.03:615.34.45.05:615.2/3.099
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-379>



Обзорная статья | Review

Возможности и перспективы доклинической оценки лекарственной безопасности с использованием альтернативных методов: опыт реализации программы «Токсикология в XXI веке» в США

В.Н. Перфилова^{1,2,✉}

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

² Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»,
Площадь Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Перфилова Валентина Николаевна vnperfilova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Консорциумом Тох21 (США) разработана и успешно реализуется «Программа по токсикологии в XXI веке», направленная на переход к новой стратегии, согласно которой изучение токсичности химических веществ на животных будет заменено широким спектром подходов, базирующихся на тестах *in vitro* и вычислительных методах.

ЦЕЛЬ. Обзор информации об альтернативных моделях *in vitro*, разработанных для изучения токсичности химических соединений в рамках программы «Токсикология в XXI веке».

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ информации, представленной Национальной токсикологической программой США (National Toxicology Program), Агентством по охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency), Национальным центром развития трансляционных наук (National Center for Advancing Translational Sciences) и другими участниками консорциума Тох21 на официальных сайтах и в научной литературе, показал, что к настоящему времени разработана технология высокопроизводительного скрининга для тестирования безопасности химических веществ. С использованием этой технологии сформирована библиотека химических соединений Тох21 10К. Находящаяся в ней информация успешно используется для создания моделей, позволяющих прогнозировать токсичность химических веществ до начала доклинических исследований. Предложены новые подходы к изучению безопасности соединений на клеточных линиях человека для замены *in vivo* исследований. Создание моделей с использованием органов-на-чипах, мультиорганов-на-чипах и органоидов позволит преодолеть недостатки и ограничения применения моделей на основе клеточных линий и обеспечить более точное воспроизведение сложных взаимодействий клеток и матрикса, а также органов между собой. Новые технологии транскриптомики (токсикогеномики), разработанные в ходе реализации программы Тох21 для выявления новых биомаркеров и генных сигнатур токсичности химических веществ, могут быть применены для классификации токсикантов в соответствии со степенью риска для здоровья и выявления потенциальных побочных эффектов задолго до того, как будут обнаружены какие-либо патологические изменения в организме. Межведомственный координационный комитет по валидации альтернативных методов (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) проводит техническую оценку альтернативных методов испытаний и способствует их внедрению в регуляторную практику.

ВЫВОДЫ. Разработанные в рамках программы Тох21 новые подходы к изучению токсичности позволяют осуществить переход от тестирования потенциальных лекарственных средств *in vivo* к компьютерным и *in vitro* методам, обеспеченным новыми инструментами и технологиями.

© В.Н. Перфилова, 2023

Ключевые слова: консорциум Tox21; библиотека химических соединений; альтернативные модели; биоинформатика; высокопроизводительный скрининг; *in vitro* токсикология; клеточные культуры; органы-на-чипах; токсикогеномика

Для цитирования: Перфилова В.Н. Возможности и перспективы доклинической оценки лекарственной безопасности с использованием альтернативных методов: опыт реализации программы «Токсикология в XXI веке» в США. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):68–82. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-379>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Opportunities and Prospects for Preclinical Drug Safety Assessment Using Alternative Methods: Experience from the Toxicology in the 21st Century (Tox21) Programme in the USA

Valentina N. Perfilova^{1,2,✉}

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

² Volgograd Medical Scientific Centre,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Valentina N. Perfilova** vnperfilova@mail.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The Tox21 (Toxicology in the 21st Century) programme was developed by the US Tox21 Consortium with the aim to replace animal-based toxicity assessments of chemicals with a wide range of *in vitro* and *in silico* testing approaches and has since been successfully applied in practice.

AIM. The study aimed to review information on alternative *in vitro* models developed as part of the Tox21 programme for testing the toxicity of chemical compounds.

DISCUSSION. According to the information provided by the National Toxicology Program, Environmental Protection Agency, National Center for Advancing Translational Sciences, and other Tox21 Consortium members on their official websites and in the literature, the Tox21 Consortium has developed a quantitative high-throughput screening technology for testing the safety of chemicals and created the Tox21 10K library of chemical compounds using this screening technology. The library has been successfully used to create models that predict the toxicity of chemicals prior to preclinical studies. Researchers have proposed new approaches to studying the safety of chemical compounds in human cell lines to replace *in vivo* studies. Innovative organ-on-chip, multi-organ-on-chip, and organoid models are free from the drawbacks and limitations of cell-line models and offer more accurate representations of complex cell–matrix and organ–organ interactions. Developed under the Tox21 programme to search for new chemical toxicity biomarkers and gene signatures, novel transcriptomics (toxicogenomics) technologies can be used to classify toxicants according to their health risks and to identify potential side effects long before discovering any pathological changes in the body. The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods conducts technical evaluation of alternative testing methods and promotes their implementation into regulatory practice.

CONCLUSIONS. Thus, new tools and technologies provide an opportunity for switching from *in vivo* toxicity testing of candidate medicinal products to *in silico* and *in vitro* methods.

Keywords: Tox21 Consortium; library of chemical compounds; Tox21 10K; alternative models; bioinformatics; high-throughput screening; *in vitro* toxicology; cell cultures; organs-on-chips; toxicogenomics

For citation: Perfilova V.N. Opportunities and prospects for preclinical drug safety assessment using alternative methods: experience from the Toxicology in the 21st Century (Tox21) programme in the USA. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):68–82. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-379>

Funding. The study was performed without external funding.

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

Введение

В традиционных доклинических токсикологических исследованиях в качестве модельных организмов используются животные. Однако после внедрения принципов 3R (Replacement, Reduction, Refinement — замена, сокращение, совершенствование), принятых учеными как моральное обязательство гуманно обращаться с животными, логичным шагом явилась разработка альтернативных моделей *in vitro* для изучения токсичности химических веществ [1, 2]. Необходимость разработки таких моделей обусловлена, кроме того, высокой стоимостью, длительностью и трудоемкостью исследований *in vivo*, а также сложностью экстраполяции данных на человека, связанной с генетической однородностью лабораторных животных (в пределах вида) и гетерогенной популяцией человека [3–5]. Переходу от *in vivo* к *in vitro* и *in silico* исследованиям способствует прогресс, достигнутый токсикологией за последние десятилетия: клонирование генов, экспрессирующих белки для регуляции биотрансформации химических веществ, получение трансгенных и нокаутных животных и изучение с их помощью роли специфических генов в токсических эффектах химических веществ, стремительное развитие геномики, протеомики, метаболомики, интерактомики, эпигенетики, системной, вычислительной и *in vitro* биологии [6, 7].

В 2007 г. Национальный исследовательский совет США (National Research Council, NRC) разработал программу «Токсикология в 21 веке» (Toxicology in the 21st Century)¹, в которой были представлены рекомендации по переходу от традиционных подходов к исследованию токсичности на животных к альтернативным методам, основанным на изучении нарушений молекулярных событий и клеточных путей с использованием *in vitro* анализов биологического (человеческого) материала и новых методов биоинформатики. Программа направлена на разработку инновационных методов испытаний, включающих использование технологий qHTS, биоинформатики, тестов *in vitro*, а также

других новых методологий подхода к оценке безопасности химических веществ для человека и окружающей среды.

Цель работы — обзор информации об альтернативных моделях *in vitro*, разработанных для изучения токсичности химических соединений в рамках программы «Токсикология в 21 веке».

Разработка программы Tox21 и этапы ее реализации

В разработке и поддержке программы «Токсикология в 21 веке» приняли участие Агентство по охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency, EPA), Национальная токсикологическая программа (National Toxicology Program, NTP) со штаб-квартирой в Национальном институте по изучению влияния экологических факторов на здоровье человека (National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS), Национальный центр развития трансляционных наук (National Center for Advancing Translational Sciences, NCATS) и Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) [8, 9]. Этот консорциум, неофициально называемый «Tox21» — «Токсикология в 21 веке», был создан для решения следующих задач:

- 1) приоритизация веществ для дальнейшей углубленной токсикологической оценки;
- 2) определение механизмов действия для дальнейшего изучения (например, путей токсичности, связанных с заболеванием);
- 3) разработка моделей, которые точно прогнозируют влияние веществ на биологические реакции (прогностическая токсикология);
- 4) использование методов тестирования на клетках человека (подходы *in vitro*);
- 5) сокращение времени, усилий и затрат, связанных с тестированием;
- 6) сокращение и замена животных, используемых в тестах на токсичность.

Исследования программы Tox21 были разделены на 3 этапа (табл. 1).

¹ Toxicology in the 21st Century. <https://tox21.gov/>

Таблица 1. Этапы реализации программы «Токсикология в 21 веке» (Tox21)²**Table 1.** Implementation phases of the Toxicology in the 21st Century (Tox21)² programme

Этапы	Продолжительность	Достигнутые результаты
I	2005–2010 гг.	Разработаны методы высокопроизводительного скрининга для тестирования химических веществ. Начало формирования библиотеки Tox21 10K
II	2011–2016 гг.	Создание полного спектра клеточных анализов для дальнейшего определения и характеристики активности, выявленной в первоначальных тестах с использованием технологии высокопроизводительного скрининга (Quantitative high-throughput screening, qHTS). Формирование полной библиотеки химических соединений Tox21 10K
III	2014 г. – настоящее время	Увеличение разнообразия клеточных линий человека для разработки моделей. Внедрение 2D- и 3D-модельных систем, развитие токсикогеномики, скрининг экспрессии генов для получения информации из всего транскриптома. Продолжение исследований по разработке моделей <i>in vitro</i> для изучения токсичности химических веществ

Таблица составлена авторами по данным интернет-источника / The table is prepared by the author using data from the online source

На первом этапе (до 2010 г.) партнеры Tox21 использовали технологию высокопроизводительного скрининга (quantitative high-throughput screening, qHTS) для тестирования около 2800 соединений в более чем 75 анализах, проведенных в Национальном центре химической геномики США (National Chemical Genomics Center, NCGC; ныне часть NCATS). За это время Национальный центр вычислительной токсикологии Агентства по охране окружающей среды с помощью программы ToxCast™ также проверил 309 уникальных соединений в более чем 500 биохимических тестах³. Эти соединения также были протестированы в лаборатории WormTox в NTP. Так началось создание библиотеки химических соединений.

На втором этапе (до 2014 г.) партнерами Tox21 проанализировано 200 баз данных химических веществ и лекарственных препаратов в США и за рубежом, выбраны и протестированы перспективные соединения. В этот период участники Tox21 создали полный спектр клеточных тестов для дальнейшего определения и характеристики активности, выявленной в первоначальных тестах qHTS. Полученные результаты могут быть использованы для оценки неблагоприятного влияния химических веществ на биологические процессы, влекущие за собой нарушения здоровья человека. В 2012 г. участники консорциума заявили о завершении формирования основной части библиотеки Tox21 10K [10], но сбор и публикация данных qHTS продолжались до 2019 г., и библиотека постоянно пополнялась.

С 2014 г. по настоящее время исследования Tox21 находятся на III этапе. Усилия специалистов

программы направлены на разработку тестов *in vitro*, наиболее полно отражающих функционирование здорового организма человека и изменения, возникающие при различных болезнях. Партнеры Tox21 разработали «Федеральную программу США по Tox21: стратегический и оперативный план дальнейшего лидерства» [8]. В этом документе были определены пять ключевых направлений для реализации программы⁴:

1. Разработка альтернативных тест-систем, прогнозирующих токсичность для человека и реакцию на дозу.

2. Устранение основных технических ограничений существующих систем тестирования *in vitro*.

3. Курация (сохранение архивных данных) исследований *in vivo* и их характеристика (изучение вариативности качественных и количественных данных) для оценки возможных отличий от результатов, получаемых в исследованиях *in vitro*.

4. Обеспечение доверия ученых к системам тестирования *in vitro* и интегрированным батареям тестов.

5. Уточнение и внедрение методов *in vitro* для изучения фармакокинетических характеристик.

Одним из конкретных направлений, выделенных NTP на III этапе выполнения Tox21, является увеличение биологического разнообразия клеточных линий человека, используемых в тестировании соединений с помощью qHTS. Кроме того, NTP исследует как монослойные, так и трехмерные (3D) клеточные системы. Эти 3D-модели используются при изучении

² Tox21 Research Phases. <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/tox21/phases>

³ <https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data>

⁴ <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/tox21>

метаболизма и позволяют оценить влияние химических веществ на биологические системы. Еще одной задачей Tox21 на III этапе является скрининг экспрессии генов для получения информации из всего транскриптома (то есть всех экспрессированных молекул РНК в клетке или биологическом образце) о реакции биологических систем на воздействие химических веществ (токсикогеномика). Один из подходов в этом проекте — разработка гибридного метода отбора генов для создания целевого набора генов и его использования в высокопроизводительной транскриптомике [11].

Направления исследований программы Tox21 и полученные результаты

Создание библиотеки соединений Tox21 10K

Традиционные методы изучения токсичности потенциальных лекарственных препаратов, которые используются разработчиками, как правило, оценивают одно химическое соединение в течение месяцев или даже лет. Чтобы ускорить этот процесс, партнеры консорциума Tox21 создали библиотеку соединений, называемую «библиотекой Tox21 10K», которая включает информацию о 10 000 химических веществ, и число их постоянно увеличивается [10]. Каждый из участников программы Tox21 — EPA, NTP и NCATS — привнес отдельные, частично перекрывающиеся библиотеки соединений, что позволило сформировать полную базу данных для скрининга, характеризующуюся широкой разновидностью химических структур, особенностей и свойств веществ, конечных точек для оценки их токсичности. Это самая большая библиотека соединений, когда-либо созданная специально для улучшения понимания химических основ токсичности в научно-исследовательской работе и при создании нормативно-правовой базы, регламентирующей вопросы разработки и применения химических веществ, которые могут иметь потенциальное воздействие на здоровье человека [10].

Отличительной чертой библиотеки Tox21 10K является ее доступность, что позволяет обеспечивать информационную поддержку фундаментальным исследованиям в области медицины. Библиотека представлена на структурно-ориентированной химико-информационной платформе PubChem⁵, это первая крупная

общедоступная финансируемая государством работа по созданию и публикации результатов биоанализа с применением технологий qHTS [10]. Участники консорциума Tox21 и другие разработчики лекарственных препаратов используют библиотеку для быстрого и эффективного исследования потенциальных токсических эффектов химических соединений. Кроме того, библиотека Tox21 10K включает фармацевтическую коллекцию NCATS (данные о группе соединений, составляющей более 90% от всех одобренных FDA препаратов), поэтому исследователи Tox21 могут напрямую тестировать токсические эффекты лекарственных средств, уже выведенных на фармацевтический рынок.

Разработчики Tox21 10K предлагают использовать представленную информацию для создания моделей, позволяющих прогнозировать токсичность химических веществ до того, как будут проведены экспериментальные исследования. Библиотека может обеспечить качественный набор данных для обучения вычислительных моделей в области биоинформатики, компьютерного моделирования и прогнозирования. Участники консорциума Tox21 провели конкурс Tox21 Data Challenge 2014⁶, в рамках которого ученые работали над созданием наиболее точных прогнозистических моделей с использованием Tox21 10K. В нем приняли участие более 100 команд со всего мира, а модели, набравшие наибольшее количество баллов, показали точность 80–90% при прогнозировании токсичности соединений.

На основе данных Tox21 10K сотрудниками исследовательского центра биоинформатики государственного университета Северной Каролины, США (Research Center for Bioinformatics, North Carolina State University, USA), отдела внутренних исследований / отделения биостатистики и вычислительной биологии NIH (Department of Internal Research / Bioinformatics and Computational Biosciences Branch DIR/BCBB) и NIEHS создан веб-сервер Tox21BodyMap⁷, позволяющий пользователю идентифицировать органы-мишени в организме человека, на которые исследуемое вещество с большей вероятностью будет оказывать воздействие. Мишени химических соединений, выявленные с использованием данных о тканеспецифической экспрессии генов и высокопроизводительного скрининга, были нанесены разработчиками на карту органов человека. Пользователи могут

⁵ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁶ <https://tripod.nih.gov/tox21/challenge/>

⁷ <https://sandbox.ntp.niehs.nih.gov/bodymap/>

вести химическое вещество из библиотеки Tox21 и регулировать пределы экспрессии генов, а также пороговые значения полумаксимальной концентрации активности AC_{50} для исследования органной специфичности химического вещества. Потенциальными возможностями использования Tox21BodyMap являются определение приоритетных химических веществ, анализ механизмов действия, выявление пробелов в результатах анализов и разработка дизайна исследований *in vivo*. Однако этот уникальный научный ресурс имеет ряд ограничений, обусловленных, во-первых, неравным количеством проведенных анализов химических веществ, входящих в библиотеку Tox21. Во-вторых, целевое сопоставление результатов тестов проведено только для 33 органов. Важно отметить, что картирование не учитывает характеристики ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion), оно отражает потенциальное влияние химических веществ на определенный путь в конкретном органе, что может быть использовано, например, для разработки новых клеточных моделей, но не показывает распределение химического вещества во всем организме [12]. В будущем для совершенствования и повышения эффективности такого подхода могут быть исследованы альтернативные ресурсы, включая экспрессию белков (например, Human Protein Atlas) и РНК (например, Genotype-Tissue Expression, GTEx). Можно ранжировать органы по типам тканей, а также учитывать половые различия, которые могут влиять на эффекты химических веществ [12].

Высокопроизводительный скрининг для тестирования токсичности химических соединений

Использование технологии qHTS *in vitro* для тестирования химических соединений, включенных в Tox21 10K [13], обусловлено возможностью с высокой скоростью проводить скрининг десятков тысяч соединений при различных концентрациях (как правило, 15 концентраций, от ~0,5 нМ до ~92 мкМ), чтобы получить кривые «концентрация–ответ», определяющие активность соединения. Таким образом были идентифицированы вещества с широким спектром эффектов и низким уровнем ложноположительных или ложноотрицательных результатов [14]. Применение qHTS было направлено на устранение неспособности традиционных методов тестирования токсичности справиться

со все возрастающим объемом химических веществ, по которым отсутствовали данные о безопасности, и биологических путях, по которым реализуется их негативное действие [10]. Например, в Реестре Закона о контроле за токсичными веществами (Toxic Substances Control Act Inventory, TSCAI) EPA в 1982 г. насчитывалось около 62 000 химических веществ, а в настоящее время их уже около 85 000⁸.

Программа Tox21 с начала своей реализации стала мировым лидером в создании и применении qHTS [10]. Результаты этих исследований были успешно использованы для быстрой оценки активности и токсичности лекарственных препаратов, которые применялись в комплексной терапии COVID-19 в период пандемии. В тестах qHTS была проанализирована эффективность препаратов в отношении различных мишеней и сигнальных путей, задействованных при проникновении вируса в клетку и его репликации, процессах воспаления и острых повреждениях легких [15].

Выявлено, что бромгексин, будесонид, флувоксамин и нитазоксанид, использовавшиеся при COVID-19 в качестве потенциальных лекарственных средств, оказывали положительные эффекты за счет уменьшения вирусной нагрузки, а колхицин, иматиниб и никлозамид способствовали облегчению симптомов заболевания. Их эффекты были опосредованы модуляцией сигнальных путей ядерных рецепторов, включая Nrf2/ARE (nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 / antioxidant response element), уменьшением стресса эндоплазматического ретикулума и влиянием на такие мишени, как HDAC (histone deacetylase), путем изменения регуляции экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) и TMPRSS2 (prostate-localised and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease), которые являются основными факторами клетки-хозяина, повышающими патогенность SARS-CoV-2. При этом для некоторых лекарственных препаратов (хлорпромазин, эметин, лопинавир, ритонавир, никлозамид и нитазоксанид) была выявлена цитотоксичность в *in vitro* исследованиях, что, вероятно, связано с их влиянием на множество мишеней. И хотя цитотоксичность *in vitro* зарегистрирована при микромолярных концентрациях, результаты указывают на потенциальную опасность многократного применения или высоких доз этих лекарственных препаратов [15].

⁸ <https://www.epa.gov/tsca-inventory/how-access-tsca-inventory>

Клеточные модели для изучения безопасности лекарственных средств

Для изучения действия химических соединений программа Tox21 рекомендует использование клеток человека во всех случаях, когда это возможно, чтобы устранить видовые различия в ответной реакции. При разработке *in vitro* тестов участники консорциума первоначально анализировали цитотоксичность 1408 соединений, ранее изученных в одном или нескольких традиционных токсикологических тестах, на 13 типах клеток (9 человеческих, 2 крысиных и 2 мышиных) [16]. Использовали клеточные линии, штаммы и первичные клеточные популяции разных тканей. В тестируемом диапазоне концентраций были соединения, обладающие цитотоксичностью как для всех типов клеток, так и только для одного или нескольких. Аналогичные данные были получены при скрининге соединений, влияющих на апоптоз [17]. Эти результаты показали, что ни одна из разновидностей клеток не может быть универсально информативной в отношении цитотоксичности или апоптоза, но использование нескольких типов клеток позволяет объединять соединения в группы по характеру реакции [16, 17].

Также изучалось влияние химических веществ на внутриклеточные стрессорные пути и активность ядерных рецепторов. Среди стрессорных путей рассматривались повреждение ДНК, стресс эндоплазматического ретикулума, тепловой шок, воспалительная реакция, повреждение митохондрий. Такой подход основывался на предположении, что соединения, которые индуцируют одну или несколько реакций на стресс, более вероятно будут проявлять *in vivo* токсичность, чем те, которые не индуцируют подобную реакцию. Для тестирования были выбраны ядерные рецепторы человека (андроген, арилуглеводород, эстроген- α , фарнезоид X, глюкокортикоид, X-рецептор печени, пролифераторы пероксисом- α , - δ и - γ , прогестерон, прегнан X, ретиноид X, тироид- β , витамин D) в связи с ключевой ролью, которую они играют в эндокринных и метаболических путях передачи сигналов [18]. Усилия Tox21 направлены на выявление максимального количества молекулярных внутриклеточных путей, нарушение которых под действием химических соединений приводит к возникновению вредных для здоровья человека эффектов и неблагоприятных последствий для организма. На основе информации об этих путях разрабатываются комплексы

тестов для проведения экспериментов и оценки нарушений в ключевых путях токсичности на моделях клеточных линий предпочтительно человеческого происхождения [6, 19].

В рамках программы Tox21 разработан протокол анализа калиевых ионных каналов hERG на клетках линии U2OS остеосаркомы человека, стабильно экспрессирующей эти каналы [20]. В этой связи наиболее подходящих для идентификации химических соединений, ингибирующих их активность. Метод используется для прогноза кардиотоксичности химических веществ [21]. Изоформа Kv11.1 у человека, кодирующаяся геном *hERG* (human ether- α -go-go-related gene), в последние годы вызывает повышенный интерес, поскольку ее дисфункция связана с синдромом удлиненного интервала QT (long QT syndrome, LQTS), вызывающим желудочковую аритмию типа «пируэт» (torsades de pointes), фибрилляцию желудочков и внезапную смерть [22]. Поскольку синдром удлиненного интервала QT может быть результатом лекарственной блокады канала [23], hERG признан основной антимишенью при скрининге препаратов-кандидатов. Выбор клеточной линии человека для оценки кардиотоксичности обусловлен также различиями в формировании потенциала действия у человека и грызунов [24]. Основные несоответствия связаны с разнообразием распределения и плотности калиевых каналов и характером их открытия во время фазы реполяризации [25].

Выявлено, что лекарственные препараты из нескольких классов, включая антигистаминные [26], антиаритмические [27], нейролептики [28], противомаларийные [29], антибиотики [30], гастропрокинетики [31], вызывают синдром удлиненного интервала QT, связанный с hERG. В США с 1953 по 2013 г. около 30% лекарственных средств было изъято из обращения из-за развития этой нежелательной реакции [32]. Примером является терфенадин, антигистаминный препарат, отозванный с рынка FDA в 1997 г. из-за его способности блокировать hERG [33]. В настоящее время FDA требует оценивать кардиотоксичность всех потенциальных лекарственных препаратов на каналах hERG до проведения доклинических исследований [34, 35].

В базе Tox21 Public Available Assays⁹ имеется протокол изучения влияния лекарственных препаратов на жизнеспособность гепатоцитов (гепатотоксичность), активность каспазы и апоптоз на клеточной линии HepG2 гепатоцеллюлярной

⁹ <https://tripod.nih.gov/tox/assays>

карциномы человека с высокой степенью дифференцировки. Анализ химических веществ из библиотеки соединений Tox21 10K позволил идентифицировать более 800 веществ, в той или иной степени снижающих потенциал митохондриальной мембраны (mitochondrial membrane potential, MMP) в клетках линии HepG2. Использование данного показателя для скрининга токсичных веществ обосновывается тем, что химические соединения, любыми путями воздействующие на функции и структурную целостность митохондрий, в конечном итоге изменяют MMP. В процессе скрининга идентифицировано несколько структурных мотивов, возможно потенциальных токсикофоров, в структуре химических веществ, наиболее часто связанных со снижением MMP, что может служить дополнительным маркером для выявления соединений, обладающих токсическим действием [36].

Широко используется протокол анализа жизнеспособности в отношении нормальных клеток человека в реальном времени с использованием клеточной линии HEK293, полученной из эмбриональных клеток почки человека. HEK293 наиболее широко используется среди клеточных линий человека¹⁰ благодаря ее высокой трансфективности, быстрой скорости роста и способности расти в бессывороточной суспензионной культуре [37].

Использование клеточных культур для изучения токсичности лекарственных препаратов имеет ряд недостатков, ограничивающих их применение. Например, линии клеток печени для изучения гепатотоксичности: HepG2 не экспрессирует цитохромы P450 [38], HepaRG не производит мочевины в определяемых концентрациях [39], первичные гепатоциты человека (primary human hepatocytes, PHH) являются наиболее универсальной моделью клеток печени [40], однако быстро подвергаются дедифференцировке в 2D-культуре [41], теряют метаболическую активность и не делятся *in vitro*, что затрудняет получение большого количества клеток линии PHH для высокопроизводительного скрининга. Человеческие плюрипотентные стволовые клетки (pluripotent stem cells, PSC) привлекают внимание исследователей способностью бесконечно размножаться и дифференцироваться в гепатоцитоподобные клетки *in vitro*, однако они имеют незрелый фенотип [42, 43]. Кроме того, печень состоит из нескольких

типов клеток, включая холангиоциты, звездчатые клетки, клетки Купфера и синусоидальные эндотелиальные клетки. Каждый из этих типов клеток играет определенную роль в регуляции функции печени [44].

Органы-на-чипах — новый подход к изучению токсичности

Модели на основе изолированных клеточных культур являются недостаточно эффективными из-за отсутствия физиологически релевантной трехмерной тканевой среды [45, 46]. В этой связи были созданы клеточные культуры с трехмерным каркасом для имитации архитектуры тканей *in vivo*, а затем и микроинженерные конструкции на основе законов микрогидродинамики, объединяющие несколько типов клеток — так называемые органы-на-чипах. Они вошли в список 10 лучших новых технологий, способных оказать наибольшее влияние на решение проблем медико-биологической науки. Благодаря сочетанию клеточной биологии, инженерии и технологии биоматериалов микро-среда чипа имитирует микроокружение органа с точки зрения взаимодействия тканей и механической стимуляции. Такая конструкция отражает структурные и функциональные характеристики тканей человека и позволяет прогнозировать реакцию на множество стимулов, включая лекарственные средства и воздействие окружающей среды [45, 47]. Уникальным преимуществом органов-на-чипах является возможность интегрировать процессы метаболизма и токсичности лекарственных препаратов в одном устройстве, что облегчает оценку безопасности их метаболитов [48].

Участники консорциума Tox21 NCATS и FDA в сотрудничестве с другими институтами и центрами NIH возглавляют программу Tissue Chip for Drug Screening¹¹ по разработке чипов тканей человека, которые моделируют структуру и функции человеческих органов (легкие, печень, сердце) для более быстрого и эффективного прогнозирования безопасности лекарственных средств.

Разработка печени-на-чипе позволила успешно воспроизвести и изучить различные варианты гепатотоксичности (гепатоцеллюлярное повреждение, стеатоз, холестаз и фиброз) с использованием клеток разных видов (крысы, собаки и человека) [49]. Так, с помощью печени-на-чипе была показана гепатотоксичность

¹⁰ <https://www.synthego.com/hek293>

¹¹ <https://ncats.nih.gov/tissuechip>

для человека противогрибкового препарата тербинафина [50].

Для обнаружения лекарственно-индуцированной нефротоксичности была разработана высокопроизводительная 3D микрожидкостная платформа на чипе Nephroscreen [51]. Она может включать либо линию клеток почечных канальцев человека ciPTEC-OAT1, условно иммортализованные эпителиальные клетки проксимальных почечных канальцев (proximal tubule epithelial cell, PTEC) с повышенной экспрессией транспортеров органических анионов 1 (OAT-1), либо линию RPTEC (primary renal proximal tubule epithelial cells), контрольные клетки, клон SA7K. Отбор клеточных линий имел важное методологическое значение: обе были человеческие и подходили для тестирования со средней и высокой пропускной способностью. Линия ciPTEC-OAT1 обладает чувствительностью к анионным веществам, а клетки RPTEC показали очень хорошие результаты при оценке межлекарственных взаимодействий. Надежность и сопоставимость результатов, полученных с использованием модели Nephroscreen, была успешно подтверждена в нескольких лабораториях для четырех модельных препаратов: цисплатина, тенофовира, тобрамицина и циклоспорина А, которые влияют на проксимальные канальцы [51, 52].

Для изучения заболеваний сердца и кардиотоксичности химических веществ были разработаны модели сердца-на-чипе на основе человеческих культур клеток, поскольку между клетками сердца животных и человека имеется значительная разница [53–55]. Основные различия связаны с K^+ -каналами IKto и IKur, которые оказывают влияние на реполяризацию желудочков у крыс и мышей, а у людей она в большей степени зависит от IKr и IKs. Это несоответствие приводит к формированию зубца J вместо сегмента ST и нечеткому зубцу T на электрокардиограмме мыши [25]. Также имеются противоречивые данные о зависимости между интервалом QT и частотой сердечных сокращений у грызунов, в то время как у человека частота сердечных сокращений в значительной степени влияет на потенциал действия и QT [24].

Различия в типе и характере активации калиевых каналов при развитии потенциала действия у крысы/мыши и человека являются важнейшим ограничением использования мышиных моделей при изучении кардиотоксичности лекарственных препаратов. Одним из вариантов преодоления таких ограничений было создание сердца-на-чипе путем культивирования

кардиомиоцитов, полученных из стволовых клеток hiPSC-CM, на мягком микроформованном желатине, что позволяло сформировать структуру, напоминающую нативную архитектуру миокарда человека. Данную систему использовали для исследования кардиотоксического пролекарства терфенадина и его нетоксичного метаболита фексофенадина [56]. Сердце-на-чипе, созданное путем инновационной технологии 3D-биопечати и содержащее кардиомиоциты человека, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, применяли для оценки токсических эффектов цитостатического препарата доксорубицин [57].

Разработано большое количество моделей чипов гематоэнцефалического барьера, что связано с его важной ролью в доставке многих нейроактивных терапевтических соединений, а также в развитии многих неврологических заболеваний [58–60]. Создана почка-на-чипе, выстланная первичным эпителием проксимальных канальцев, который экспрессирует белок транспортер Р-гликопротеин, представляющий собой АТФ-зависимый насос для ксенобиотиков. Данную модель использовали для исследования токсичности цисплатина. Важно отметить, что результаты анализа токсичности цитостатика и активность Р-гликопротеина, измеренные с использованием модели на чипе, лучше коррелировали с ответами *in vivo*, чем результаты, полученные при использовании монослойного культивирования клеток [61]. Существуют и другие органы-на-чипах, например, кишечник, легкие [46, 48, 62].

Мультиорганы-на-чипе, иначе называемые человек-на-чипе, позволяют изучить токсическое действие лекарственных препаратов одновременно на несколько органов. Например, при изучении влияния препарата на миокард сердце соединяют флюидным каналом с печенью-на-чипе, чтобы можно было одновременно оценить гепатотоксичность [63]. Разработанные к настоящему времени модели могут иметь от 2 до 10 различных органов-на-чипе и обеспечивать имитацию сложных физиологических и патофизиологических реакций [64]. Например, в работе S.Y. Chang и соавт. [65] была использована комплексная модель взаимодействующих друг с другом почки и печени-на-чипе для определения механизмов биоактивации и транспорта аристоволовой кислоты (соединения, обладающего доказанными нефротоксичными и канцерогенными свойствами). Модель легкие + печень-на-чипе была протестирована

при добавлении в систему известного канцерогена афлатоксина В1. Печень-на-чипе детоксифицировала это вещество, в результате чего клетки бронхов пострадали в гораздо меньшей степени, чем в случае добавления к ним токсина в той же концентрации в отсутствие клеток печени в системе [66, 67].

Несмотря на успешно проводимые исследования, использование органов-на-чипе до настоящего времени не регламентировано нормативными документами по регистрации лекарственных средств [68]. Необходимым условием для их полного внедрения в доклинические исследования безопасности и эффективности лекарственных препаратов является соответствие таким критериям, как валидность, надежность, чувствительность.

Органоиды для прогностических токсикологических исследований лекарственных средств

Для преодоления ограничений, возникающих при использовании клеточных моделей для изучения токсичности, при поддержке участников программы Tox21 NIEHS, NTP, NCATS разрабатываются органоиды. Они представляют собой миниатюрные органы, полученные из стволовых клеток взрослых тканей (adult tissue-resident stem cells, ASC) или PSC *in vitro* [69] и формируются как трехмерные (3D) тканеподобные структуры за счет их самоорганизации, самообновления и способности к дифференцировке [70]. Органоиды анатомически и функционально близки к органам живого организма [71]. С использованием этой методологии была проведена оценка 238 препаратов, в том числе 32 отрицательных контроля и 206 зарегистрированных лекарственных средств, обладающих гепатотоксичностью [72]. В качестве показателей служили транспортная активность желчных кислот и жизнеспособность клеток. Результаты показали высокую степень прогноза токсичности с чувствительностью 88,7% и специфичностью 88,9%. Обнаружено также, что холестаз, вызванный бозентаном, ассоциирован с полиморфизмом CYP2C9*2, то есть при использовании органоидов печени человека может быть выявлена различная чувствительность к лекарственному препарату, основанная на генетическом полиморфизме [72].

Токсичность лекарственных препаратов, в том числе представленных на фармацевтическом рынке, изучается также с использованием

разработанных участниками программы Tox21 органоидов сердца, почек, кишечника и мозга. Однако в настоящее время не существует стандартизированного метода прогнозирования лекарственной безопасности на органоидах, и количество отчетов, описывающих такие исследования, ограничено. Тем не менее попытки использования таких моделей не прекращаются [73, 74].

Токсикогеномика

Консорциум Tox21 разрабатывает новые технологии, которые обеспечивают мультиплексное считывание изменений в глобальном транскриптоме. Транскриптомика стала использоваться токсикологами в контексте токсигеномики, представляющей собой совокупность технологий, применяемых в токсикологии для анализа экспрессии генов. Профилирование генов и белков в результате токсигеномных исследований позволяет получить новую информацию о тех частях генома, которые реагируют на повреждение токсическими веществами, а не изучать гены по отдельности. Основная цель токсигеномики — выявление новых биомаркеров и генных сигнатур токсичности химических веществ, которые позволят классифицировать токсиканты в соответствии со степенью риска для здоровья, выявлять потенциальные побочные эффекты задолго до того, как будут обнаружены какие-либо патологические изменения, и проводить мониторинг безопасности применения лекарственных препаратов значительно точнее, чем существующие индикаторы [75].

Ключевой проблемой токсикогеномики является низкая воспроизводимость результатов из-за того, что данные получены с использованием разных клеточных линий в разных лабораториях с разными технологиями, используемыми геномными платформами и методами анализа полученных результатов [76]. Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) предприняла попытку применить принципы надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP) в токсикогеномике и начала разработку стандартного протокола проведения исследований по скринингу токсичных соединений¹². Однако даже при стандартном GLP-подобном протоколе дифференциально экспрессируемые гены (ДЭГ) могут значительно различаться в зависимости от выбора способа обработки данных

¹² <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/toxicogenomics.htm>

и статистических методов [76]. Эта так называемая проблема «воспроизводимости вычислений» является серьезной для токсикогеномики. Маловероятно, что удастся разработать единый метод анализа, который универсально подходит для каждого исследования и каждого измеряемого гена. Тем не менее можно следовать общему правилу, предложенному консорциумом контроля качества (MicroArray / Sequencing Quality Control, MAQC/SEQC)¹³ под руководством FDA — определению воспроизводимого профиля ДЭГ: ранжирование генов по кратности изменения при сравнении с таковыми, не подвергавшимися обработке химическим веществом [77]. Проект MAQC помогает совершенствовать микрочипы и технологии секвенирования нового поколения, а также способствовать их надлежащему применению при обнаружении, разработке и анализе продуктов, регулируемых FDA.

Оценка пригодности методов нового подхода для изучения токсичности

В 2019 г. EPA взяло на себя обязательство сократить испытания на животных и финансирование на одну треть к 2025 г. и полностью отказаться от них к 2035 г. [78]. Для достижения этой цели они поддерживают разработку так называемых «методов нового подхода» (new approach methods, NAM) — любых методов без использования животных, которые могут применяться для предоставления информации токсичности химических соединений [79].

Участники программы Tox21 и другие федеральные структуры США разрабатывают стратегии, при помощи которых можно оценить пригодность альтернативных методов для конкретных целей, устанавливают критерии оценки эффективности и предиктивности методов. Межведомственный координационный комитет по валидации альтернативных методов (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods, ICCVAM)¹⁴ проводит научную проверку и техническую оценку альтернативных методов испытаний и способствует интеграции их в практику регуляторной токсикологии США для сокращения или отказа от использования животных [80, 81].

В начале 2018 г. ICCVAM опубликовал «Стратегическую дорожную карту по установлению новых подходов к оценке безопасности химических веществ и изделий медицинского

назначения в США». Одной из рабочих групп, созданных для ее реализации, является Рабочая группа по острой токсичности (Acute Toxicity Workgroup, ATWG), которая разработала план выявления, оценки и применения новых методологий для замены исследований острой системной токсичности *in vivo*. Был создан прогнозистический *in silico* метод определения острой пероральной системной токсичности, основанный на большом наборе результатов исследований на грызунах и ориентированный на законодательные требования федеральных агентств к безопасности лекарственных препаратов [82].

Обзор методов без использования животных, предложенных для тестирования безопасности, соответствующего нормативным требованиям, представлен на сайте ресурса Системы отслеживания альтернативных методов (Tracking System for Alternative Methods, TSAR)¹⁵, предоставленной Справочной лабораторией Европейского союза по альтернативам тестированию на животных (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM)). TSAR проводит мониторинг статуса альтернативного метода от подачи на валидацию до принятия путем включения в нормативную базу.

Заключение

Проведенный анализ информации о новых подходах к изучению токсичности химических веществ показал, что специалистами консорциума Tox21 получен, обобщен и проанализирован большой массив данных по альтернативным моделям *in vitro* и новым технологиям для изучения токсичности химических соединений, в том числе лекарственных средств. Данные созданной в рамках программы Tox21 уникальной доступной исследователям библиотеки, содержащей информацию о 10 000 химических веществ с широким спектром химических структур, позволяют осуществлять быстрый и эффективный скрининг токсичности новых веществ и выявлять побочные эффекты уже используемых лекарственных препаратов.

В рамках программы Tox21 разработаны высокопроизводительные скрининговые *in vitro* методы, различные модели с использованием клеточных линий человека, тканевых чипов, органоидов, а также омиксных технологий. Результаты исследований, проведенных специалистами консорциума Tox21, подготовили базу

¹³ <https://www.fda.gov/science-research/bioinformatics-tools/microarraysequencing-quality-control-maqcseqc>

¹⁴ <https://ntp.niehs.nih.gov/go/natl-strategy>

¹⁵ <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/>

для перехода от изучения токсичности химических веществ *in vivo* к новым *in vitro* методам, обеспеченным новыми инструментами и технологиями. В рамках программы Tox21 разрабатываются стратегии валидации и имплементации альтернативных методов.

Новые подходы для оценки токсического воздействия на человека химических соединений

позволят сократить сроки проведения исследований, а также внедрить методы, дающие возможность значительно уменьшить использование лабораторных животных при разработке лекарственных средств. Однако для полного достижения целей программы Tox21 потребуется еще много времени и усилий международного научного сообщества.

Литература / References

- Hamm J, Sullivan K, Clippinger AJ, Strickland J, Bell S, Bhatarai B, et al. Alternative approaches for identifying acute systemic toxicity: moving from research to regulatory testing. *Toxicol In Vitro*. 2017;41:245–59. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.01.004>
- Choudhuri S, Patton GW, Chanderbhan RF, Mattia A, Klaassen CD. From classical toxicology to Tox21: some critical conceptual and technological advances in the molecular understanding of the toxic response beginning from the last quarter of the 20th century. *Toxicol Sci*. 2018;161(1):5–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx186>
- Pound P, Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *J Transl Med*. 2018;16:304. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1678-1>
- McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol*. 2014;87(1):162–71. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.08.006>
- Felter SP, Boobis AR, Botham PA, Brousse A, Greim H, Hollnagel HM, et al. Hazard identification, classification, and risk assessment of carcinogens: too much or too little? – Report of an ECETOC workshop. *Crit Rev Toxicol*. 2020;50(1):72–95. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1727843>
- Wolf CR, Henderson CJ. Use of transgenic animals in understanding molecular mechanisms of toxicity. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50(6):567–74. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb06889.x>
- Wang P, Shehu AI, Ma X. The opportunities of metabolomics in drug safety evaluation. *Curr Pharmacol Rep*. 2017;3(1):10–5. <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0079-5>
- Thomas RS, Paules RS, Simeonov A, Fitzpatrick SC, Crofton KM, Casey WM, et al. The US Federal Tox21 Program: a strategic and operational plan for continued leadership. *ALTEX*. 2018;35(2):163–8. <https://doi.org/10.14573/altex.1803011>
- Roper C, Tanguay RL. Tox21 and adverse outcome pathways. In: Roper C, Tanguay RL, eds. *An introduction to interdisciplinary toxicology. From molecules to man*. Elsevier; 2020. P. 559–68.
- Richard AM, Huang R, Waidyanatha S, Shinn P, Collins BJ, Thillainadarajahet I, et al. The Tox21 10K compound library: collaborative chemistry advancing toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2021;34(2):189–216. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00264>
- Mav D, Shah RR, Howard BE, Auerbach SS, Bushnell PR, Collins JB, et al. A hybrid gene selection approach to create the S1500+ targeted gene sets for use in high-throughput transcriptomics. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191105>
- Borrel A, Auerbach SS, Houck KA, Kleinstreuer NC. Tox21BodyMap: a webtool to map chemical effects on the human body. *Nucleic Acids Research*. 2020;48(W1):W472–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa433>
- Attene-Ramos MS, Miller N, Huang R, Michael S, Itkin M, Kavlock RJ, et al. The Tox21 robotic platform for the assessment of environmental chemicals – from vision to reality. *Drug Discov Today*. 2013;18(15–16):716–23. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.015>
- Tice RR, Austin CP, Kavlock RJ, Bucher JR. Improving the human hazard characterization of chemicals: a Tox21 update. *Environ Health Perspect*. 2013;121(7):756–65. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205784>
- Sakamuru S, Huang R, Xia M. Use of Tox21 screening data to evaluate the COVID-19 drug candidates for their potential toxic effects and related pathways. *Front Pharmacol*. 2022;13:935399. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.935399>
- Xia M, Huang R, Witt KL, Southall N, Fostel J, Cho MH, et al. Compound cytotoxicity profiling using quantitative high-throughput screening. *Environ Health Perspect*. 2008;116(3):284–91. <https://doi.org/10.1289/ehp.10727>
- Huang R, Southall N, Cho MH, Xia M, Inglese J, Austin CP. Characterization of diversity in toxicity mechanism using *in vitro* cytotoxicity assays in quantitative high throughput screening. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(3):659–67. <https://doi.org/10.1021/tx700365e>
- Huang R, Xia M, Cho M-H, Sakamuru S, Shinn P, Houck KA, et al. Chemical genomics profiling of environmental chemical modulation of human nuclear receptors. *Environ Health Perspect*. 2011;119(8):1142–8. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002952>
- Andersen ME, McMullen PD, Krewski D. Developing tools for defining and establishing pathways of

- toxicity. *Arch Toxicol.* 2015;89(5):809–12.
<https://doi.org/10.1007/s00204-015-1512-y>
20. Zhao J, Xia M. Cell-based hERG channel inhibition assay in high-throughput format. *Methods Mol Biol.* 2022;2474:21–8.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2213-1_3
 21. Lee H-M, Yu M-S, Kazmi SR, Oh SY, Rhee K-H, Bae M-A, et al. Computational determination of hERG-related cardiotoxicity of drug candidates. *BMC Bioinformatics.* 2019;20(Suppl 10):250.
<https://doi.org/10.1186/s12859-019-2814-5>
 22. Farzam K, Tivakaran VS. *QT Prolonging Drugs*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 30521285.
 23. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5):241–53.
<https://doi.org/10.1177/2042098612454283>
 24. Mulla W, Murninkas M, Levi O, Etzion Y. Incorrectly corrected? QT interval analysis in rats and mice. *Front Physiol.* 2022;13:1002203.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1002203>
 25. Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab Anim Res.* 2021;37(1):25.
<https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-3>
 26. Ołasińska-Wiśniewska A, Ołasiński J, Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(3):182–6.
<https://doi.org/10.5114/pdia.2014.43191>
 27. Lazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsade de pointes. *Eur Heart J.* 1993;14:88–92.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_H.88
 28. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic medication and QT prolongation. *Pak J Med Sci.* 2015;31(5):1269–71.
<https://doi.org/10.12669/pjms.315.8998>
 29. Traebert M, Dumotier B. Antimalarial drugs: QT prolongation and cardiac arrhythmias. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(3):421–31.
<https://doi.org/10.1517/14740338.4.3.421>
 30. Mason JW. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(5):1272–4.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw591>
 31. Keller GA, Di Girolamo G. Prokinetic agents and QT prolongation: a familiar scene with new actors. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):73–8.
<https://doi.org/10.2174/157488610789869166>
 32. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10.
<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0553-2>
 33. Roy M, Dumaine R, Brown AM. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine. *Circulation.* 1996;94(4):817–23.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.94.4.817>
 34. Wang Z, Mussa HY, Lowe R, Glen RC, Yan A. Probability based hERG blocker classifiers. *Mol Inform.* 2012;31(9):679–85.
<https://doi.org/10.1002/minf.201200011>
 35. Garrido A, Lepailleur A, Mignani SM, Dallemagne P, Rochais C. hERG toxicity assessment: useful guidelines for drug design. *Eur J Med Chem.* 2020;195:112290.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112290>
 36. Attene-Ramos MS, Huang R, Michael S, Witt KL, Richard A, Tice RR, et al. Profiling of the Tox21 chemical collection for mitochondrial function to identify compounds that acutely decrease mitochondrial membrane potential. *Environ Health Perspect.* 2015;123(1):49–56.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1408642>
 37. Brodaczewska KK, Szczylik C, Fiedorowicz M, Porta C, Czarnecka AM. Choosing the right cell line for renal cell cancer research. *Mol Cancer.* 2016;15(1):83.
<https://doi.org/10.1186/s12943-016-0565-8>
 38. Guo L, Dial S, Shi L, Branham W, Liu J, Fang JL, et al. Similarities and differences in the expression of drug-metabolizing enzymes between human hepatic cell lines and primary human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(3):528–38.
<https://doi.org/10.1124/dmd.110.035873>
 39. Lübberstedt M, Müller-Vieira U, Mayer M, Biemel KM, Knöspel F, Knobeloch D, et al. HepaRG human hepatic cell line utility as a surrogate for primary human hepatocytes in drug metabolism assessment *in vitro*. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2011;63(1):59–68.
<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.04.013>
 40. Gómez-Lechón MJ, Tolosa L, Conde I, Donato MT. Competency of different cell models to predict human hepatotoxic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1553–68.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2014.967680>
 41. Elaut G, Henkens T, Papeleu P, Snykers S, Vinken M, Vanhaecke T, Rogiers V. Molecular mechanisms underlying the dedifferentiation process of isolated hepatocytes and their cultures. *Curr Drug Metab.* 2006;7(6):629–60.
<https://doi.org/10.2174/138920006778017759>
 42. Schwartz RE, Fleming HE, Khetani SR, Bhatia SN. Pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells. *Biotechnol Adv.* 2014;32(2):504–13.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.01.003>
 43. Baxter M, Withey S, Harrison S, Segeritz CP, Zhang F, Atkinson-Dell R, et al. Phenotypic and functional analyses show stem cell-derived hepatocyte-like cells better mimic fetal rather than adult hepatocytes. *J Hepatol.* 2015;62(3):581–9.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.016>
 44. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1147–51.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
 45. Esch EW, Bahinski A, Huh D. Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(4):248–60.
<https://doi.org/10.1038/nrd4539>
 46. Cho S, Yoon J-Y. Organ-on-a-chip for assessing environmental toxicants. *Curr Opin Biotechnol.*

- 2017;45:34–42.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.019>
47. Wu Q, Liu J, Wang X, Feng L, Wu J, Zhu X, et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *Biomed Eng Online*. 2020;19(1):9.
<https://doi.org/10.1186/s12938-020-0752-0>
 48. Cong Y, Han X, Wang Y, Chen Z, Lu Y, Liu T, et al. Drug toxicity evaluation based on organ-on-a-chip technology: a review. *Micromachines (Basel)*. 2020;11(4):381.
<https://doi.org/10.3390/mi11040381>
 49. Jang KJ, Otieno MA, Ronxhi J, Lim HK, Ewart L, Kodella KR, et al. Reproducing human and cross-species drug toxicities using a Liver-Chip. *Sci Transl Med*. 2019;11(517):eaax5516.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax5516>
 50. Tavares RSN, Tao TP, Maschmeyer I, Maria-Engler SS, Schäfer-Korting M, Winter A, et al. Toxicity of topically applied drugs beyond skin irritation: static skin model vs. two organs-on-a-chip. *Int J Pharm*. 2020;589:119788.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119788>
 51. Vriend J, Vormann MK, Lanz HL, Joore J, Trietsch SJ, Russel FGM, et al. Nephroscreen: a robust and versatile renal tubule-on-a-chip platform for nephrotoxicity assessment. *Curr Opin Toxicol*. 2021;25:42–8.
<https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.03.001>
 52. Vormann MK, Vriend J, Lanz HL, Gijzen L, van den Heuvel A, Hutter S, et al. Implementation of a human renal proximal tubule on a chip for nephrotoxicity and drug interaction studies. *J Pharm Sci*. 2021;110(4):1601–14.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.028>
 53. Richter W, Xie M, Scheitrum C, Krall J, Movsesian MA, Conti M. Conserved expression and functions of PDE4 in rodent and human heart. *Comparative Study Basic Res Cardiol*. 2011;106(2):249–62.
<https://doi.org/10.1007/s00395-010-0138-8>
 54. Walweel K, Li J, Molenaar P, Imtiaz MS, Quail A, dos Remedios CG, et al. Differences in the regulation of RyR2 from human, sheep, and rat by Ca^{2+} and Mg^{2+} in the cytoplasm and in the lumen of the sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol*. 2014;144(3):263–71.
<https://doi.org/10.1085/jgp.201311157>
 55. Jasnic-Savovic J, Nestorovic A, Savic S, Karasek S, Vitulo N, Valle G, et al. Profiling of skeletal muscle Ankrd2 protein in human cardiac tissue and neonatal rat cardiomyocytes. *Histochem Cell Biol*. 2015;143(6):583–97.
<https://doi.org/10.1007/s00418-015-1307-5>
 56. Kujala VJ, Pasqualini FS, Goss JA, Nawroth JC, Parker KK. Laminar ventricular myocardium on a microelectrode array-based chip. *J Mater Chem B*. 2016;4(20):3534–43.
<https://doi.org/10.1039/C6TB00324A>
 57. Zhang YS, Arneri A, Bersini S, Shin SR, Zhu K, Goli-Malekabadi Z, et al. Bioprinting 3D microfibrous scaffolds for engineering endothelialized myocardium and heart-on-a-chip. *Biomaterials*. 2016;110:45–59.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.003>
 58. Park TE, Mustafaoglu N, Herland A, Hasselkus R, Mannix R, FitzGerald EA, et al. Hypoxia-enhanced blood–brain barrier chip recapitulates human barrier function and shuttling of drugs and antibodies. *Nat Commun*. 2019;10(1):2621.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10588-0>
 59. Vatine GD, Barrile R, Workman MJ, Sances S, Barriga BK, Rahnama M, et al. Human iPSC-derived blood–brain barrier chips enable disease modeling and personalized medicine applications. *Cell Stem Cell*. 2019;24(6):995–1005.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.011>
 60. Padiaditakis I, Kodella KR, Manatakis DV, Le CY, Hinojosa CD, Tien-Street W, et al. Modeling α -synuclein pathology in a human brain-chip to assess blood–brain barrier disruption. *Nat Commun*. 2021;12:5907.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26066-5>
 61. Jang KJ, Mehr AP, Hamilton GA, McPartlin LA, Chung S, Suh KY, Ingber DE. Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment. *Integr Biol (Camb)*. 2013;5(9):1119–29.
<https://doi.org/10.1039/c3ib40049b>
 62. Dai M, Xiao G, Shao M, Zhang YS. The synergy between deep learning and organs-on-chips for high-throughput drug screening: a review. *Biosensors (Basel)*. 2023;13(3):389.
<https://doi.org/10.3390/bios13030389>
 63. Xavier J, Venugopal A, Ashok A, Mohanan PV. 23 — Organ-on-a-chip for toxicity evaluation. In: Mohanan PV, ed. *Biomedical product and materials evaluation. Standards and ethics*. Elsevier; 2022. P. 611–33.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823966-7.00017-7>
 64. Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet*. 2022;23(8):467–91.
<https://doi.org/10.1038/s41576-022-00466-9>
 65. Chang SY, Weber EJ, Sidorenko VS, Chapron A, Yeung CK, Gao C, et al. Human liver-kidney model elucidates the mechanisms of aristolochic acid nephrotoxicity. *JCI Insight*. 2017;2(22):e95978.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.95978>
 66. Bovard D, Sandoz A, Luettich K, Frentzel S, Iskandar A, Marescotti D, et al. A lung/liver-on-a-chip platform for acute and chronic toxicity studies. *Lab Chip*. 2018;18(24):3814–29.
<https://doi.org/10.1039/c8lc01029c>
 67. Ferrari E, Rasponia M. Liver-heart on chip models for drug safety. *APL Bioeng*. 2021;5(3):031505.
<https://doi.org/10.1063/5.0048986>
 68. Piergiovanni M, Leite SB, Corvi R, Whelan M. Standardisation needs for organ on chip devices. *Lab Chip*. 2021;21(15):2857–68.
<https://doi.org/10.1039/d1lc00241d>
 69. Bartfeld S, Clevers H. Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(7):729–38.
<https://doi.org/10.1007/s00109-017-1531-7>
 70. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease. *Nat*

- Cell Biol.* 2016;18(3):246–54.
<https://doi.org/10.1038/ncb3312>
71. Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(10):571–84.
<https://doi.org/10.1038/s41580-020-0259-3>
 72. Shinozawa T, Kimura M, Cai Y, Saiki N, Yoneyama Y, Ouchi R, et al. High-fidelity drug-induced liver injury screen using human pluripotent stem cell-derived organoids. *Gastroenterology.* 2021;160(3):831–46. e10.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.002>
 73. Matsui T, Shinozawa T. Human organoids for predictive toxicology research and drug development. *Front Genet.* 2021;12:767621.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.767621>
 74. Ooka M, Zhao J, Shah P, Travers J, Klumpp-Thomas C, Xu X, et al. Identification of environmental chemicals that activate p53 signaling after *in vitro* metabolic activation. *Arch Toxicol.* 2022;96(7):1975–87.
<https://doi.org/10.1007/s00204-022-03291-5>
 75. Merrick BA, Paules RS, Tice RR. Intersection of toxicogenomics and high throughput screening in the Tox21 program: an NIEHS perspective. *Int J Biotechnol.* 2015;14(1):7–27.
<https://doi.org/10.1504/IJBT.2015.074797>
 76. Liu Z, Huang R, Roberts R, Tong W. Toxicogenomics – a 2020 vision. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(2):92–103.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.12.001>
 77. MAQC Consortium; Shi L, Reid LH, Jones WD, Shippy R, Warrington JA, et al. The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol.* 2006;24(9):1151–61.
<https://doi.org/10.1038/nbt1239>
 78. Grimm D. U.S. EPA to eliminate all mammal testing by 2035. *Science.* 10.09.2019.
<https://doi.org/10.1126/science.aaz4593>
 79. Escher B, Neale P, Leusch F. Chapter 9: *In vitro* assays for the risk assessment of chemicals. In: Escher B, Neale P, Leusch F. *Bioanalytical tools in water quality assessment.* IWA Publishing; 2021. P. 143–68.
 80. Spielmann H, Kandarova H. Integration of advanced technologies into regulatory toxicology. In: Reichl FX, Schwenk M, eds. *Regulatory Toxicology.* Springer; 2021. P. 149–61.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-36206-4_34-2
 81. Karmaus AL, Bialk H, Fitzpatrick S, Krishan M. State of the science on alternatives to animal testing and integration of testing strategies for food safety assessments: workshop proceedings. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020;110:104515.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104515>
 82. Kleinstreuer NC, Karmaus A, Mansouri K, Allen DG, Fitzpatrick JM, Patlewicz G. Predictive models for acute oral systemic toxicity: a workshop to bridge the gap from research to regulation. *Comput Toxicol.* 2018;8(11):21–4.
<https://doi.org/10.1016/j.comtox.2018.08.002>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Authors' contributions. The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Перфилова Валентина Николаевна, д-р биол. наук, профессор
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>
vnperfilova@mail.ru

Поступила 06.06.2023

После доработки 28.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 26.09.2023

Valentina N. Perfilova, Dr. Sci. (Biol.), Professor
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>
vnperfilova@mail.ru

Received 6 June 2023

Revised 28 August 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 26 September 2023

УДК 615.243.4:615.076.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-358>

Оригинальная статья | Original article



Сравнительная доклиническая оценка безопасности, противогрибковой активности и фармакокинетики препаратов сертаконазола для наружного применения

В.М. Косман^{1,✉}, М.В. Карлина¹, В.А. Вавилова¹, К.Е. Боровкова¹, К.Л. Крышень¹, Н.В. Марченко², С.А. Копатько², И.В. Сычкова², Д.Р. Каргопольцева², М.Н. Макарова¹, В.Г. Макаров¹

¹ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

² Акционерное общество «ВЕРТЕКС», дорога в Каменку, д. 62, лит. А, Санкт-Петербург, 197350, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Косман Вера Михайловна kosman.vm@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В связи с высоким распространением грибковых заболеваний кожи актуально расширение ассортимента лекарственных препаратов для наружного применения, содержащих сертаконазол.

ЦЕЛЬ. Проведение доклинических исследований по сравнительному изучению безопасности, противогрибковой активности и фармакокинетики препарата Сертаверин® шампунь лекарственный 2% (АО «ВЕРТЕКС», Россия) и зарегистрированных в Российской Федерации препаратов Сертамикол® раствор для наружного применения 2% (Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Индия) и Низорал® шампунь лекарственный 2% (Янссен Фармацевтика НВ, Бельгия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. При изучении токсических свойств препараты наносили самцам и самкам аутбредных крыс на кожу в течение 28 сут в дозах 0,5 и 1,5 мл на животное. Оценку фармакокинетики проводили на половозрелых самцах крыс при однократном нанесении двух готовых лекарственных форм сертаконазола (шампунь и раствор) в одинаковой дозе (препарат Низорал® не использован при оценке фармакокинетики, поскольку содержит иное действующее вещество — кетоконазол). Определение минимальной подавляющей концентрации выполнено методом серийных микроразведений в широком диапазоне концентраций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Препараты не оказали существенного токсического влияния на организм лабораторных животных при многократном нанесении в течение 28 дней. В плазме крови обнаружены незначительные концентрации сертаконазола, он интенсивно распределялся в сильно васкуляризованный орган — печень и орган-мишень — кожу (в месте нанесения). Относительная биодоступность сертаконазола из лекарственной формы в виде шампуня по отношению к лекарственной форме раствор для наружного применения в тканях печени составила около 30%, в тканях кожи (в месте нанесения) — около 363%. По ингибирующему действию в отношении штаммов *Malassezia furfur* Сертаверин® сопоставим с субстанцией сертаконазол. Минимальная подавляющая концентрация составила ≤16–64 мкг/мл (в пересчете на действующее вещество).

ВЫВОДЫ. Препарат Сертаверин® благодаря синергическому двойному механизму действия, широкому антимикотическому спектру действия, липофильным свойствам молекулы и низкой системной абсорбции может являться более эффективной и безопасной альтернативой существующим на фармацевтическом рынке лекарственным препаратам для терапии кожных заболеваний волосистой части головы.

© В.М. Косман, М.В. Карлина, В.А. Вавилова, К.Е. Боровкова, К.Л. Крышень, Н.В. Марченко, С.А. Копатько, И.В. Сычкова, Д.Р. Каргопольцева, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, 2023

Ключевые слова: сертаконазол; шампунь; раствор; наружное применение; фармакокинетика; доклинические исследования; оценка безопасности; крысы; противогрибковая активность

Для цитирования: Косман В.М., Карлина М.В., Вавилова В.А., Боровкова К.Е., Крышень К.Л., Марченко Н.В., Копатько С.А., Сычкова И.В., Каргопольцева Д.Р., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительная доклиническая оценка безопасности, противогрибковой активности и фармакокинетики препаратов сертаконазола для наружного применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):83–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-358>

Финансирование. Работа выполнена без государственного бюджетного финансирования при финансовой поддержке АО «ВЕРТЕКС», Россия.

Конфликт интересов. Существует потенциальный конфликт интересов в силу финансирования данной научной работы компанией АО «ВЕРТЕКС». Однако при написании статьи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных.

Comparative Preclinical Evaluation of the Safety, Antifungal Activity, and Pharmacokinetics of Sertaconazole Products for External Use

Vera M. Kosman¹✉, Marina V. Karlina¹, Valeria A. Vavilova¹, Kristina E. Borovkova¹, Kirill L. Kryshen¹, Natalia V. Marchenko², Svetlana A. Kopatko², Irina V. Sychkova², Dilara R. Kargopol'tseva², Marina N. Makarova¹, Valery G. Makarov¹

¹ Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad region 188663, Russian Federation

² Werteks JSC,
62A Road to Kamenka, St Petersburg 197350, Russian Federation

✉ Corresponding author: Vera M. Kosman kosman.vm@doclinika.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The high prevalence of fungal skin infections motivates expanding the range of sertaconazole products for external use.

AIM. The study was a preclinical comparison of the safety, antifungal activity, and pharmacokinetics of Sertaverin® 2% medicated shampoo (Werteks JSC, Russia) with those of Sertamicol® 2% solution for external use (Glenmark Pharmaceuticals Ltd, India) and Nizoral® 2% shampoo (Janssen Pharmaceuticals N.V., Belgium) approved in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS. In the toxicity study, the medicinal products were applied to the skin of male and female outbred rats at doses of 0.5 or 1.5 mL/animal for 28 days. The authors evaluated the pharmacokinetics of two sertaconazole formulations (shampoo and solution) following a single administration to adult male rats at the same dose. Nizoral® was not used in the pharmacokinetics study because it contains a different active substance, ketoconazole. The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined using the serial microdilution method in a wide range of concentrations.

RESULTS. The medicinal products did not exhibit any significant toxic effects in laboratory animals after 28 days of repeated dermal application. Plasma sertaconazole concentrations were negligible. Sertaconazole was intensively distributed in the liver, which is a highly vascularised organ, and in the target organ (skin at the site of application). The relative bioavailability of sertaconazole from the shampoo relative to that from the solution for external use was approximately 30% in liver tissues and approximately 363% in skin tissues at the application site. Sertaverin® was comparable to sertaconazole in the active substance form in terms of inhibiting the growth of *Malassezia furfur* strains. The MICs calculated on the active substance basis were ≤16–64 µg/mL.

CONCLUSIONS. With its synergistic dual mechanism of action, broad-spectrum antifungal activity, lipophilic properties, and low systemic absorption, Sertaverin® may provide a more effective and safe alternative to marketed medicinal products for scalp diseases.

Keywords: sertaconazole; shampoo; solution; topical application; pharmacokinetics; preclinical studies; safety study; rats; antifungal activity

For citation: Kosman V.M., Karlina M.V., Vavilova V.A., Borovkova K.E., Kryshen K.L., Marchenko N.V., Kopatko S.A., Sychkova I.V., Kargopol'tseva D.R., Makarova M.N., Makarov V.G. Comparative preclinical evaluation of the safety, antifungal activity, and pharmacokinetics of sertaconazole products for external use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):83–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-358>

Funding. The study was performed without government funding, and was supported by Werteks JSC (Russia).

Disclosure. There is a potential conflict of interest due to the financial support of this scientific work by Werteks JSC (Russia). However, when writing the article, the authors were guided by considerations of the scientific value of the obtained material and declare the impartiality of the assessment of the obtained data.

Введение

Себорейный дерматит представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией сальных желез и изменением состава кожного сала, наличием эритематозно-сквамозных очагов на коже [1]. Себорейный дерматит является одной из актуальных проблем дерматовенерологии, учитывая широкое распространение дерматоза у лиц трудоспособного возраста, постоянный рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, отсутствие эффективных методов терапии, продолжающееся изучение механизмов развития [2]. В качестве возможных причин, способствующих возникновению заболевания, рассматривают генетические и метаболические факторы, а также влияние внешней среды. При неблагоприятных условиях происходит нарушение барьерной функции кожи и сальных желез, в частности, организм утрачивает способность контролировать рост питироспоровых грибов, и их количество значительно увеличивается. Изучение видового состава дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* spp. при себорейном дерматите показало, что из очагов выделяются почти все виды, чаще всего *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae* [3–5]. Сертконазол – противогрибковое средство, производное имидазола и бензотиофена с широким спектром действия. Препарат оказывает как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах [5]. Азоловая структура препятствует синтезу эргостерина – одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки (фунгистатическое действие), а бензотиофен провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, что приводит к ее гибели (фунгицидное

действие). Показано также, что сертконазол блокирует диморфную трансформацию грибов [4]. Активен в отношении патогенных грибов *Candida* spp. (в том числе *C. albicans*, *C. tropicalis*), *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia* spp.), дерматофитов (*Trichophyton* и *Microsporum*), возбудителей инфекций кожи и слизистых оболочек (грамположительные штаммы стафило- и стрептококков)¹ [6]. В различных формах для наружного применения препараты сертконазола исследуют с начала 1990-х годов XX века и до настоящего времени.

Фармакологическая активность сертконазола показана как в исследованиях *in vitro* [7–9], так *in vivo* [6, 10, 11]. Ассортимент лечебных косметических средств и препаратов, содержащих сертконазол, постоянно расширяется за счет создания новых лекарственных форм с этим действующим веществом, например безводного геля, гидрогеля с наночастицами и др. [9, 12]. В связи с высоким распространением грибковых заболеваний, в том числе кожных дерматитов, кандидозов и различных дерматомикозов, актуально расширение ассортимента противогрибковых лекарственных средств, выбор удобных для применения форм и создание эффективных и безопасных препаратов этой фармакологической группы.

Цель работы – проведение доклинических исследований по сравнительному изучению безопасности, противогрибковой активности и фармакокинетики препарата Сертаверин® шампунь лекарственный 2% (АО «ВЕРТЕКС», Россия) и зарегистрированных в Российской Федерации препаратов Сертамикол® раствор для наружного применения 2% (Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Индия) и Низорал® шампунь лекарственный 2% (Янссен Фармацевтика НВ, Бельгия).

¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2296c5fd-1c02-4987-8996-b6abcca26ae2

В задачи исследования входило:

- выявление наиболее чувствительных систем и органов при многократном нанесении тестируемого препарата в сравнении с зарегистрированными препаратами;
- установление возможности обратимости вызываемых повреждений;
- разработка и валидация методик количественного определения действующего вещества (сертаконазола) в биопробах (плазме крови, тканях и органах) лабораторных животных (крыс);
- сравнительное изучение фармакокинетики исследуемых препаратов на крысах при однократном местном применении и расчет фармакокинетических параметров;
- анализ минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата Сертаконазол, шампунь лекарственный 2% (АО «ВЕРТЕКС», Россия) в сравнении с субстанцией сертаконазол (Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Индия).

Материалы и методы

Тест-система. В экспериментах *in vivo* по изучению токсических свойств использованы крысы аутбредные (линии Wistar), половозрелые самцы и самки массой 214 г ± 10%; в экспериментах по изучению фармакокинетики – крысы аутбредные самцы массой 300 г ± 10% (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»). Работа была рассмотрена на биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» и одобрена для проведения (протокол БЭК от 13.04.2018 № 2.23/18, БЭК от 18.04.2018 № 1.24/18).

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, и в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14.

Стандартный корм животные получали *ad libitum*, кроме случаев, когда животные были лишены корма на 16 ч перед забором крови и эвтаназией. Доступ к воде не был ограничен на протяжении всего эксперимента.

Исследуемые препараты. Препараты с международным непатентованным названием (МНН) сертаконазол исследованы в виде двух готовых лекарственных форм

(ГЛФ) для наружного применения – шампуня лекарственного (является новой лекарственной формой для данного действующего вещества²) и раствора для наружного применения, зарегистрированного в Российской Федерации в качестве лекарственного препарата для медицинского применения. При оценке противогрибковой активности в качестве препарата сравнения вместо раствора для наружного применения выбрана субстанция сертаконазола для исключения влияния вспомогательных веществ, входящих в состав данной ГЛФ. Дополнительно в исследованиях безопасности использован препарат сравнения с другим действующим веществом той же фармакологической группы (МНН кетоконазол), имеющий аналогичную с тестируемым препаратом лекарственную форму (шампунь лекарственный). Рассматриваемые исследования являются частью комплексных работ по доклиническому изучению нового лекарственного препарата на основе сертаконазола, которые были необходимы для его разработки и регистрации.

Тестируемый препарат: Сертаверин® шампунь лекарственный 2% (МНН сертаконазол), АО «ВЕРТЕКС», Россия.

В качестве препаратов сравнения были использованы:

- Сертамикол® раствор для наружного применения 2% (МНН сертаконазол), Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Индия (изучение токсических свойств и фармакокинетики);
- Низорал® шампунь лекарственный 2% (МНН кетоконазол), Янссен Фармацевтика НВ, Бельгия (изучение токсических свойств);
- Сертаконазол субстанция, Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Индия (изучение противогрибковой активности).

В качестве плацебо использовали смесь вспомогательных веществ, входящих в состав препарата Сертаверин® шампунь лекарственный 2%, АО «ВЕРТЕКС», Россия.

Способ применения. Использовано наружное (накожное) нанесение препаратов крысам, аналогичное применению в клинической практике. Исследуемые вещества наносили равномерно на предварительно освобожденный от шерсти участок кожи размером 2×2 см, составляющий примерно 10% общей площади поверхности тела животного. После нанесения исследуемых

² В настоящее время препарат Сертаверин® шампунь лекарственный 2% (АО «ВЕРТЕКС», Россия) зарегистрирован в Российской Федерации (РУ № ЛП-008238 от 09.03.2022).

препаратов на эту область накладывали повязки для предотвращения попадания препаратов в желудочно-кишечный тракт животных³. Время экспозиции составляло 30 мин, после чего препараты смывали. По мере необходимости в ходе исследования удаление шерсти проводили повторно.

За один раз на поверхность кожи тестируемый препарат и препараты сравнения наносили в объеме не более 0,5 мл/животное (максимальный объем препаратов, который может быть нанесен на подготовленный участок кожи).

Дизайн исследования по оценке безопасности. Дизайн исследования был построен с учетом современных норм биоэтики и соблюдения основных принципов 3R (Replacement, Reduction, Refinement: замещение, сокращение, улучшение) с использованием минимального количества животных [13].

Для оценки безопасности, включавшей изучение общетоксических свойств и местнораздражающего действия, было сформировано 6 групп животных по 10 самцов и 10 самок в каждой.

Животные 1-й группы получали плацебо тестируемого препарата в дозе 1,5 мл/животное (нанесение 3 раза/сут по 0,5 мл/животное), 2-й группы – тестируемый препарат Сертаверин® в дозе 0,5 мл/животное (1 раз/сут), 3-й группы – тестируемый препарат Сертаверин® в дозе 1,5 мл/животное (нанесение 3 раза/сут по 0,5 мл/животное), 4-й группы препарат сравнения Сертамикол® в дозе 0,5 мл/животное (1 раз/сут), 5-й группы – препарат сравнения Сертамикол® в дозе 1,5 мл/животное (нанесение 3 раза/сут по 0,5 мл/животное), 6-й группы – препарат сравнения Низорал® в дозе 1,5 мл/животное (нанесение 3 раза/сут по 0,5 мл/животное).

Препараты наносили животным в течение 28 сут, период отсроченного наблюдения составил 14 сут. Поскольку у животных, получавших плацебо и препараты Сертаверин® и Низорал®, были зарегистрированы признаки местнораздражающего действия, было принято решение о снижении доз. С 10 сут эксперимента группы, получавшие исследуемые препараты в дозе 0,5 мл/животное (группы 2 и 4), стали получать препараты 1 раз/сут в объеме 0,1 мл/животное; группы, получавшие исследуемые препараты в дозе 1,5 мл/животное (группы 3, 5 и 6) и плацебо (группа 1) – 0,3 мл/животное 1 раз/сут. После

восстановления кожных покровов с 15 сут эксперимента животные стали получать препараты в изначально запланированных дозах, но был изменен режим нанесения шампуней и плацебо (ограничено время экспозиции до 30 мин) и введена дополнительная манипуляция по смыву препаратов через 30 минут после нанесения.

На протяжении всего эксперимента осуществляли еженедельный осмотр животных, взвешивание.

Локомоторную активность животных изучали на 28 сут эксперимента – и на 42 сут для регистрации отсроченных влияний. Горизонтальную и вертикальную активности животных изучали в автоматизированной установке «Мак-2» (Санкт-Петербург, Россия) в течение 15 мин.

На 28 и 42 сут эксперимента животным проводили клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Mythic 18 Vet (Orphee, Швейцария). Определяли количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, лейкоцитарную формулу.

Биохимические показатели крови на 29 и 43 сут эксперимента определяли на биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания) и в соответствии с инструкциями производителя. Оцениваемые параметры в сыворотке крови: трансаминазы (аланининовая (Ед/л) и аспарагиновая (Ед/л)), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), альбумин (г/л), щелочная фосфатаза (Ед/л), общий белок (г/л), триглицериды (ммоль/л), холестерин (ммоль/л), отношение альбумины/глобулины (расчетные значения), общий билирубин (мкмоль/л), глобулин (расчетные значения), глюкоза (ммоль/л).

Эвтаназию крыс осуществляли с помощью CO₂-камеры с последующим обескровливанием полостей сердца. Эвтаназию 50% животных из каждой группы осуществляли на 29 сут эксперимента по окончании нанесения препаратов, оставшихся животных каждой группы – на 43 сут.

Патоморфологическое исследование. После эвтаназии животных тщательно обследовали на предмет внешних патологических признаков. Органы, извлеченные при некропии, взвешивали. Было проведено гистологическое

³ ГОСТ 32642-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном накожном поступлении. 28/21-дневный тест.

Test No. 410: Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD: OECD Publishing, Paris; 1981. <https://doi.org/10.1787/9789264070745-en>

исследование следующих органов: аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, мочевой пузырь, надпочечники, семенники (самцы), яичники (самки), подчелюстные лимфатические узлы, щитовидная железа, головной мозг, участок кожи с подлежащими тканями в месте нанесения.

Для оценки местнораздражающего действия в ходе клинических наблюдений и осмотров отмечали все отклонения во внешнем виде наружных кожных покровов в месте нанесения препаратов. При патоморфологическом исследовании в ходе проведения некропсии визуально регистрировали отклонения во внешнем виде наружного кожного покрова и подлежащих мягких тканей в области нанесения препаратов. Далее проводили гистологическое исследование тканей, непосредственно контактировавших с исследуемыми объектами.

Дизайн исследования фармакокинетики.

Для оценки сравнительной фармакокинетики тестируемого препарата Сертаверин® и препарата сравнения Сертамикол® животные были распределены в 2 группы по 50 животных (10 подгрупп по числу временных точек по 5 животных в каждой подгруппе, распределение проведено методом модифицированной блочной рандомизации [14, 15]). Препарат Низорал® шампунь лекарственный не был использован в данной части исследования, так как содержит иное действующее вещество (МНН кетоконазол). Нанесение препаратов крысам проведено в одинаковой дозе (максимально возможной для однократного нанесения данному виду животных) 0,5 мл препарата (10 мг действующего вещества) каждому животному, однократно, на предварительно освобожденный от шерсти участок кожи размером 2×2 см. Согласно рекомендациям⁴ для сравнительной оценки фармакокинетики двух препаратов или ГЛФ с одним действующим веществом достаточно изучения в одной терапевтической дозе.

Образцы крови отбирали из полостей сердца в процессе эвтаназии. Эвтаназию осуществляли с помощью CO₂-камеры. После эвтаназии

у животных были отобраны образцы печени и кожи в месте нанесения. Отбор биообразцов осуществляли на временных точках до нанесения (0 мин), через 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после применения.

Определение содержания сертаконазола в биологических образцах (плазма крови крыс) выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием с использованием предварительно разработанной методики. Анализ выполнен с использованием колонки Luna C18(2) 4,6×150 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) с предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США), в изократическом режиме элюирования смесью 0,03% раствора трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в соотношении 50:50, скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 225 нм; температура термостата колонок 40±1°C. Подготовка проб к анализу включала осаждение белков плазмы крови ацетонитрилом (в объемном соотношении 1:3) с последующей заменой растворителя. Органы (печень) предварительно гомогенизировали (с водой очищенной в соотношении 1:1), ткани (кожу в месте нанесения) измельчали ножами и обрабатывали в ультразвуковой ванне при температуре 40°C 30 мин (с водой очищенной в соотношении 1:1), затем также очищали осаждением ацетонитрилом с последующей заменой растворителя. Биоаналитические методики были валидированы в соответствии с рекомендациями⁵ в диапазоне концентраций от 0,06 до 93 мкг/мл (плазма крови) и от 0,02 до 90 мкг/г (органы и ткани на примере печени) по показателям: селективность, нижний предел количественного определения (НПКО), калибровочный диапазон, точность и прецизионность. По всем валидационным параметрам получены удовлетворительные результаты, что свидетельствовало о возможности дальнейшего использования методик для изучения фармакокинетики препаратов на крысах.

Изучение противогрибкового действия. Изучение противогрибковой активности было проведено в тесте по определению МПК методом

⁴ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 845–855.

⁵ ICH Q2A. Text on validation of analytical procedures. ICH harmonised tripartite guideline. Geneva; 1994.

ICH Q2B. Validation of analytical procedure: methodology. ICH harmonised tripartite guideline. Geneva; 1996.

Bioanalytical method validation. Guidance for industry. FDA; 2018.

Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009. EMA; 2011.

⁶ ГОСТ Р ИСО 16256-2015 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Референтный метод для тестирования активности *in vitro* антимикробных препаратов в отношении дрожжевых грибов, вызывающих инфекционные заболевания».

Таблица 1. Питательные среды для постановки теста по определению минимальной подавляющей концентрации

Table 1. Culture media for minimum inhibitory concentration determination

Питательная среда и добавки к ней <i>Culture medium and additives</i>	Цель использования питательной среды <i>Purpose of culture media</i>
Сабуро бульон (НИЦФ, Россия) с добавлением Твин 60 (Industria Chimica Panzeri S.r.l., Италия), глицерина («ЛенРеактив», Россия) и масла оливкового (IDEAL, Испания) <i>Sabouraud broth (Research Centre for Pharmacotherapy, Russia) with Tween 60 (Industria Chimica Panzeri S.r.l., Italy), glycerol (LenReagent, Russia) and olive oil (IDEAL, Spain)</i>	Активация тест-штаммов <i>Activation of test strains</i>
Сабуро агар (Merck, Германия) с добавлением селективных добавок: глицерин, глицерин моностеарат (Musim Mas, Индонезия), Твин 60 (Industria Chimica Panzeri S.r.l., Италия), оливковое масло, желчь (НИЦФ, Россия) <i>Sabouraud 2% glucose agar (Merck, Germany) with selective additives: glycerol, glycerol monostearate (Musim Mas, Indonesia), Twin 60 (Industria Chimica Panzeri S.r.l., Italy), olive oil, bile (Research Centre for Pharmacotherapy, Russia)</i>	Пересев тест-штаммов <i>Passage of test strains</i>
Среда RPMI-1640 («БиолоТ», Россия), содержащая 0,165 М буфера 3-[N-морфолино] пропансульфоновой кислоты (MOPS) («ПанЭко», Россия), 0,5% Твин 60, 2% олеиновой кислоты (Sinar Mas, Индонезия) <i>RPMI-1640 medium (BioloT, Russia) containing 0.165 M 3-[N-morpholino] propanesulfonic acid buffer (MOPS) (PanEco, Russia), 0.5% Tween 60, 2% oleic acid (Sinar Mas, Indonesia)</i>	Постановка теста в 96-луночных планшетах <i>Testing in 96-well plates</i>
mLN-агар, приготовленный из компонентов: пептон (НИЦФ, Россия), глюкоза (Weifang Shengtai Medicine Co, Ltd., Китай), экстракт дрожжевой (НИЦФ, Россия), желчь, глицерин, глицерин моностеарат, Твин 60, оливковое масло, агар (Laboratorios Conda, S.A., Испания), вода очищенная <i>mLN-agar prepared from the following components: peptone (Research Centre for Pharmacotherapy, Russia), glucose (Weifang Shengtai Medicine Co., Ltd, China), yeast extract (Research Centre for Pharmacotherapy, Russia), bile, glycerol, glycerol monostearate, Twin 60, olive oil, agar (Laboratorios Conda, S.A., Spain), purified water</i>	Контроль посевой дозы инокулята <i>Inoculum dose control</i>

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

серийных микроразведений в питательном бульоне⁶. В качестве тест-системы использовали эталонный штамм *Malassezia furfur* (Robin) Baillon (ATCC® 46265™) и 4 клинических изолята *Malassezia furfur* из коллекции музея лаборатории микробиологии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Работа была рассмотрена на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» и одобрена для проведения (протокол БЭК от 06.06.2018 № 1.34/18).

Перед началом исследования подготавливали питательные среды из сухих сред промышленного производства в соответствии с инструкцией изготовителя с добавлением необходимых компонентов (табл. 1).

Для определения МПК методом серийных микроразведений использовали следующие концентрации Сертаверина® и субстанции сертаконазола: 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,125, 0,0625, 0,03125, 0,01562, 0,00781, 0,0039, 0,00195, 0,00097 мкг/мл. Серийные двойные

разведения исследуемых объектов готовили в день постановки теста, полученные растворы вносили в лунки 96-луночных планшетов, после чего подготавливали инокулюмы тест-штаммов. Инокулюм готовили путем растворения колоний тест-штаммов в стерильной дистиллированной воде для получения суспензии с концентрацией клеток от $5,0 \times 10^3$ до $5,0 \times 10^4$ КОЕ/мл. Планшеты инокулировали в течение 30 мин стандартизованной суспензией инокулюма в целях сохранения концентрации жизнеспособных клеток. В каждую лунку, содержащую 100 мкл разведенного в бульоне исследуемого объекта, добавляли в равном объеме суспензию тест-штамма.

Для подтверждения внесенного количества клеток тест-штаммов в планшеты из инокулюма делали десятикратные разведения с последующим высевом на чашки Петри с mLN-агаром. Далее инокулированные планшеты и чашки Петри убирали в термостат на инкубацию. Планшеты инкубировали при температуре

⁷ ГОСТ Р ИСО 16256-2015 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro. Референтный метод для тестирования активности in vitro антимикробных препаратов в отношении дрожжевых грибов, вызывающих инфекционные заболевания».

35±2°C в течение 18–20 ч, чашки Петри – в течение 4–7 сут при температуре 35°C.

Рост *Malassezia furfur* в микропланшетах оценивали визуально при достаточном росте испытуемого организма и спектрофотометрически⁷ при длине волны 565 нм с использованием планшетного спектрофотометра Xmark (Bio-Rad, США).

Сравнение противогрибкового действия тестируемого препарата с препаратами сравнения не входило в задачи исследования.

Анализ данных. Для всех данных исследования безопасности была применена описательная статистика: данные проверены на соответствие закону нормального распределения (по критерию Шапиро–Уилка), рассчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$) или медиана и квартильный размах ($Me(Q_1; Q_3)$). Для оценки межгрупповых различий данных с признаками нормального распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением *post hoc* с использованием теста Тьюки. Для оценки данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, был применен критерий Краскела–Уоллиса.

Фармакокинетические параметры (максимальная концентрация C_{max} , время достижения максимальной концентрации T_{max} , площадь под кривой «концентрация–время» AUC , среднее время удерживания MRT , период полувыведения $T_{1/2}$ и показатель скорости всасывания C_{max}/AUC_t) рассчитаны внемоделным методом статистических моментов [16] с использованием приложения PKSolver для Microsoft Office Excel. Для статистической оценки различий между фармакокинетическими параметрами был применен двухвыборочный *t*-тест для средних.

МПК исследуемых препаратов должна соответствовать лунка с наименьшей их концентрацией без признаков видимого роста микроорганизма (прозрачный бульон). Прозрачность бульона была оценена визуально в проходящем свете и спектрофотометрическим методом при длине волны 565 нм. Данные МПК представляли в виде индивидуальных значений по каждому тест-штамму и тестируемому объекту отдельно и в виде медианы и квартильного размаха ($Me(Q_1; Q_3)$). Различия определяли с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни.

Различия были определены при уровне значимости $p=0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Оценка безопасности

Оценка безопасности включала сравнительное изучение местнораздражающего и общетоксического действия.

За весь период эксперимента случаев гибели животных не зарегистрировано. Результаты клинического наблюдения показали, что нанесение тестируемого препарата Сертаверин®, препарата сравнения Низорал® и нанесение плацебо тестируемого препарата привело к развитию признаков местнораздражающего действия начиная со 2–3 сут эксперимента (отмечалось покраснение в месте нанесения с последующим развитием эксфолиаций и эрозивных повреждений кожных покровов). В группах животных, получавших препарат сравнения Сертамикол® в дозе 1,5 мл/животное, признаки местнораздражающего действия отмечены в единичных случаях начиная с 8 сут эксперимента, в группе с дозой 0,5 мл/животное – с 13 сут эксперимента. Развитие признаков местнораздражающего действия сопровождалось изменением поведения животных, наблюдалась агрессия и повышение реакции на раздражители. В связи с этим дозы для нанесения были снижены с 10 сут эксперимента. Изменение режима дозирования способствовало постепенному снижению частоты и выраженности кожной реакции, выраженность поведенческих изменений также снижались. К 15 сут эксперимента наблюдали восстановление кожных покровов, после которого животные стали получать препараты в изначально запланированных дозах, но было ограничено время их экспозиции до 30 мин и введена дополнительная манипуляция по смыслу препаратов (через 30 мин после нанесения). Такая схема в большей степени соответствовала планируемому способу клинического применения исследуемых препаратов и позволила нивелировать проявление указанных выше нежелательных эффектов. К окончанию периода нанесения препаратов (на 28 сут эксперимента) повреждения кожных покровов наблюдали у 20% самцов и 40–50% самок в группах, получавших тестируемый препарат и препарат сравнения Низорал® в дозе 1,5 мл/животное, у 10% животных групп, получавших препарат сравнения Сертамикол® в дозе 0,5 мл/животное, и у 20–30 % животных – в дозе 1,5 мл/животное. То есть к окончанию курса нанесения препаратов отличий в частоте встречаемости признаков местнораздражающего действия между группами, получавшими сравниваемые препа-

раты в эквивалентных дозах, не отмечалось, что подтвердилось и данными гистологического анализа. По окончании периода отсроченного наблюдения признаки местнораздражающего действия наблюдали в единичных случаях только у самок, получавших исследуемые препараты в максимальной дозе.

Оценка динамики массы тела показала, что в течение первой недели нанесений в группах самцов и самок, получавших тестируемый препарат Сертаверин® в дозе 1,5 мл/животное, наблюдалось замедление положительной динамики массы тела относительно группы контроля и группы, получавшей Сертамикол® в эквивалентной дозе. В группе, получавшей Низорал® в дозе 1,5 мл/животное, отмечена аналогичная тенденция, не достигшая статистической значимости. К 14 сут эксперимента и далее (в том числе и в период отсроченного наблюдения) в группах самцов и самок, получавших тестируемый препарат в дозе 1,5 мл/животное, динамика массы тела нормализовалась, отличий между животными, получавшими препараты в эквивалентных дозах, а также отличий экспериментальных групп от группы, получавшей плацебо, не отмечалось.

Исследуемые препараты не оказали влияния на локомоторную активность экспериментальных животных как непосредственно по окончании периода введения, так и в период отсроченного наблюдения.

Не отмечено влияния препаратов на параметры, оцениваемые при клиническом и биохимическом анализе крови. Статистически значимых отличий между самцами и самками, получавшими препараты в эквивалентных дозах, за весь период эксперимента выявлено не было.

По результатам патоморфологического исследования как на 29, так и на 43 сут эксперимента патологических изменений внутренних органов, связанных с действием исследуемых препаратов, не обнаружено. Выявленный в двух случаях поствоспалительный фиброз кожи встречался у животных в группах, получавших исследуемые препараты в максимальной дозе. Исследуемые препараты в результате многократного кожного нанесения оказали сопоставимое частично обратимое в период отсроченного наблюдения местнораздражающее действие.

Полученные данные указывают на необходимость обязательного соблюдения рекомендуемого режима дозирования тестируемого препарата.

Исследование фармакокинетики

Разработка и валидация биоаналитических методик. Сертконазол — 1-[2-[(7-Хлорбензо[b]тиен-3-ил)метокси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1H-имидазол, противогрибковое лекарственное средство (рис. 1).

Для определения сертконазола в различных объектах оптимально применение ВЭЖХ с использованием обращенно-фазовых сорбентов, УФ- или масс-спектрометрического детектирования и подвижных фаз, состоящих из ацетонитрила или метанола и водных буферных растворов с низкими значениями pH [17–19]. Хроматографические условия и процедура пробоподготовки оптимизированы с учетом экспериментальных возможностей конкретной лаборатории. Основные валидационные параметры разработанных методик представлены в таблице 2.

По всем критериям получены удовлетворительные результаты, подтверждающие возможность дальнейшего использования биоаналитических методик для изучения фармакокинетики препаратов сертконазола.

Оценка фармакокинетики. В рамках сравнительного исследования фармакокинетики были изучены два препарата с МНН сертконазол, представляющие собой различные ГЛФ для наружного применения: шампунь лекарственный (тестируемый препарат Сертаверин®) и раствор для наружного применения (препарат сравнения Сертамикол®).

После однократного нанесения исследуемых препаратов в плазме крови обнаружены незначительные концентрации сертконазола, близкие к нижнему пределу количественного определения (НПКО) используемой биоаналитической методики (рис. 2А). Полученные

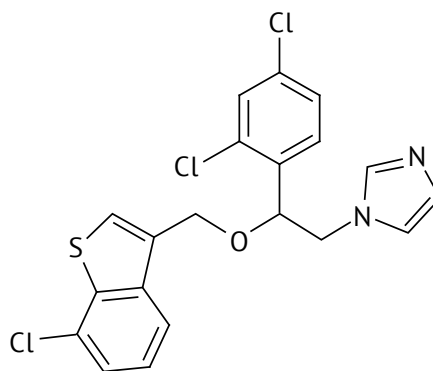


Рис. 1. Структурная формула сертконазола

Fig. 1. Structural formula of sertaconazole

Таблица 2. Валидационные параметры методики определения сертаконазола в биоматериале крыс

Table 2. Validation parameters of the analytical procedure for sertaconazole assay in rat biological materials

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>	
	Плазма крови <i>Blood plasma</i>	Гомогенат печени <i>Liver homogenate</i>
Калибровочный диапазон <i>Calibration range</i>	0,06–93 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$)	0,02–90 мкг/г ($\mu\text{g/g}$)
Уравнение регрессии* <i>Regression equation*</i>	$Y = 79830X + 1749$	$Y = 86944X - 407$
Коэффициент корреляции <i>r</i> <i>Correlation coefficient r</i>	0,9998	0,9989
НПКО <i>LLOQ</i>	0,06 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$)	0,02 мкг/г ($\mu\text{g/g}$)
Точность / <i>Accuracy</i> , % 93 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 90 мкг/г ($\mu\text{g/g}$) 50 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 50 мкг/г ($\mu\text{g/g}$) 0,18 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 0,08 мкг/г ($\mu\text{g/g}$) 0,06 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 0,02 мкг/г ($\mu\text{g/g}$)	1,1 3,1 0,9 19,5	2,8 1,7 1,8 1,5
Прецизионность / <i>Precision</i> , %** 93 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 90 мкг/г ($\mu\text{g/g}$) 50 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 50 мкг/г ($\mu\text{g/g}$) 0,18 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 0,08 мкг/г ($\mu\text{g/g}$) 0,06 мкг/мл ($\mu\text{g/mL}$); 0,02 мкг/г ($\mu\text{g/g}$)	1,1 1,2 2,6 5,8	1,3 2,6 6,4 5,6

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

Примечание. НПКО — нижний предел количественного определения.

* Y — площадь пика сертаконазола, X — концентрация сертаконазола, мкг/мл для плазмы крови, мкг/г для гомогенатов органов тканей.

** Указаны значения для плазмы крови; для органов и тканей.

Note. LLOQ, lower limit of quantification.

* Y, sertaconazole peak area, X, sertaconazole concentration ($\mu\text{g/mL}$ for blood plasma, $\mu\text{g/g}$ for tissue organ homogenates).

** Values for blood plasma; values for organs and tissues.

результаты не позволили провести расчет фармакокинетических параметров. Эти результаты согласуются с данными литературы о низкой или отсутствующей системной биодоступности сертаконазола при наружном применении⁸ [4].

Однако сертаконазол быстро поступал в печень (рис. 2В) и ткани кожи (рис. 2С), уже через 15 мин было установлено значимое увеличение концентрации сертаконазола во всех биообразцах тканей. После введения препарата сравнения Сертамикол® наблюдали значительно более интенсивный (среднее значение C_{max} составило 4,78±0,39 мкг/г) подъем концентрации сертаконазола в печени крыс, чем после введения тестируемого препарата Сертаверин® (среднее значение C_{max} составило 1,15±0,17 мкг/г).

В коже крыс наблюдали несколько менее интенсивный подъем концентрации сертаконазола (среднее значение C_{max} составило 52,61±13,71 мкг/г) после нанесения

препарата сравнения, чем после введения тестируемого препарата (среднее значение C_{max} составило 88,97±0,23 мкг/г). Максимальную концентрацию действующего вещества в печени наблюдали через 0,75–2 ч после нанесения, в коже — через 0,5–1 ч после нанесения. К 8 ч эксперимента после нанесения препарата в печени было обнаружено около 5–6% от максимальной концентрации сертаконазола; в тканях кожи — около 10–15% от максимальной концентрации сертаконазола; к 24 ч после нанесения препарата сертаконазол не был обнаружен ни в одной пробе печени крыс, в пробах кожи — менее 7% от максимальной концентрации.

Основные параметры, характеризующие степень проникновения сертаконазола в ткани печени и кожу (в месте нанесения), приведены в таблице 3.

На основании полученных данных сделано заключение о том, что проникновение

⁸ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f80c25e1-4aac-40d9-be7c-93d9201196bb&t=

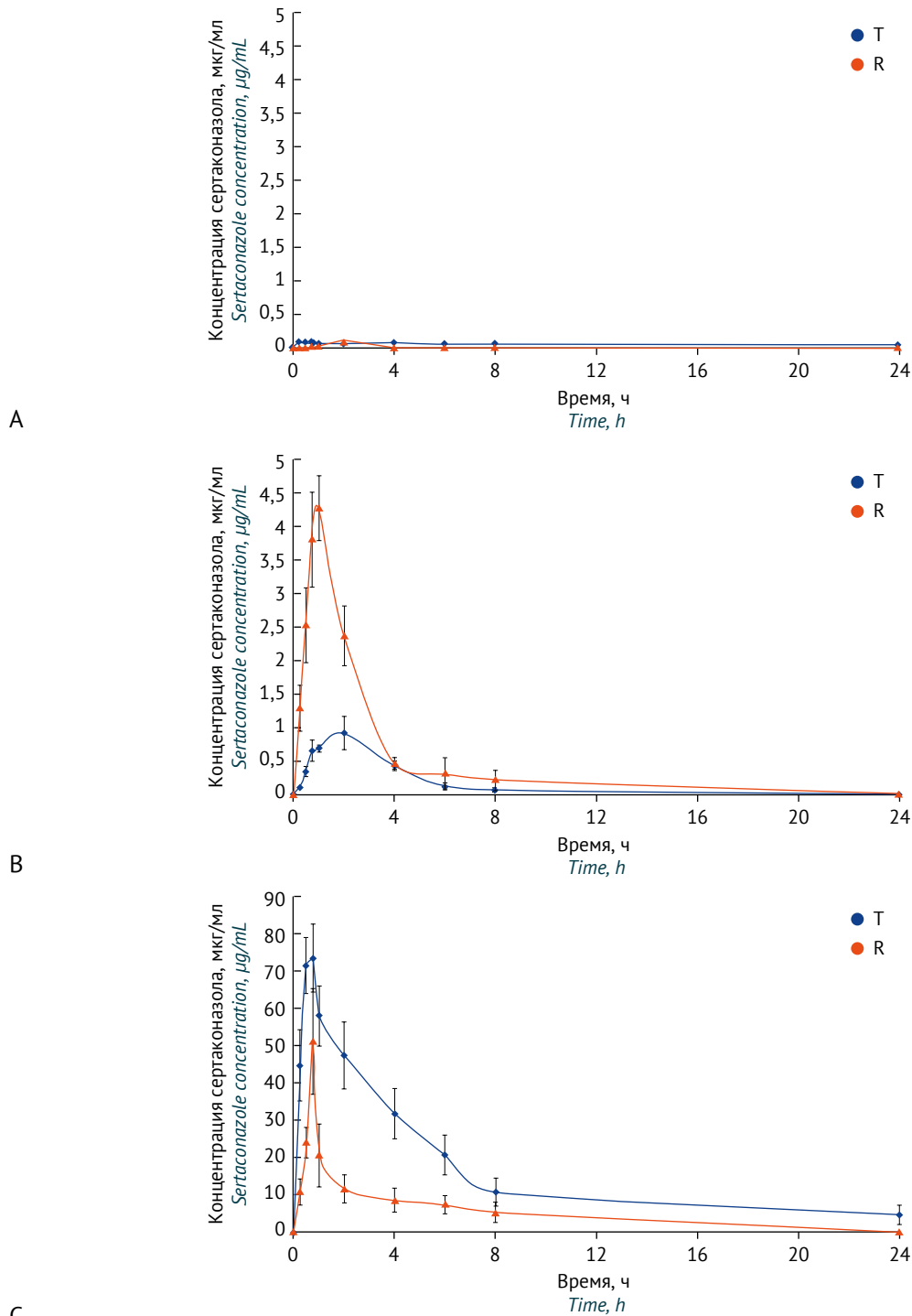


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Кривые «концентрация–время» изменения содержания сертаконазола в плазме крови (А), печени (В) и коже в месте нанесения (С) после однократного наружного нанесения препаратов Сертаверин® шампунь лекарственный 2% (Т) и Сертамикол® раствор для наружного применения 2% (R) в дозе 0,5 мл/животное в линейных координатах (количество животных $n=5$, среднее арифметическое и стандартное отклонение $\bar{X} \pm S\bar{X}$)

Fig. 2. Concentration–time curves for sertaconazole in plasma (A), liver (B), and skin at the application site (C) after single topical application of Sertaverin® 2% shampoo (T) and Sertamicol® 2% solution for external use (R) at a dose of 0.5 mL per animal, in linear coordinates (number of animals, $n=5$; mean and standard deviation, $\bar{X} \pm S\bar{X}$)

Таблица 3. Основные показатели, характеризующие степень проникновения сертаконазола в печень и кожу после однократного наружного нанесения тестируемого препарата Сертаверин® шампунь лекарственный 2% (Т) и препарата сравнения Сертамикол® раствор для наружного применения 2% (R) в дозе 0,5 мл/животное, мкг/г (количество животных $n=5$)

Table 3. Main parameters of sertaconazole penetration to the liver and skin after a single topical application of Sertaverin® 2% medicated shampoo (test product, T) and Sertamicol® 2% solution for external use (reference product, R) at a dose of 0.5 mL/animal (number of animals, $n=5$)

Препарат Product	Биоматериал Biological material	Показатели Parameters			
		C_{max} , мкг/г C_{max} , µg/g	AUC_{0-24} , ч*мкг/г AUC_{0-24} , h*µg/g	MRT_T , ч MRT_T , h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h
T	Печень / liver	1,1±0,4	3,0±1,5	3,6±1,0	2,1±0,8
R	Печень / liver	4,8±0,9	9,7±2,9	2,4±1,2	1,4±0,8
T	Кожа / skin	89,0±0,5	395,9±134,2	10,0±6,9	7,8±4,9
R	Кожа / skin	52,6±30,7	109,0±67,2	5,9±3,0	4,7±1,4

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

Примечание. Данные представлены в формате $\bar{X} \pm S\bar{x}$ — среднее арифметическое и стандартное отклонение; C_{max} — максимальная концентрация; AUC — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале дозирования 0–24 ч; MRT — среднее время удерживания; $T_{1/2}$ — период полувыведения.

Note. Data are presented as $\bar{X} \pm S\bar{x}$ (mean concentration and standard deviation). C_{max} , maximum concentration; AUC , area under the curve; MRT , mean retention time; $T_{1/2}$, half-life time.

сертаконазола в ткани печени после нанесения ГЛФ в форме раствора примерно в 3 раза интенсивнее, чем после нанесения ГЛФ в форме шампуня (различия статистически значимы, $p<0,05$). Это может свидетельствовать о меньшей системной доступности сертаконазола в форме шампуня, что является преимуществом в случае лекарственных форм для наружного применения. Для параметров MRT и $T_{1/2}$ для тканей печени для двух исследованных препаратов различия статистически не значимы ($p>0,05$).

Проникновение сертаконазола в ткани кожи после нанесения ГЛФ в форме раствора примерно в 4 раза менее интенсивное, чем после нанесения ГЛФ в форме шампуня (различия статистически значимы, $p<0,05$). Это согласуется с высказанным выше предположением о преимуществе использования шампуня по сравнению с раствором. Для параметров MRT и $T_{1/2}$ для тканей кожи для двух исследованных препаратов различия статистически не значимы ($p>0,05$).

При сопоставлении данных, полученных для двух типов биоматериала (ткани печени и ткани кожи), установлено, что уровень максимальных концентраций сертаконазола в тканях кожи (50–90 мкг/г) значительно выше, чем в печени (1–5 мкг/г); среднее время удерживания (6–10 ч) и период полувыведения (5–8 ч)

в тканях кожи выше, чем в тканях печени (2,4–3,6 ч и 1,4–1,7 ч соответственно). Относительная биодоступность сертаконазола из ГЛФ в виде шампуня по отношению к ГЛФ в виде раствора для наружного нанесения в тканях печени составила около 30%, в тканях кожи (в месте нанесения) — около 363%. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о более низкой системной доступности и более высокой относительной биодоступности в месте нанесения (тканях кожи) препарата в форме шампуня по сравнению с ГЛФ в виде раствора, и, следовательно, о потенциальных преимуществах новой для данного действующего вещества лекарственной формы в клинической практике.

Отметим, что после наружного применения исследованных препаратов были обнаружены сравнительно низкие концентрации действующего вещества в плазме крови и сравнительно высокие его концентрации в печени. Это может свидетельствовать не только о наличии системной доступности сертаконазола при наружном применении, но также и о сравнительно быстром его распределении в органы. Поэтому, планируя дизайн эксперимента по сравнительному изучению фармакокинетики лекарственных средств для наружного применения, целесообразно включать оценку не только

⁹ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 845–55.

Таблица 4. Результаты оценки минимальной подавляющей концентрации сертаконазола в лекарственных средствах

Table 4. Results of minimum inhibitory concentration determination for sertaconazole medicinal products

Тест-штамм <i>Malassezia furfur</i> Test strain <i>Malassezia furfur</i>	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл (в пересчете на действующее вещество) <i>Minimum inhibitory concentration, µg/mL (on the active substance basis)</i>	
	Сертаверин® шампунь 2% <i>Sertaverin® 2% shampoo</i>	Сертаконазол субстанция <i>Sertaconazole active substance</i>
1	32	32
2	32	16
3	16	64
4	64	64
ATCC 46265	32	32
Me (Q1;Q3)	32 (32;32)	32 (32;64)

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

Примечание. Me(Q1;Q3) — медиана и квартильный размах.

Note. Me(Q1;Q3), median and interquartile range.

системной биодоступности (то есть анализ содержания действующего вещества в плазме крови) и в месте применения (как рекомендовано⁹), но и в наиболее васкуляризованных органах, чаще всего отвечающих за метаболизм и выведение (например, в печени и, возможно, в почках).

Противогрибковое действие

Результаты оценки противогрибкового действия представлены в таблице 4.

Препарат Сертаверин® в виде ГЛФ проявил схожую активность с субстанцией сертаконазола в отношении *Malassezia furfur*, таким образом, вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственной формы шампунь, не изменили антимикробную активность сертаконазола.

Для препарата Сертаверин® шампунь лекарственный 2% и субстанции сертаконазол значения МПК в отношении эталонного штамма *M. furfur* (ATCC 46265) и 4-х клинических изолятов *M. furfur* составили от 16 до 64 мкг/мл, что соответствовало данным литературы (МПК для сертаконазола — 52 мкг/мл [20]).

Можно ожидать высокую терапевтическую эффективность лекарственного препарата Сертаверин®, шампунь лекарственный 2% (АО «ВЕРТЕКС», Россия) при применении в клинической практике, поскольку 1 мл шампуня содержит 20 мг (20 000 мкг) действующего вещества, что более чем в 300 раз превышает МПК.

При проведении клинических исследований целесообразно предусмотреть дизайн

с использованием лабораторно-диагностических методов по оценке локомоторной активности, биохимических показателей «печеночных проб» как органа-мишени для накопления препарата, а также оценки раздражающего действия в месте нанесения препарата у человека.

Выводы

1. При накожном нанесении в течение 28 сут исследуемые препараты по результатам оценки общетоксических свойств не оказали существенного токсического влияния на организм лабораторных животных (крыс). Изменения в поведении животных (агрессия, повышение реакции на раздражители) развились на фоне повреждений кожных покровов, степень выраженности изменений была сопоставима между группами, получавшими тестируемый препарат Сертаверин® и препарат сравнения Низорал® в эквивалентных дозах. Исследуемые препараты в результате многократного накожного нанесения оказали сопоставимое частично обратимое в период отсроченного наблюдения местнораздражающее действие.

2. После однократного нанесения препаратов Сертаверин® и Сертамикол® в плазме крови обнаружены незначительные концентрации сертаконазола; сертаконазол интенсивно распределялся в сильно васкуляризованный орган — печень, и орган-мишень — кожу в месте нанесения. Проникновение сертаконазола в ткани печени после нанесения ГЛФ в форме шампуня

примерно в 3 раза меньше, чем после нанесения ГЛФ в форме раствора, что может свидетельствовать о меньшей системной доступности сертаконазола в форме шампуня, следовательно, более низких рисках развития системных побочных эффектов. Проникновение сертаконазола в ткани кожи после нанесения ГЛФ в форме шампуня примерно в 4 раза более интенсивное, чем после нанесения ГЛФ в форме раствора, что также является преимуществом в случае лекарственных форм для наружного применения.

3. Сертаверин®, шампунь лекарственный 2%, сопоставим по ингибирующему действию с субстанцией сертаконазола, МПК ≤ 16 –64 мкг/мл (в пересчете на действующее вещество).

Таким образом, препарат Сертаверин®, шампунь лекарственный 2% (АО «ВЕРТЕКС», Россия), благодаря синергическому двойному механизму действия (фунгицидному и фунгистатическому), широкому антимикотическому спектру действия, липофильным свойствам молекулы, а также низкой системной абсорбции и интенсивному накоплению в месте нанесения может являться эффективной и безопасной альтернативой существующим на фармацевтическом рынке лекарственным препаратам для терапии кожных заболеваний волосистой части головы, вызванных дрожжеподобными микроорганизмами *Malassezia* spp., в частности себорейного дерматита.

Литература / References

1. Peyrí J, Leonart M, the Spanish Group of the SEBDERM Study. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(7):476–82 (In Spanish). [https://doi.org/10.1016/s1578-2190\(07\)70491-2](https://doi.org/10.1016/s1578-2190(07)70491-2)
2. Kim GK. Seborrheic dermatitis and malassezia species: how are they related? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2(11):14–7. PMID: 20725575
3. Agut J, Palacín C, Salgado J, Casas E, Sacristán A, Ortiz JA. Direct membrane-damaging effect of sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(5A):721–4. PMID: 1627191
4. Farré M, Ugena B, Badenas JM, Márquez M, Roset P, Ortiz JA. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(5A):752–4. PMID: 1627199
5. Матушевская ЕВ, Свирщевская ЕВ. Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;(5):106–11. Matushevskaya EV, Svyzhevskaya EV. Topical forms of sertaconazole in the treatment of fungal infections of the skin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2014;(5):106–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-106-111>
6. Pedragosa R, González B, Martín M, Herrero E, Roset P, Márquez M, et al. Therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic sertaconazole in the treatment of cutaneous dermatophytosis. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(5A):760–3. PMID: 1627202
7. Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Giusiano G, Marcos-Arias C, Eraso E, Jauregizar N, Quindós G. Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(4):347–58. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296869>
8. Alomar C, Bassas S, Casas M, Crespo V, Ferrándiz C, Fonseca E, et al. Multi-centre double-blind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2% cream in comparison with miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(5A):767–73. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.04.006>
9. Pfaller MA, Sutton DA. Review of *in vitro* activity of sertaconazole nitrate in the treatment of superficial fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;56(2):147–52. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.04.006>
10. Manian M, Madras K, Chaturvedula A, Banga AK. Investigation of the dermal absorption and irritation potential of sertaconazole nitrate anhydrous gel. *Pharmaceutics.* 2016;8(3):21. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8030021>
11. Susilo R, Korting HC, Strauss UP, Menke G, Schuster O, Menke A. Rate and extent of percutaneous absorption of sertaconazole nitrate after topical administration. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(6):338–42. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296869>
12. Tavakoli N, Taymouri S, Saeidi A, Akbari V. Thermosensitive hydrogel containing sertaconazole loaded nanostructured lipid carriers for potential treatment of fungal keratitis. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(7):891–901. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1616755>
13. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique.* London: Methuen and Co; 1959.
14. Bland JM. *An introduction to medical statistics.* New York: Oxford University Press; 2000.
15. Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ.* 1999;319(7211):703–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7211.703>
16. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed.* 2010;99(3):306–14. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.01.007>

17. Mandlik SK, Siras SS. RP-HPLC method development and validation for the estimation of sertaconazole nitrate in bulk and tablet dosage form. *Int J Chemtech Res.* 2017;10(1):573–80.
18. Rizk M, Toubar SS, El-Alamin MMA, Azab MMM. Micellar liquid chromatographic determination of sertaconazole and terconazole in bulk, pharmaceutical dosage forms and spiked human plasma. *Bul Fac Pharm Cairo Univ.* 2014;52(1):155–64. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2014.03.002>
19. Wang Y, Pang L, Wu M, Ou N. A validated LC-MS/MS method for determination of sertaconazole nitrate in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877(31):4047–50. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.09.032>
20. Van Gerven F, Odds F.C. The anti-*Malassezia furfur* activity *in vitro* and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents: bifonazole, clotrimazole, flutrimazole, ketoconazole, miconazole and sertaconazole. *Mycoses.* 1995;38(9–10):389–93. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1995.tb00070.x>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.М. Косман* – разработка и валидация биоаналитической методики, проведение анализа фармакокинетических параметров, написание текста рукописи; *М.В. Карлина* – обсуждение результатов оценки фармакокинетики; *В.А. Вавилова* – координация планирования и выполнения исследовательской работы, сбор, анализ и интерпретация данных, обсуждение результатов оценки общетоксического и местнораздражающего действия; *К.Е. Боровкова* – оценка противогрибкового действия; *К.Л. Крышень* – обсуждение результатов оценки противогрибкового действия; *Н.В. Марченко* – идея, критический анализ дизайна исследования и редактирование текста рукописи; *С.А. Копатко* – идея исследования; *И.В. Сычкова* – критический анализ дизайна исследования; *Д.Р. Каргопольцева* – анализ данных литературы и редактирование текста рукописи; *М.Н. Макарова* – критический пересмотр содержания рукописи; *В.Г. Макаров* – критический пересмотр содержания и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Все исследования были выполнены в соответствии с рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Проведение исследований было одобрено на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протоколы заседаний БЭК от 13.04.2018 № 2.23/18, БЭК от 18.04.2018 № 1.24/18.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vera M. Kosman* developed and validated the bioanalytical assay, analysed pharmacokinetic parameters, and drafted the manuscript. *Marina V. Karlina* discussed the pharmacokinetics study results. *Valeria A. Vavilova* coordinated study planning and research activities; collected, analysed, and interpreted data; discussed the general toxicity and local tolerance testing results. *Kristina E. Borovkova* evaluated the antifungal effect. *Kirill L. Kryshen* discussed the results of the antifungal effect assessment. *Natalia V. Marchenko* elaborated the study idea, critically analysed the study design, and edited the manuscript. *Svetlana A. Kopatko* elaborated the study idea. *Irina V. Sychkova* critically analysed the study design. *Dilara R. Kargopol'tseva* analysed literature and edited the manuscript. *Marina N. Makarova* critically revised the manuscript. *Valery G. Makarov* critically revised the manuscript and approved the final version for publication.

Ethics approval. All the experiments were performed according to the recommendations of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The studies were approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY” (Approval No. 2.23/18 of 13.04.2018; Approval No. 1.24/18 of 18.04.2018).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Косман Вера Михайловна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>
kosman.vm@doclinika.ru

Карлина Марина Валерьевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>
karlina.mv@doclinika.ru

Вавилова Валерия Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>
vavilova.va@doclinika.ru

Боровкова Кристина Евгеньевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1571-6549>
borovkova.ke@doclinika.ru

Крышень Кирилл Леонидович, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>
kryshen.kl@doclinika.ru

Марченко Наталья Владимировна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8869-8604>
NMarchenko@vertex.spb.ru

Копатько Светлана Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-0130>
SKopatko@vertex.spb.ru

Сычкова Ирина Викторовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6781-9438>
ISychkova@vertex.spb.ru

Каргопольцева Дилара Рафаэлевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-5223>
DKargopoltseva@vertex.spb.ru

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>
makarova.mn@doclinika.ru

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук,
профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>
makarov.vg@doclinika.ru

Vera M. Kosman, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>
kosman.vm@doclinika.ru

Marina V. Karlina, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>
karlina.mv@doclinika.ru

Valeria A. Vavilova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>
vavilova.va@doclinika.ru

Kristina E. Borovkova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1571-6549>
borovkova.ke@doclinika.ru

Kirill L. Kryshen, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>
kryshen.kl@doclinika.ru

Natalia V. Marchenko, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8869-8604>
NMarchenko@vertex.spb.ru

Svetlana A. Kopatko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-0130>
SKopatko@vertex.spb.ru

Irina V. Sychkova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6781-9438>
ISychkova@vertex.spb.ru

Dilara R. Kargopoltseva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-5223>
DKargopoltseva@vertex.spb.ru

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>
makarova.mn@doclinika.ru

Valery G. Makarov, Dr. Sci. (Med.),
Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>
makarov.vg@doclinika.ru

Поступила 31.01.2023

После доработки 03.03.2023

Принята к публикации 06.06.2023

Online first 29.06.2023

Received 31 January 2023

Revised 3 March 2023

Accepted 6 June 2023

Online first 29 June 2023

УДК 615.256.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-364>

Оригинальная статья | Original article



Изучение безопасности оригинального препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам

А.О. Монакова^{1,2}, Г.Д. Сагарадзе¹, В.Ю. Балабаньян^{1,2}, Н.А. Басалова^{1,2}, А.А. Матичина³, А.А. Матичин³, К.Л. Крышень³, В.С. Попов^{1,2}, Ж.А. Акопян^{1,2}, А.Ю. Ефименко^{1,2,✉}

¹ Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, 27/10, Москва, 119192, Российская Федерация

² Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, 27/1, Москва, 119191, Российская Федерация

³ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Ефименко Анастасия Юрьевна efimenkoay@my.msu.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В настоящее время отсутствуют эффективные и безопасные препараты для лечения идиопатического мужского бесплодия. Эффективность нового препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток (МСК) при бесплодии показана ранее на двух животных моделях: временный крипторхизм у крыс и химиотерапевтическое повреждение сперматогенеза доксорубицином у мышей.

ЦЕЛЬ. Изучение токсических свойств препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Секретом МСК представляет собой набор факторов, секретируемых МСК в среде для кондиционирования DMEM-LG. Для изучения токсичности при однократном применении препарат на основе секрета МСК вводили самцам крыс линии Wistar под белочную оболочку семенника в дозах, в 1,5 и 2,5 раза превышающих терапевтическую дозу (10 условных единиц (УЕ)): 15 УЕ/животное и 25 УЕ/животное соответственно; число животных в каждой группе $n=15$. Для изучения токсических свойств при многократном применении препарат вводили самцам крыс линии Wistar в мышцу бедра на 1, 6 и 12 сут исследования в дозах 15 и 25 УЕ, число животных в каждой группе $n=10$. Для оценки местной переносимости были проведены патологические и гистологические исследования семенников и мышечной ткани бедра в месте введения препарата. В качестве контроля во всех исследованиях использовали группу интактных крыс и группу крыс, которой аналогичным путем вводили среду DMEM без продуктов секреции МСК. Срок наблюдения составлял 14 сут, период отсроченного наблюдения – 42 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При однократном и многократном введении крысам препарата на основе секрета МСК не наблюдали изменений в общем состоянии животных. Однократное введение под белочную оболочку семенника оказало умеренное местнораздражающее действие, которое выражалось в патологическом изменении единичных семенных канальцев, а именно атрофии эпителия (у 70% животных через 14 сут, у 55% – в группе отсроченного наблюдения) и застое спермы (у 70% животных). Аналогичные изменения наблюдали в группе контроля с введением среды DMEM (до 80% животных). При многократном введении патологических изменений ткани не наблюдали. У животных, получавших изучаемый препарат в дозе 25 УЕ

© А.О. Монакова, Г.Д. Сагарадзе, В.Ю. Балабаньян, Н.А. Басалова, А.А. Матичина, А.А. Матичин, К.Л. Крышень, В.С. Попов, Ж.А. Акопян, А.Ю. Ефименко, 2023

внутримышечно, после 3-кратного введения обнаружено обратимое повышение уровня активности щелочной фосфатазы, остальные биохимические показатели у крыс во всех группах были в норме.

ВЫВОДЫ. Препарат на основе секрета МСК обладает приемлемым профилем безопасности при локальном и внутримышечном введении крысам, поскольку не вызывает необратимых патологических изменений в изученных органах и тканях.

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки; секретом мезенхимных стромальных клеток; сперматогенез; грызуны; безопасность; общая токсичность; субхроническая токсичность; местная токсичность

Для цитирования: Монакова А.О., Сагарадзе Г.Д., Балабаньян В.Ю., Басалова Н.А., Матичина А.А., Матичин А.А., Крышень К.Л., Попов В.С., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю. Изучение безопасности оригинального препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):99–116. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-364>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

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

Safety Study of an Original Mesenchymal Stromal Cell Secretome-Based Medicinal Product for Spermatogenesis Restoration

Anna O. Monakova^{1,2}, Georgy D. Sagaradze¹, Vadim Yu. Balabanyan^{1,2}, Nataliya A. Basalova^{1,2}, Alena A. Matichina³, Aleksandr A. Matichin³, Kirill L. Kryshen³, Vladimir S. Popov^{1,2}, Zhanna A. Akopyan^{1,2}, Anastasia Yu. Efimenko^{1,2,✉}

¹ Institute for Regenerative Medicine, Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center
27/10 Lomonosovsky Ave, Moscow 119192, Russian Federation

² Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University,
27/1 Lomonosovsky Ave, Moscow 119991, Russian Federation

³ Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY",
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad region 188663, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Anastasia Yu. Efimenko** efimenkoay@my.msu.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Currently, there are no effective and safe medicinal products for idiopathic male infertility. Previous studies in two animal models of infertility (short-term cryptorchidism in rats and doxorubicin-induced testicular injury in mice) have shown the effectiveness of an originator medicinal product based on the mesenchymal stromal cell (MSC) secretome.

AIM. The aim of the study was to evaluate the toxicity profile of the MSC secretome-based medicinal product in rats after local intratesticular or intramuscular administration.

MATERIALS AND METHODS. The MSC secretome is a combination of factors secreted by MSCs in low-glucose Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM-LG) for MSC conditioning. In the single-dose toxicity study, the MSC secretome-based medicinal product was injected under the testicular tunica albuginea of male Wistar rats (15 per group) at doses of 15 and 25 relative units (RU) per animal, which are 1.5 and 2.5 times higher than the therapeutic dose (10 RU). In the repeat-dose toxicity study, male Wistar rats (10 per group) received intramuscular thigh injections of the medicinal product on days 1, 6, and 12 at doses of 15 and 25 RU per animal. The local tolerance study involved histopathological examination of the testes and thighs at the injection site. All studies included control groups of intact animals and animals similarly injected with blank DMEM-LG. The early follow-up period was 14 days, and the late follow-up period was 42 days.

RESULTS. The rats showed no changes in the general condition after single and repeated doses of the MSC secretome-based medicinal product. Single subcutaneous doses induced moderate irritation; its signs included pathological changes in individual seminiferous tubules: epithelial atrophy (70% of the animals on day 14; 55% at late follow-up) and sperm stasis (70% of the animals). Similar changes were observed in the blank DMEM-LG group (up to 80% of the animals). There were no pathological changes in the tissues after repeated injections. A transient increase in alkaline phosphatase activity was detected in animals after their third intramuscular injection at a dose of 25 RU; the other biochemical parameters were normal in all study groups.

CONCLUSIONS. The MSC secretome-based medicinal product has a favourable safety profile following both intratesticular and intramuscular administration, as it does not cause any permanent changes in the studied organs and tissues.

Keywords: mesenchymal stromal cells; mesenchymal stromal cell secretome; spermatogenesis; rodents; safety; general toxicity; subchronic toxicity; local toxicity

For citation: Monakova A.O., Sagaradze G.D., Balabanyan V.Yu., Basalova N.A., Matichina A.A., Matichin A.A., Kryshen K.L., Popov V.S., Akopyan Zh.A., Efimenko A.Yu. Safety study of an original mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product for spermatogenesis restoration. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):99–116. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-364>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project within the State Assignment of the Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center.

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

Введение

Мужское бесплодие в настоящее время относится к заболеваниям с неудовлетворенной медицинской потребностью. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, число семейных бесплодных пар варьирует от 12,6 до 17,5%¹. Около 50% всех случаев бесплодия пар связаны с мужским бесплодием [1]. Причины возникновения мужского бесплодия разнообразны, в значительной части случаев бесплодие является идиопатическим [2]. Поскольку причину нарушений сперматогенеза во многих случаях установить не удастся, методы лечения подбираются эмпирическим путем. Наиболее часто применяемые методы включают фармакотерапию (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, антиоксиданты, гонадотропин, бромкриптин) и вспомогательные репродуктивные технологии [3]. Однако эти методы малоэффективны и обладают большим количеством побочных эффектов, что приводит к необходимости поиска новых, более эффективных и безопасных терапевтических подходов [4].

В настоящее время активно исследуются возможности применения клеточной терапии, которая позволяет активировать собственные ресурсы для регенерации органов и тканей либо компенсировать недостающие клетки путем

замещения или прямой дифференцировки введенных клеток с сохранением нативной структуры ткани [5]. Одним из перспективных подходов может быть применение мезенхимных стромальных клеток (МСК), эффективность которых для лечения многих заболеваний изучается [6–8]. Однако применение клеточных продуктов сопряжено с наличием некоторых трудностей и рисков. Существует риск инфильтрации иммунных клеток в место введения при инъекции аллогенного препарата, а также повышен риск неоплазии, особенно в иммунопривилегированных зонах, в том числе в семенниках [9].

Большую часть эффектов МСК оказывают за счет секреции факторов роста, цитокинов, компонентов внеклеточного матрикса и регуляторных РНК, переносимых в основном в составе внеклеточных везикул [10, 11]. Таким образом, поскольку механизм действия МСК не предполагает непосредственной дифференцировки в другие клетки, альтернативой клеточной терапии МСК может быть использование продуктов секреции МСК. Преимуществом применения секретомы МСК является снижение рисков, связанных с клеточной терапией, а также упрощение процессов производства и хранения [12–14]. В исследованиях [9, 15, 16] была отмечена терапевтическая эффективность секретомы МСК в виде частичного восстановления сперматогенеза и фертильности самцов в животных

¹ <https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>

моделях нарушений сперматогенеза различного генеза, что делает его перспективным агентом для применения в медицине.

Секретом МСК относится к биологическим лекарственным препаратам, поскольку производится биологическим источником, а именно клетками. В соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза² традиционные подходы, используемые для исследования токсичности лекарственных препаратов, могут не в полной мере подходить для биологических лекарственных препаратов. Причиной этого являются уникальность и разнообразие структурных и биологических свойств таких препаратов, в частности, видоспецифичность, иммуногенность и непредсказуемые плейотропные эффекты. При планировании экспериментов по изучению острой токсичности секрета МСК учитывалось, что в ранее проведенных нашей группой пилотных экспериментах (результаты не опубликованы) не удалось установить летальную дозу, поэтому в исследовании использовали максимально переносимые дозы.

Цель работы — изучение токсических свойств препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи.

1. Исследовать общую токсичность при введении препарата на основе секрета МСК.
2. Исследовать локальную токсичность при однократном введении.
3. Выявить потенциальный орган-мишень токсического воздействия.
4. Изучить влияние препарата на основе секрета МСК на спермограмму при однократном и многократном введении.
5. Исследовать местную переносимость препарата на основе секрета МСК при однократном введении под белочную оболочку семенника.
6. Изучить влияние препарата на основе секрета МСК на генеративную функцию.

Материалы и методы

Изучение токсических свойств секрета МСК было проведено на крысах, поскольку исследование эффективности препарата

ранее проводилось на животных данного рода [15, 16].

Животные. В исследовании были использованы крысы линии Wistar — половозрелые самцы с массой тела 276 ± 23 г и самки с массой тела $278 \pm 2,5$ г на начало эксперимента (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»). Проведение исследований было одобрено на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протоколы заседаний БЭК от 07.12.2020 № 1.67/20, от 07.12.2020 № 2.67/20.

Животных содержали в стандартных условиях по 5 особей в клетке в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях³. Крысы получали стандартный корм и воду очищенную *ad libitum*. Исследуемый препарат и контрольную среду вводили предварительно наркотизированному животному. Наркотизацию животных выполняли путем внутримышечного введения ветеринарных препаратов Золетил 100 (Vibrac, Франция, серия 8042, годен до 03.2023 г.) и Ксила (Interchemie, Нидерланды, серия 361903, годен до 05.2024 г.) в дозах 25 и 5 мг/кг соответственно. Введение исследуемого препарата и контрольной среды выполняли при отсутствии пальпебрального и межпальцевого рефлексов.

Исследуемый препарат

Выделение МСК из жировой ткани человека. МСК, выделенные из жировой ткани здоровых доноров, были получены из коллекции биобанка Института регенеративной медицины МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, ID коллекции: MSU_MSC_AD (<https://human.depo.msu.ru>). Клетки культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone) и 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, Thermo Fisher Scientific). Смену среды проводили каждые 3–4 сут. Клетки пассировали при достижении $\approx 80\%$ конфлюэнта. Все эксперименты были выполнены с клетками в течение 5 пассажей. Коллекции биоматериалов от доноров были созданы и пополняются согласно разрешению институционального локального этического комитета (Этический комитет МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, IRB00010587, протокол заседания от 04.06.2018

² Решение Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

³ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. СПб; 2012.

№ 4) с получением добровольного информированного согласия у всех доноров.

Получение секретомы МСК. Для получения секретомы МСК жировой ткани 4–5 пассажа, достигшие 80% конфлюентности, промывали трехкратно раствором Хэнкса с солями кальция и магния («ПанЭко», Россия). В чашки добавляли среду DMEM с низким содержанием глюкозы (DMEM, low glucose (DMEM-LG), GlutaMAX™ Supplement, pyruvate (Gibco, США)). Клетки культивировали в течение 7 сут, после чего кондиционированную среду, содержащую компоненты секретомы МСК, собирали, очищали от клеточного дебриса путем центрифугирования в течение 10 мин при 300 g.

Концентрирование секретомы МСК. Для концентрирования использовали фильтры для центрифуги Amicon (#Z740186, Merck, Германия) с размером пор, предназначенным для отсеивания молекул размером меньше 10 кДа. Новые фильтры очищали и «забивали» белком за счет концентрирования 5 мл стерильной 1% фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США) в растворе фосфатно-солевого буфера (ПанЭко, Россия) до минимального остаточного объема. Затем фильтр промывали 3 раза за счет пропускания через него 2% раствора пенициллина-стрептомицина в фосфатно-солевом буферном растворе. Затем помещали в фильтры секретомы МСК и центрифугировали его на фильтрах при скорости 3000 g и температуре +4 °C до уменьшения объема концентрата в 75 или в 125 раз по сравнению с начальным. Полученный концентрат отбирали для дальнейшего использования.

Способ введения и выбор доз. В соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств⁴ рекомендовано исследование общей токсичности фармакологического вещества на двух уровнях доз. Поскольку на данный момент нет информации о предполагаемой терапевтической дозе, в исследовании были использованы дозы, исходя из результатов изучения эффективности на модели крипторхизма у крыс [15, 16]: превышающая терапевтическую дозу (10 условных единиц (УЕ)) в 1,5 раза (15 УЕ) и в 2,5 раза (25 УЕ). Были использованы две дозы, поскольку необходимо показать дозозависимость токсических эффектов. Перед введением исследуемый препарат смешивали с коллагеновым гелем Аппликолл в объемном соотношении 1:4.

Препарат вводили в максимально возможном объеме в оба семенника по 100 мкл в дозах 15 и 25 УЕ [15]. Объем для внутримышечного введения тестируемого препарата составил 0,8 мл/кг в дозах 15 или 25 УЕ. В качестве контрольного вещества использовали среду DMEM-LG (DMEM с низким содержанием глюкозы), поскольку она является «растворителем», в которую клетки при кондиционировании выделяют компоненты своего секретомы. Контрольное вещество вводили животным в объеме, эквивалентном максимальному объему введения тестируемого препарата при выбранных путях введения.

Дизайн исследования. Проведена оценка общетоксических свойств и субхронической токсичности. Оценка токсических свойств секретомы МСК при однократном введении и оценка генеративной токсичности проведена на дозах 15 и 25 УЕ в соответствии с предполагаемой клинической схемой применения: однократное введение препарата в виде инъекции под белочную оболочку семенника. Для изучения субхронической токсичности препарат на основе секретомы МСК вводили животным в мышцу правого бедра на 1, 6 и 12 сут эксперимента в дозах 15 и 25 УЕ. Оценивали также местнораздражающее действие препарата. Всего в исследование было включено 7 групп животных. В качестве контрольных групп для всех исследований были взяты интактные животные и животные, которым вводили контрольное вещество DMEM-LG в объеме, аналогичном объему введения препарата.

С целью определения обратимости возможных патологических изменений, возникающих при указанных способах введения тестируемого препарата, во всех исследованиях проводили наблюдение за экспериментальными животными в течение всего периода введения препарата на 1, 6 и 12 сут (всего 14 сут), а также отсроченно — 42 сут после окончания применения тестируемого препарата. Экспериментальные дизайны исследований по изучению токсических свойств при однократном и многократном введениях представлены в *таблицах 1–3*.

Регистрация массы тела. Процедуру взвешивания животных (взрослых особей и потомства) осуществляли на электронных весах Vibra AJ-1200CE (Shinko Denshi, Япония): максимальный предел взвешивания — 1200 г, минимальный предел взвешивания — 0,5 г, цена поверочного деления 0,1 г, класс точности 2.

⁴ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

Таблица 1. Характеристика групп животных для исследования токсичности препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при однократном введении под белочную оболочку семенника крысы

Table 1. Design of animal groups for the single-dose toxicity study of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product in rats following subcutaneous administration

№ группы <i>Group</i>	Количество животных <i>Number of animals</i>	Препарат для введения <i>Product for injection</i>	Доза <i>Dose</i>	Эвтаназия животных <i>Euthanasia</i>
1	15	Нет <i>No</i>	Не применимо (интактные животные) <i>Not applicable (intact animals)</i>	На 14 сут – по 5 животных каждой группы; на 42 сут – оставшиеся животные <i>5 animals from each group on day 14, the remaining animals on day 42</i>
2	15	Препарат на основе секрета МСК <i>MSC secretome-based medicinal product</i>	15 УЕ/животное <i>15 RU/animal</i>	
3	15		25 УЕ/животное <i>25 RU/animal</i>	
4	10	Контрольное вещество DMEM-LG <i>DMEM-LG control</i>	0,8 мл/кг <i>0.8 mL/kg</i>	

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

Примечание. МСК – мезенхимные стромальные клетки; УЕ – условные единицы; DMEM-LG – среда DMEM с низким содержанием глюкозы.

Note. MSC, mesenchymal stromal cells; RU, relative units; DMEM-LG, low-glucose Dulbecco's modified Eagle's medium.

Таблица 2. Характеристика групп животных для исследования токсичности препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при многократном внутримышечном введении самцам крыс

Table 2. Design of animal groups for the repeat-dose toxicity study of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product in male rats following intramuscular administration

№ группы <i>Group</i>	Количество животных <i>Number of animals</i>	Препарат для введения <i>Product for injection</i>	Доза <i>Dose</i>	Эвтаназия животных <i>Euthanasia</i>
5	10	Препарат на основе секрета МСК <i>MSC secretome-based medicinal product</i>	15 УЕ/животное <i>15 RU/animal</i>	На 14 сут – по 5 животных каждой группы, на 42 сут – оставшиеся животные. <i>5 animals from each group on day 14, the remaining animals on day 42</i>
6	10		25 УЕ/животное <i>25 RU/animal</i>	
7	10	Контрольное вещество DMEM-LG <i>DMEM-LG control</i>	0,8 мл/кг <i>0.8 mL/kg</i>	

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

Примечание. МСК – мезенхимные стромальные клетки; УЕ – условные единицы; DMEM-LG – среда DMEM с низким содержанием глюкозы.

Note. MSC, mesenchymal stromal cells; RU, relative units; DMEM-LG, low-glucose Dulbecco's modified Eagle's medium.

Регистрация сроков развития интоксикации и клинический осмотр животных. Регистрировали результаты осмотра животного в клетке, осмотра животного при фиксации в области холки, осмотра места введения. Клинический осмотр животного выполняли в клетке содержания, в руках и на открытой площадке. Затем отмечали проявление и выраженность признаков интоксикации.

Оценка потребления корма и воды. Готовили навеску корма и выдавали фиксированный объем воды исходя из числа животных в клетке содержания и нормы потребления одним животным: 20 г корма на 1 животное в клетке в сутки; 30 мл воды на 1 животное в сутки. Спустя сутки проводили оценку потребления корма и воды методом вычета из остатка исходного.

Оценка индивидуального поведения животных. Оценку индивидуального поведения самцов крыс проводили в тесте «открытое поле» с учетом ориентировочно-исследовательского, эмоционального, стереотипного и двигательного компонентов по поведенческому атласу для грызунов [17].

Анализ мочи. Животных помещали в метаболические клетки на 4 ч. На данный период животным был обеспечен доступ к корму и воде. Перед помещением в метаболические клетки животным обеспечивали водную нагрузку путем однократного внутрижелудочного введения питьевой воды в объеме 1 мл/100 г массы тела.

Общий анализ мочи включал в себя проведение качественных реакций для определения

Таблица 3. График проведения манипуляций

Table 3. Schedule of manipulations

Манипуляции <i>Manipulations</i>	Сутки эксперимента <i>Days</i>
Оценка токсических свойств препарата при однократном и многократном введении <i>Single and repeated dose toxicity evaluation</i>	
Регистрация массы тела <i>Registration of body weight</i>	1 (до введения препарата), далее — еженедельно <i>Day 1 (before administration) and then weekly</i>
Введение препарата или контрольного вещества под белочную оболочку семенника животным групп № 2–4 <i>Subtunical administration of the test product or the control substance in groups 2–4</i>	1
Внутримышечное введение препарата или контрольного вещества животным групп № 5–7 <i>Intramuscular administration of the test product or the control substance in groups 5–7</i>	1, 6, 12
Клиническое наблюдение с оценкой интоксикации <i>Clinical observation with an assessment of intoxication</i>	Ежедневно <i>Daily</i>
Клинический осмотр <i>Clinical examination</i>	Еженедельно <i>Weekly</i>
Оценка потребления корма и воды <i>Assessment of food and water intake</i>	Еженедельно <i>Weekly</i>
Оценка индивидуального поведения <i>Assessment of individual behaviour</i>	10, 38
Сбор образцов мочи для общего анализа <i>Collection of urine samples for urinalysis</i>	11, 39
Взятие образцов крови для гематологического анализа <i>Blood sampling for haematological analysis</i>	13, 41
Измерение уровня глюкозы в периферической крови <i>Peripheral blood glucose measurement</i>	14, 42
Взятие образцов крови для биохимического анализа <i>Blood sampling for biochemical analysis</i>	14, 42
Оценка спермограммы животных группы № 6 <i>Evaluation of spermograms in group 6</i>	14, 42
Эвтаназия 5 животных каждой группы <i>Euthanasia of 5 animals from each group</i>	14
Эвтаназия оставшихся животных <i>Euthanasia of the remaining animals</i>	42
Оценка генеративной токсичности препарата (группы № 1–3) <i>Reproductive toxicity evaluation (groups 1–3)</i>	
Процедура спаривания <i>Mating procedure</i>	1-е поколение: 15–28 2-е поколение: 109–122 <i>Generation 1: 15–28</i> <i>Generation 2: 109–122</i>
Определение дня беременности <i>Gestation day determination</i>	1-е поколение: 16–28 2-е поколение: 110–122 <i>Generation 1: 16–28</i> <i>Generation 2: 109–122</i>
Регистрация массы тела беременных самок крыс <i>Registration of body weight of pregnant rats</i>	1–3, 10–11, 16–19 сут беременности <i>Gestation days 1–3, 10–11, 16–19</i>
Оценка потребления корма и воды беременных самок и их потомства после отсадки от матерей <i>Evaluation of food and water intake by pregnant rats and their offspring after weaning</i>	Еженедельно <i>Weekly</i>
Эвтаназия 5 самцов из каждой группы <i>Euthanasia of 5 males from each group</i>	14
Эвтаназия оставшихся самцов <i>Euthanasia of the remaining males</i>	42
Оценка спермограммы <i>Spermogram evaluation</i>	14, 42

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

Манипуляции <i>Manipulations</i>	Сутки эксперимента <i>Days</i>
Эвтаназия 50% беременных самок каждой группы 1-го и 2-го поколений и оценка эффективности оплодотворения <i>Euthanasia of 50% of pregnant rats from each group of generations 1 and 2 and evaluation of the fertilisation rate</i>	20–21
Наблюдение за потомством 1-го и 2-го поколений <i>Observation of the offspring of generations 1 and 2</i>	1–45 сут после рождения <i>Postnatal days 1–45</i>
Отсадка матерей от потомства <i>Weaning</i>	25–30 сут после рождения <i>Postnatal days 25–30</i>

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

патологических компонентов мочи. Оценку результата анализа осуществляли путем визуальной регистрации изменения цвета реакции. Общий анализ мочи проводили по следующим параметрам: кровь (амидопириновая проба), белок (взаимодействие с пирогалловым красным), глюкоза (глюкозооксидазный метод), билирубин (с диазониевой солью сульфаниловой кислоты (метод Маллоя-Эвелина)), кетоны (реакция с нитропруссидом натрия и уксусной кислотой). Относительную плотность мочи определяли с помощью рефрактометра AMTAST VUR3T (AMTAST Inc., США). Уровень pH определяли с помощью универсальных индикаторных полосок (DF®, Китай).

Микроскопическое исследование мочевого осадка не проводили в связи с отсутствием положительной реакции на «кровь». Был проведен количественный анализ определения белка с помощью анализатора микропланшетного CLARIOstar® (BMG LABTECH, Германия, чувствительность — 0,16 мг/мл).

Лишение корма. Животных лишали корма на 16 ч перед взятием образцов крови для измерения уровня глюкозы и эвтаназией. Доступ к воде не был ограничен на протяжении всего эксперимента.

Методы оценки гематологических показателей. Образцы крови собирали в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) в объеме 0,2 мл. В образцах цельной крови, полученных из хвостовой вены крыс, на гематологическом анализаторе Mythic 18 Vet (Orphee, Швейцария) определяли следующие параметры: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов.

Методы оценки биохимических показателей крови. Биохимические показатели крови определяли на биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания) в сыворотке

крови с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания). Для исследования использовали кровь, которую отбирали в день эвтаназии из сердца в вакуумные пробирки для взятия проб крови (Improvacuter®) с активатором свертывания и гелем. Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку переносили во вторичные пробирки, которые затем загружали в анализатор. В образцах определяли следующие параметры: аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспарагиновая трансаминаза (АСТ), мочевины, общий белок, креатинин, общий холестерин, альбумин, глобулин, отношение альбумины/глобулины (расчетные значения), триглицериды, общий билирубин, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа.

Для измерения уровня глюкозы образцы крови отбирали путем пункции хвостовой вены. Определение уровня глюкозы в образовавшейся капле крови проводили с помощью глюкометра One Touch Select® Plus (LifeScan, США) и тест-полосок OneTouch Select® Plus (LifeScan, США).

Процедура спаривания. На 15 сут эксперимента к самцам крыс групп № 1–3 подсаживали интактных самок согласно схеме эксперимента, в соотношении самец : самка — 1 : 2. Также по достижении потомством экспериментальных животных возраста 10 недель самцы и самки одной группы от разных родителей были ссажены между собой в соотношении самец : самка — 1 : 2. Спустя 20–24 ч после подсадки самок извлекали из клетки для проверки на наличие спермы и/или вагинальной пробки. Наличие спермы определяли путем микроскопического экспресс-анализа нативных препаратов мазков-смазков из влагалища самки. В случае обнаружения сперматозоидов в мазке (и/или влагалищной пробки) у самки в первичной карте фиксировали дату начала беременности. В случае отсутствия

сперматозоидов в мазке самку оставляли с самцом еще на сутки, после чего повторяли процедуру забора вагинального лаважа.

Эвтаназия. В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза⁵ животных эвтаназировали с применением CO₂ с последующим обескровливанием полостей сердца (самцы) или перерезанием основных кровеносных сосудов (беременные самки). Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимумом боли, страдания и дистресса и был проведен компетентными сотрудниками.

Патоморфологическое исследование. Макроскопическое и микроскопическое исследование внутренних органов самцов и самок с последующей гистологической оценкой следующих органов: аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, слюнные железы, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкий кишечник, подвздошная кишка, слепая кишка, толстый кишечник, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, мочевого пузыря, желчный пузырь, надпочечники, семенники, левый придаток семенника (эпидидимис), простата, семенные пузырьки, паховые лимфатические узлы, щитовидная и паращитовидная железы, головной мозг, спинной мозг, гипофиз, периферические нервы, глаза, Гардерева железа, кожа, кость с костным мозгом (бедренная кость с сохранением эпифиза), скелетные мышцы, органы с макроскопическими изменениями, обнаруженными при некропии, пейеровы бляшки, ткани бедренной мышцы (место введения животных групп № 5–7). Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч. После фиксирования органов в 10% растворе формалина производили выделение необходимых фрагментов ткани, которые были уложены в гистологические кассеты и промыты в проточной воде. Далее фрагменты тканей по общепринятой методике были обезвожены в спиртах восходящей концентрации и залиты в парафин. Затем изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином [18]. Гистологический анализ микропрепаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Accu-Score 3000 Series (Accu-Score, США). Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры ToupCam

UCMOS05100KPA и программного обеспечения ToupView 3.7.7892 (ToupTek, Россия).

Оценка протекания беременности. После проведения плановой эвтаназии самок на 20–21 сут беременности подсчитывали число желтых тел в яичниках, число мест имплантации в матке, число живых и погибших плодов. На основании полученных данных патоморфологического исследования рассчитывали предимплантационную смертность (эмбриотоксическое действие), под которой понимали разность между числом желтых тел в яичниках и числом мест имплантации в матке, а также постимплантационную смертность (фетотоксическое действие) как разность между числом мест имплантации в матке и числом живых плодов⁶.

Оценку эффективности оплодотворения осуществляли по индексу плодовитости (ИП), индексу беременности (ИБ) и оплодотворяющей способности самцов (ОС) для каждой группы экспериментальных животных согласно формулам (1), (2) и (3), приведенным ниже:

$$\text{ИП} = \frac{\text{Число оплодотворенных самок}}{\text{Число сажённых самок}} \times 100\%, \quad (1)$$

$$\text{ИБ} = \frac{\text{Число беременных самок}}{\text{Число оплодотворенных самок}} \times 100\%, \quad (2)$$

$$\text{ОС} = \frac{\text{Число беременных самок}}{\text{Число сажённых самок}} \times 100\%, \quad (3)$$

Оценка местной переносимости. Визуально оценивали макроскопические изменения тканей семенников (группы № 1–4) и мышц бедра (группы № 5–7) с последующей гистологической оценкой тканей, непосредственно контактирующих с исследуемым препаратом и контрольным веществом.

Оценка спермограммы. В ходе некропии у самцов крыс извлекали правый придаток (эпидидимис), отделяя его от брыжейки. Далее эпидидимис помещали на предметное стекло и надрезали обе его доли, после чего помещали в пробирку и заливали 3 мл фосфатно-солевого буфера. Затем проводили инкубацию при температуре +37 °С и 5% содержании CO₂ в течение 15 мин в CO₂-инкубаторе лабораторном Shel Lab 3517-2 (Sheldon Manufacturing, США).

⁵ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. СПб.; 2012.

⁶ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

Исследование образцов спермы проводили согласно следующим методикам.

Подсчет сперматозоидов на предметном стекле. На предметное стекло наносили 10 мкл спермы после инкубации в фосфатно-солевом буфере, каплю накрывали покровным стеклом (22×22 мм). Число сперматозоидов подсчитывали в трех полях зрения микроскопа (×400): полученное усредненное значение считали равным концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята ($\times 10^6/\text{мл}$)⁷.

Определение подвижности сперматозоидов проводили в этом же препарате. Подсчитывали число сперматозоидов, совершающих активные поступательные и колебательные движения, и число неподвижных сперматозоидов. Полученный результат выражали в процентах от общего числа сперматозоидов и заносили в первичные карты.

Проведение гипоосмотического теста. Тест основан на набухании живых сперматозоидов, помещенных в гипотонический раствор. Мертвые сперматозоиды при этом не набухают. Для проведения теста 7 мкл спермы смешивали с 7 мкл гипоосмотического раствора (0,0368 г цитрата натрия и 0,0676 г фруктозы в 50 мл дистиллированной воды) на предметном стекле, накрывали покровным стеклом и выдерживали не более 30 мин при комнатной температуре. Полученный препарат исследовали под микроскопом (×400): подсчитывали число видоизмененных сперматозоидов с загнутыми хвостами (то есть живых) в виде четких «птичек» V (незрелых) и число сперматозоидов, не изменивших свою форму (мертвых). Полученные данные выражали в процентах от общего числа сперматозоидов.

Наблюдение за потомством начинали в пределах 24 ч после рождения. Оценка включала следующие типы исследований: 1) общие наблюдения за физическим развитием потомства; 2) изучение скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания самкой; 3) изучение двигательного и эмоционального поведения и способности к тонкой координации движений у потомства после окончания вскармливания.

Оценка физического развития потомства. С 2 сут после рождения визуально фиксировали день отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания

резцов, открытия глаз, опускания семенников у самцов или открытия влагалища у самок.

Изучение скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов. Реакцию детенышей регистрировали у части помета по следующим методикам: «переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», «маятниковый рефлекс», тест «открытое поле» (модифицированный для крысят), «избегание обрыва, вызванное визуальным стимулом», «мышечная сила», «переворачивание в свободном падении». Для оценки эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений у детенышей в возрасте 40–45 сут использовали тест «открытое поле»⁸.

Анализ данных. Для всех данных была применена описательная статистика: данные были проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения были рассчитаны среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), которые вместе со значением n (количество значений в выборке) представлены в итоговых расчетах. В случае несоответствия данных закону нормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах ($Q_1; Q_3$).

Межгрупповые различия были проанализированы параметрическими или непараметрическими методами в зависимости от типа распределения.

Для оценки данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и дисперсионный анализ с повторными измерениями: зависимые данные предварительно были проверены на сферичность дисперсий с помощью теста Моучли. В случае невыполнения предположения о сферичности дисперсий применяли дисперсионный анализ с эpsilon-корректировкой методом Гейссер–Гринхаус. Последующее межгрупповое сравнение осуществляли с использованием критерия Тьюки с поправкой на неодинаковый объем выборок. Независимые данные были проверены на гомогенность дисперсий с помощью критерия Левене. В случае невыполнения предположения о гомогенности дисперсий был применен дисперсионный анализ с поправкой Велч. Последующее межгрупповое сравнение осуществляли с использованием критерия Тьюки. При проведении анализа

⁷ WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO; 2010. P. 271.

⁸ Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

данных неодинаковых по объему выборок использовали аналогичный критерий с поправкой на неодинаковый объем выборок.

Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующим межгрупповым сравнением средних рангов. Для анализа частоты встречаемости был применен точный критерий Фишера. Различия были определены при уровне значимости 0,05. Статистический анализ выполняли с помощью лицензированного программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Случаев гибели и интоксикации животных после введения препарата на основе секрета МСК не зарегистрировано. Регистрировали статистически значимое увеличение массы тела у самцов на 21 сут эксперимента относительно данных на 1 сут, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на динамику массы тела животных.

Препарат на основе секрета МСК при однократном введении под белочную оболочку семенника в исследуемых дозах не оказал клинически значимого влияния на показатели индивидуального поведения экспериментальных животных на протяжении всего эксперимента. При многократном внутримышечном введении тестируемого препарата в исследуемых дозах у части животных на 38 сут эксперимента наблюдали тенденцию к снижению количества посещенных квадратов в тесте «Открытое поле», которое достигло статистической значимости при применении препарата в дозе 25 УЕ. У всех экспериментальных животных показатели потребления корма и воды соответствовали показателям животных интактной группы.

Влияние препарата на показатели общего анализа мочи. Влияния препарата на основе секрета МСК при однократном введении под белочную оболочку семенника и многократном внутримышечном введении в исследованных дозах на показатели общего анализа мочи экспериментальных животных не обнаружено.

Влияние препарата на гематологические и биохимические показатели крови. Анализ данных показал, что на 41 сут эксперимента в группе животных, которым тестируемый препарат вводили однократно под белочную оболочку семенника в дозе 15 УЕ, был статистически значимо снижен показатель процентного содержания гранулоцитов и повышен показатель

процентного содержания лимфоцитов в сравнении с животными интактной группы. Значения данных показателей находились в пределах внутрилабораторных норм для данного вида животных: процентное количество лимфоцитов – 59–87%, процентное количество гранулоцитов – 13,5–37,6%. Учитывая, что наблюдаемые изменения не имели дозозависимого характера, найденные отличия признаны клинически незначимыми [19, 20].

На 14 сут выявлена обратимая тенденция к повышению активности щелочной фосфатазы (значимо повышается на 14 сут и снижается на 42 сут эксперимента) в группе животных, получавших тестируемый препарат в дозе 15 УЕ, при сравнении с результатами интактных животных. Уровень активности щелочной фосфатазы у крыс, получавших тестируемый препарат в дозе 25 УЕ, на 24% превышал верхний предел внутрилабораторных норм для данного вида животного (79–287 Ед/л). Клинически значимого влияния введения препарата и контрольного вещества на остальные гематологические и биохимические показатели не выявлено.

Результаты патоморфологического исследования

Патолого-анатомическое исследование на 14 сут эксперимента. В группе, получавшей контрольное вещество DMEM-LG внутримышечно, у одного самца крысы правый семенник был уменьшен в объеме, дряблой консистенции (рис. 1). У всех остальных животных во всех экспериментальных группах макроскопических изменений в исследованных органах обнаружено не было.

Гистологическое исследование на 14 сут эксперимента. В группе № 2, в которой животным вводили препарат однократно в дозе 15 УЕ под белочную оболочку семенника, у одного самца крысы обнаружены очаги некроза гепатоцитов с мононуклеарной (преимущественно лимфоцитарной) воспалительной инфильтрацией (рис. 2А). У одного самца были обнаружены признаки нефропатии (детализацию наблюдаемых изменений проводили), однако это не повлияло на биохимические показатели мочи (рис. 2В).

В группе животных, которые получили контрольное вещество внутримышечно в количестве 0,8 мл/кг, у одного самца крысы также обнаружены очаги некроза гепатоцитов с очаговой мононуклеарной (преимущественно лимфоцитарной) воспалительной инфильтрацией. У одного самца наблюдались атрофические



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 1. Вскрытая брюшная полость самца крысы, семенники выведены за пределы мошонки: черная стрелка — уменьшенный правый семенник; синяя стрелка — нормальный семенник

Fig. 1. Dissected abdomen of a male rat with the testes brought out of the scrotum; the black arrow indicates the reduced right testis, and the blue arrow indicates the normal left one

процессы эпителия отдельных семенных канальцев (рис. 2С).

Патологоанатомическое исследование по окончании периода отсроченного наблюдения (42 сут эксперимента). У животных всех экспериментальных групп в исследованных органах макроскопических изменений не было обнаружено.

Гистологическое исследование по окончании периода отсроченного наблюдения (42 сут эксперимента). У одного самца крысы в группе № 3, получившего тестируемый препарат в дозе 25 УЕ однократно путем введения под белочную оболочку семенника, была обнаружена очаговая мононуклеарная (преимущественно лимфоцитарная) воспалительная инфильтрация в предстательной железе (рис. 3). У всех остальных животных во всех группах гистологическое строение исследуемых органов соответствовало норме.

На основании того что патологические изменения не обладали дозозависимым характером и встречались у единичных животных, которым

вводили как тестируемый препарат, так и контрольное вещество, обнаруженные патоморфологические изменения можно отнести к спонтанным и не связанным с введением тестируемого препарата [19, 20].

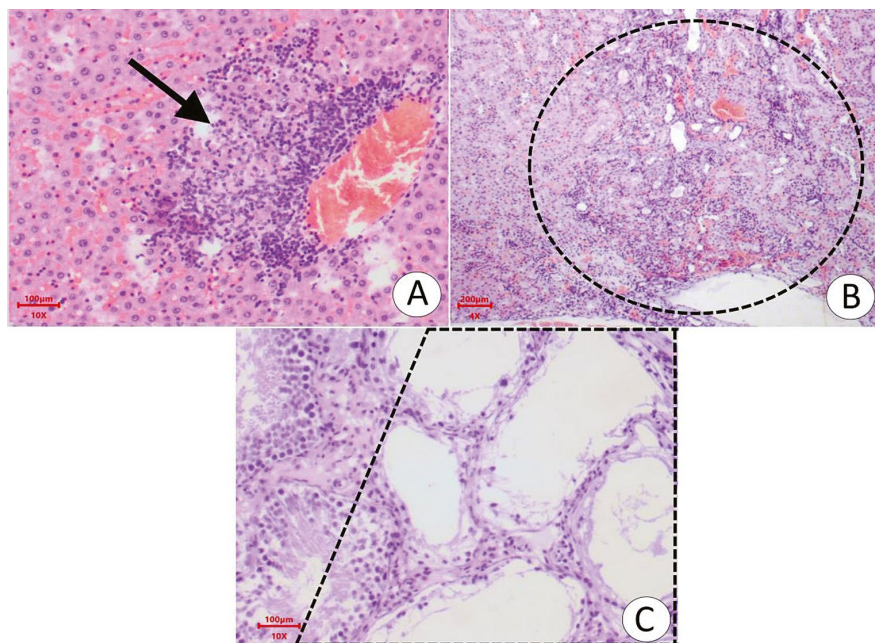
Таким образом, в результате патоморфологического исследования однократное введение под белочную оболочку семенника и многократное внутримышечное введение препарата на основе секрета МСК в исследуемых дозах не оказали клинически значимого влияния на морфологическое строение внутренних органов самцов крыс.

Результаты оценки местной переносимости

Однократное введение. У всех животных при осмотре семенников макроскопических изменений не было обнаружено.

После однократного введения под белочную оболочку семенника тестируемого препарата в обеих исследуемых дозах и контрольного вещества патологические изменения на 14 сут эксперимента выражались атрофией эпителия (70% животных через 14 сут, 55% в группе отсроченного наблюдения) и застоем спермы в отдельных семенных канальцах (у 70% животных). Также у некоторых животных дополнительно наблюдали дегенеративные изменения эпителия с деформированными клетками Сертоли и мелкими очагами обызвествления (рис. 4). Дегенеративные изменения сперматогенного эпителия проявлялись в виде дезорганизации слоев, вакуолизации половых клеток. При этом в просвете канальцев вне аллюминального компартмента отмечали появление гигантских многоядерных клеток и мелкие очаги обызвествления. Также определялись деформированные, вакуолизированные и утратившие свою пирамидальную форму клетки Сертоли. Поражения затрагивали лишь единичные семенные канальцы. После однократного введения тестируемого препарата в дозе 15 УЕ встречаемость атрофии эпителия и застоя спермы в канальцах была статистически значимо выше в сравнении с интактными животными.

На 42 сут эксперимента по окончании периода отсроченного наблюдения животные, получавшие тестируемый препарат в исследуемых дозах или контрольное вещество однократно под белочную оболочку семенника, имели аналогичные патологические изменения в единичных семенных канальцах (за исключением дегенеративных изменений сперматогенного



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

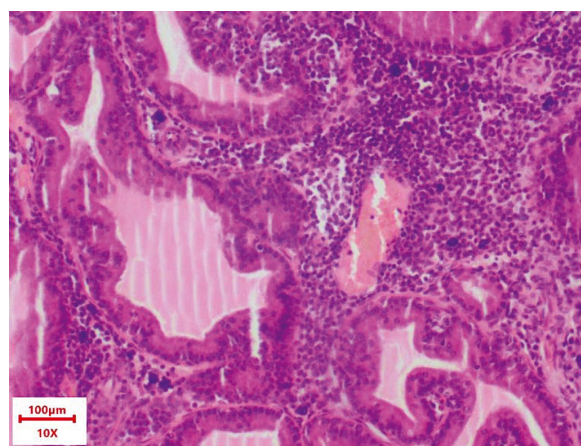
Рис. 2. Срезы тканей самцов крыс, 14 сут эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. (А) срез печени: очаг некроза гепатоцитов с мононуклеарной, преимущественно лимфоцитарной воспалительной инфильтрацией (стрелка). (В) срез почки: нефропатия (очерченная область). (С) срез семенника: атрофия сперматогенного эпителия отдельных семенных канальцев (очерченная область)

Fig. 2. Sections of tissues of male rats on day 14. Haematoxylin and eosin staining. (A) Liver section with an arrow indicating a focus of hepatocellular necrosis with mononuclear, predominantly lymphocytic inflammatory infiltration. (B) Kidney section with a circle indicating nephropathy. (C) Testicular section with a rectangle indicating epithelial atrophy of individual seminiferous tubules

эпителия). Анализ данных показал, что на 42 сут эксперимента встречаемость признаков атрофии эпителия и застоя спермы в канальцах была статистически значимо выше у животных, получавших тестируемый препарат в дозе 25 УЕ или контрольное вещество, по сравнению с интактными животными.

Данные о патоморфологических изменениях в месте введения при однократном применении препарата на основе секрета МСК в дозах 15 и 25 УЕ под белочную оболочку семенника на всем протяжении исследования объединены в *таблице 4*.

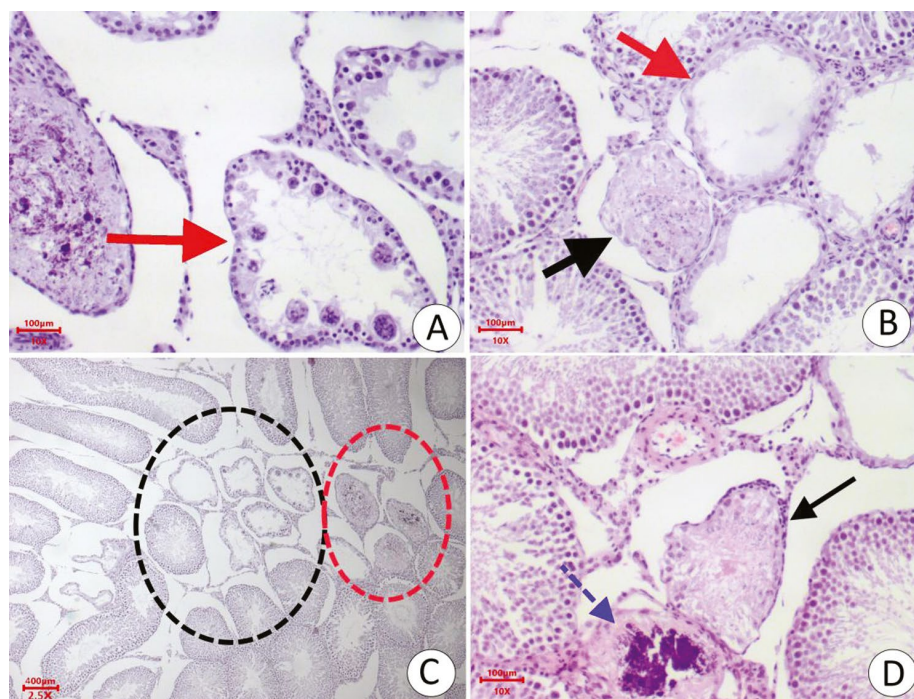
Таким образом, препарат на основе секрета МСК в исследуемых дозах и контрольное вещество DMEM-LG при однократном введении под белочную оболочку семенника оказывали умеренное местнораздражающее действие, которое сохранялось на протяжении 42 сут (периода отсроченного наблюдения). При этом патологические изменения затрагивали единичные семенные канальцы. Выявленные на 14 сут эксперимента патологические изменения



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 3. Срез предстательной железы самца крысы. Очаговая мононуклеарная (преимущественно лимфоцитарная) воспалительная инфильтрация предстательной железы. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Section of the prostate gland of a male rat. Focal mononuclear, predominantly lymphocytic, inflammatory infiltration. Haematoxylin and eosin staining.



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 4. Срезы семенников самцов крыс, 14 сут эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. (А) красной стрелкой отмечен каналец с дегенеративными изменениями эпителия, с деформированными клетками Сертоли. (В) красной стрелкой отмечен каналец с атрофическими изменениями эпителия, черной — каналец с застоем спермы. (С) Черным овалом отмечены каналцы с дегенеративными изменениями эпителия, с деформированными клетками Сертоли, красным — каналцы с застоем спермы и с мелкими очагами обызвествления. (D) черной стрелкой отмечен каналец с атрофическими изменениями эпителия, синей — обызвествление каналца.

Fig. 4. Sections of testes of male rats on day 14. Haematoxylin and eosin staining. (A) The red arrow marks the tubule with degenerative changes in the epithelium, with deformed Sertoli cells. (B) The red arrow shows the tubule with atrophic changes in the epithelium, and the black arrow indicates the tubule with sperm stasis. (C) The black oval highlights tubules with degenerative changes in the epithelium, with deformed Sertoli cells; the red oval indicates tubules with sperm stasis and small foci of calcification. (D) The black arrow points to the tubule with atrophic changes in the epithelium, and the blue dashed arrow demonstrates tubular calcification.

в семенниках после введения тестируемого препарата в дозе 15 УЕ были обнаружены у всех самцов группы, в то время как на 42 сут их частота была ниже. Максимальные отклонения после введения тестируемого препарата в дозе 25 УЕ наблюдали в конце эксперимента (42 сут).

Наблюдаемые поражения единичных семенных каналцев встречались у животных, которым вводили как тестируемый препарат в обеих исследуемых дозах, так и контрольное вещество DMEM-LG, которое входит в состав тестируемого препарата. В связи с этим выявленные изменения, вероятно, связаны с процедурой введения или действием отдельных компонентов среды роста DMEM-LG.

Множественное введение. При осмотре места введения (мышцы бедра) и окружающих тканей

у всех животных макроскопических изменений не было обнаружено. По окончании многократного введения (на 14 сут эксперимента) и периода отсроченного наблюдения (на 42 сут эксперимента) у всех выведенных из эксперимента животных гистологическое строение мышцы бедра соответствовало норме.

Влияние тестируемого препарата при исследуемых способах введения на показатели спермограммы и генеративную функцию экспериментальных животных и их потомства

Препарат на основе секрета МСК не оказал влияния на показатели спермограммы экспериментальных животных. Вместе с тем, учитывая, что препарат планируется применять

Таблица 4. Патоморфологические изменения в семенниках крыс после однократного введения под белочную оболочку семенника препарата на основе секретом мезенхимных стромальных клеток или контрольного вещества DMEM-LG

Table 4. Pathology findings in rat testes following a single subtunical dose of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product or the DMEM-LG control

Характеристика изменений в семенниках <i>Characteristics of testicular changes</i>	Количество животных в группе / количество животных с изменениями в семенниках <i>Animals per group / animals with testicular changes</i>			
	Интактные животные <i>Intact animals</i>	При введении препарата <i>With medicinal product</i>		При введении DMEM-LG <i>With DMEM-LG</i>
		15 УЕ / 15 RU	25 УЕ / 25 RU	
14 сут после введения препарата / <i>Post-injection day 14</i>				
Дегенеративные изменения эпителия канальцев <i>Degenerative changes in the tubular epithelium</i>	0/5	1/5	2/5	1/5
Атрофия эпителия канальцев <i>Atrophy of the tubular epithelium</i>	0/5	5/5	2/5	1/5
Застой спермы <i>Sperm stasis</i>	0/5	5/5 ^a	2/5	3/5
Очаги обызвествления канальцев <i>Foci of calcification in the tubules</i>	0/5	1/5	1/5	2/5
42 сут после введения препарата / <i>Post-injection day 42</i>				
Застой спермы <i>Sperm stasis</i>	0/10	4/10	6/10 ^a	4/5 ^a
Атрофия эпителия канальцев <i>Atrophy of the tubular epithelium</i>	0/10	4/10	7/10 ^a	4/5 ^a
Очаговое обызвествление канальцев <i>Focal calcification of the tubules</i>	0/10	4/10	7/10 ^a	3/5 ^a

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

Примечание. УЕ – условная единица; DMEM-LG – среда DMEM с низким содержанием глюкозы.

^a Статистически значимое отличие от животных интактной группы, точный критерий Фишера, уровень значимости $p<0,05$.

Note. RU, relative units; DMEM-LG, low-glucose Dulbecco's modified Eagle's medium.

^a Statistically significant difference from the animals of the intact group, Fisher's test, $p<0.05$.

при бесплодии, при проведении комплексного токсикологического исследования оценивали влияние препарата на основе секретом МСК на генеративную функцию при однократном введении. Установлено, что во всех экспериментальных группах, независимо от пути введения, наблюдали факт копуляции половых партнеров. Наибольшее число случаев копуляции во всех экспериментальных группах было зафиксировано на следующий день после подсадки самок к самцам. Беременность самок во всех группах протекала нормально. В процессе эвтаназии в каждой экспериментальной группе было подсчитано число желтых тел в яичниках, число мест имплантации в матке, число живых и погибших плодов, рассчитаны значения пред- и постимплантационной смертности. Статистически значимых различий между группами не наблюдали. Уровень смертности потомства за весь период наблюдения (от рождения до полуторамесячного возраста) во всех группах

не превышал 2,3% и статистически значимо не отличался между группами. У потомства оценивали такие показатели физического развития, как масса тела и ее динамика, сроки проявления физических признаков, таких как отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, начало полового созревания (опускание семенников у самцов или открытие влагалища у самок). Данные параметры были синхронны в пометах всех экспериментальных групп.

Таким образом, однократное введение под белочную оболочку семенника тестируемого препарата в исследуемых дозах самцам крыс не повлияло на протекание беременности у спаренных с ними самок и не оказало негативного воздействия на пренатальное и постнатальное развитие их потомства.

На следующем этапе исследования изучали аналогичные параметры генеративной функции потомства. Анализ данных показал, что введение

препарата на основе секрета МСК не повлияло на протекание беременности и на пренатальное и постнатальное развитие эмбрионов у потомства экспериментальных животных.

Выводы

Анализ результатов изучения токсических свойств и местной переносимости препарата на основе секрета МСК при однократном введении под белочную оболочку семенника в дозах 15 и 25 УЕ и при многократном внутримышечном введении в дозах 15 и 25 УЕ самцам крыс линии Wistar показал следующее.

1. Тестируемый препарат при применении в исследуемых дозах и путях введения не оказал клинически значимого негативного влияния на общее состояние экспериментальных животных, динамику массы тела, потребление корма и воды, показатели индивидуального поведения, общего анализа мочи, гематологии. Гибель животных на протяжении всего эксперимента отсутствовала. У животных, которым многократно внутримышечно вводили тестируемый препарат в обеих исследуемых дозах, наблюдали обратимое увеличение активности щелочной фосфатазы. При применении препарата в дозе 25 УЕ изменения были статистически значимыми.

2. При однократном введении под белочную оболочку семенника изучаемый препарат в исследуемых дозах и контрольное вещество оказали умеренное местнораздражающее действие, которое выражалось в атрофии эпителия, застое спермы в отдельных семенных канальцах, у некоторых животных в сочетании с дегенеративными изменениями эпителия с деформированными клетками Сертоли и мелкими очагами обызвествления. Патологические отклонения

обнаруживались в единичных семенных канальцах. При трехкратном внутримышечном введении изучаемого препарата в обеих дозах и контрольного вещества патологических изменений в месте введения не обнаружено.

3. Установлено, что органом-мишенью токсического действия препарата на основе секрета МСК являются семенники. Выявленные патологические изменения в тканях семенников сохранялись на протяжении периода отсроченного наблюдения (42 сут) после однократного введения.

4. Препарат на основе секрета МСК при однократном и многократном введении не оказал токсического влияния на показатели спермограммы.

5. По результатам оценки местной переносимости тестируемый препарат при введении под белочную оболочку семенника в исследуемых дозах вызывает необратимые патологические изменения в единичных семенных канальцах. Поскольку патологические изменения встречались в группах с введением как тестируемого препарата, так и контрольного вещества, которое входит в состав тестируемого препарата, выявленные отклонения, вероятно, связаны с процедурой введения или действием отдельных компонентов среды роста DMEM-LG.

6. Препарат на основе секрета МСК при однократном локальном введении не влияет на протекание беременности самок, пренатальное развитие потомства, а также на генеративную функцию потомства.

Таким образом, тестируемый препарат при рассматриваемом пути введения обладает хорошей переносимостью: существенных патоморфологических изменений в органах и тканях экспериментальных животных не обнаружено.

Литература / References

1. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
2. Sagaradze G, Monakova A, Basalova N, Popov V, Balabanyan V, Efimenko A. Regenerative medicine for male infertility: a focus on stem cell niche injury models. *Biomed J*. 2022;45(4):607–14. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.01.015>
3. Kharazi U, Badalzadeh R. A review on the stem cell therapy and an introduction to exosomes as a new tool in reproductive medicine. *Reprod Biol*. 2020;20(4):447–59. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.07.002>
4. Chen G, Kathrins M, Ohlander S, Niederberger C. Medical management of male infertility: now and future. *Curr Opin Urol*. 2023;33(1):10–5. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001056>
5. Ciccocioppo R, Cantore A, Chaimov D, Orlando G. Regenerative medicine: the red planet for clinicians. *Intern Emerg Med*. 2019;14(6):911–21. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02126-z>
6. Vieujean S, Loly JP, Boutaffala L, Meunier P, Reenaers C, Briquet A, et al. Mesenchymal stem cell injection in Crohn's disease strictures: a phase I-II clinical study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):506–10. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab154>
7. Chahal J, Gómez-Aristizábal A, Shestopaloff K, Bhatt S, Chaboureaud A, Fazio A, et al. Bone mar-

- row mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(8):746–57.
<https://doi.org/10.1002/sctm.18-0183>
8. Petrou P, Kassis I, Levin N, Paul F, Backner Y, Benoit T, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2020;143(12):3574–88.
<https://doi.org/10.1093/brain/awaa333>
 9. Monakova A, Sagaradze G, Basalova N, Popov V, Balabanyan V, Efimenko A. Novel potency assay for MSC secretome-based treatment of idiopathic male infertility employed Leydig cells and revealed vascular endothelial growth factor as a promising potency marker. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9414.
<https://doi.org/10.3390/ijms23169414>
 10. Sagaradze GD, Basalova NA, Efimenko AY, Tkachuk VA. Mesenchymal stromal cells as critical contributors to tissue regeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:576176.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.576176>
 11. Kalinina N, Kharlampieva D, Loguinova M, Butenko I, Pobeguts O, Efimenko A, et al. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:221.
<https://doi.org/10.1186/s13287-015-0209-8>
 12. Teixeira FG, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: current trends and future challenges. *Neural Regen Res.* 2020;15(1):75–7.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.264455>
 13. Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in mesenchymal stem cells: functional alterations, molecular mechanisms, and rejuvenation strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:258.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00258>
 14. Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, Wu MS, Jeng HY, Chang HC, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):28.
<https://doi.org/10.1186/s12929-021-00725-7>
 15. Sagaradze G, Basalova N, Kirpatovsky V, Ohobotov D, Nimiritsky P, Grigorieva O, et al. A magic kick for regeneration: role of mesenchymal stromal cell secretome in spermatogonial stem cell niche recovery. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):342.
<https://doi.org/10.1186/s13287-019-1479-3>
 16. Sagaradze GD, Basalova NA, Kirpatovsky VI, Ohobotov DA, Grigorieva OA, Balabanyan VY, et al. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1428–36.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.174>
 17. Пошивалов ВП. *Фармакоэтология*. СПб: Copy-Service; 1997.
Poshivalov VP. *Pharmacoeology*. St. Petersburg: Copy-Service; 1997 (In Russ.).
 18. Мужикян АА, Макарова МН, Гущин ЯА. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(2):103–9.
Muzhikyan AA, Makarova MN, Guschin YaA. Features histological processing of organs and tissues of laboratory animals. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(2):103–9 (In Russ.).
EDN: [SFLHTJ](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.05.004)
 19. Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, eds. *The laboratory rat*. Elsevier; 2005. P. 929.
 20. Dorato MA, Engelhardt JA. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition(s). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005;42(3):265–74.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.05.004>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.О. Монакова — разработка дизайна экспериментального исследования, контроль основных точек экспериментов, написание текста рукописи; Г.Д. Сagaradze — анализ и обобщение данных литературы, разработка дизайна экспериментального исследования, планирование исследования; В.Ю. Балабanyan — разработка методологии исследования, разработка дизайна экспериментального исследования, редактирование текста рукописи; Н.А. Басалова — подготовка образцов препарата, редактирование текста рукописи; А.А. Матичина — проведение экспериментов на животных, выполнение лабораторных исследований, анализ данных; А.А. Матичин — проведение экспериментов на животных, выполнение лабораторных исследований, анализ данных, редактирование текста рукописи; К.Л. Крышень — разработка дизайна экспериментального исследования; В.С. Попов — разработка дизайна и методов работы с животными;

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna O. Monakova designed experiments, controlled the main points of the experiments, and drafted the manuscript. Georgy D. Sagaradze analysed and consolidated literature data, designed experiments, and planned the study. Vadim Yu. Balabanyan developed the study methodology, designed experiments, planned the study, and edited the manuscript. Nataliya A. Basalova carried out sample preparation and edited the manuscript. Alena A. Matichina performed animal experiments and laboratory analyses and analysed data. Aleksandr A. Matichin performed animal experiments and laboratory analyses, analysed data, and edited the manuscript. Kirill L. Kryshen designed experiments. Vladimir S. Popov designed experiments and animal handling methods. Zhanna A. Akopyan elaborated the study idea. Anastasia Yu. Efimenko elaborated the study idea, formulated the aim and objectives, planned the study, and critically revised the manuscript.

Ж.А. Акопян — идея исследования; А.Ю. Ефименко — идея, формулировка целей и задач, планирование исследования, критический пересмотр текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протоколы заседаний БЭК от 07.12.2020, № 1.67/20, от 07.12.2020 № 2.67/20.

Ethics approval. The study was approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY" (Approvals Nos. 1.67/20 and 2.67/20 of 07.12.2020).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Монакова Анна Олеговна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7123-6374>
monakova-anyu@mail.ru

Сагарадзе Георгий Дмитриевич, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2551-5118>
georgysagaradze@gmail.com

Балабаньян Вадим Юрьевич, д-р фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
bal.pharm@mail.ru

Басалова Наталия Андреевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-8879>
natalia_ba@mail.ru

Матичина Алена Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2996-0748>
matichina.aa@doclinika.ru

Матичин Александр Алексеевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7478-4942>
matichin.aa@doclinika.ru

Крышень Кирилл Леонидович, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>
kryshen.kl@doclinika.ru

Попов Владимир Сергеевич, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-7152>
galiantus@gmail.com

Акопян Жанна Алексеевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0989-7825>
zhanna.fbm@gmail.com

Ефименко Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-1369>
efimenkoay@my.msu.ru

Anna O. Monakova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7123-6374>
monakova-anyu@mail.ru

Georgy D. Sagaradze, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2551-5118>
georgysagaradze@gmail.com

Vadim Yu. Balabanyan, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
bal.pharm@mail.ru

Nataliya A. Basalova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-8879>
natalia_ba@mail.ru

Alena A. Matichina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2996-0748>
matichina.aa@doclinika.ru

Aleksandr A. Matichin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7478-4942>
matichin.aa@doclinika.ru

Kirill L. Kryshen, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>
kryshen.kl@doclinika.ru

Vladimir S. Popov, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-7152>
galiantus@gmail.com

Zhanna A. Akopyan, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0989-7825>
zhanna.fbm@gmail.com

Anastasia Yu. Efimenko, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-1369>
efimenkoay@my.msu.ru

Поступила 27.03.2023

После доработки 02.06.2023

Принята к публикации 06.06.2023

Online first 24.08.2023

Received 27 March 2023

Revised 2 June 2023

Accepted 6 June 2023

Online first 24 August 2023

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-117-120>

Справочная информация / Reference information



Актуальная информация по безопасности лекарственных препаратов: решения зарубежных регуляторных органов

РЕЗЮМЕ

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов по фармаконадзору о необходимости внесения изменений в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, проведенный экспертами УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 16 административных решений, содержащих актуальную информацию по безопасности для следующих лекарственных препаратов, зарегистрированных в России: аватромбопэг, амфотерицин В, ацетозоламид, белимумаб, бендамустин, гидрокортизон, дабрафениб, дексаметазон, деносумаб, ибупрофен, кортизон, преднизолон, траметиниб, нилотиниб, пирфенидон, цефотаксим.

Ключевые слова: нежелательные реакции; пострегистрационный мониторинг безопасности; лекарственные препараты; инструкции по медицинскому применению; зарубежные регуляторные органы; фармаконадзор

Для цитирования: Шубникова Е.В. Актуальная информация по безопасности лекарственных препаратов: решения зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):117–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-117-120>

Current Information on the Safety of Medicinal Products: Decisions of Foreign Regulatory Authorities

ABSTRACT

The experts of the Department for Medicine Safety Evaluation of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed administrative decisions of international pharmacovigilance regulatory authorities on the necessary labelling updates. The analysis revealed 16 decisions containing safety updates for the following medicines registered in Russia: avatrombopag, amphotericin B, acetazolamide, belimumab, bendamustine, hydrocortisone, dabrafenib, dexamethasone, denosumab, ibuprofen, cortisone, prednisolone, trametinib, nilotinib, pirfenidone, and cefotaxime.

Keywords: adverse drug reactions; postmarketing surveillance; medicinal products; drugs; labelling; foreign regulatory authorities; pharmacovigilance

For citation: Shubnikova E.V. Current information on the safety of medicinal products: decisions of foreign regulatory authorities. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):117–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-1-117-120>

Данная информация носит справочный характер

© Е.В. Шубникова, 2024

Аватромбопэг. В феврале 2024 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора, (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих аватромбопэг, информацией о риске развития антифосфолипидного синдрома¹.

Амфотерицин В. В феврале 2024 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих амфотерицин В [для инфузий липосомальный], информацией о риске развития гиперкалиемии².

Ацетозоламид. В январе 2024 г. Агентство по фармацевтическим препаратам и медицинским изделиям Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих ацетозоламид, информацией о риске развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), отека легких³.

Белимумаб. В феврале 2024 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих белимумаб, информацией о риске развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)⁴.

Бендамустин. В феврале 2024 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих бендамустин, информацией о риске развития нефрогенного несахарного диабета⁵.

Гидрокортизон. В январе 2024 г. PMDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих гидрокортизон, информацией о риске развития синдрома лизиса опухоли. Были получены сообщения о развитии синдрома лизиса опухоли у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после применения гидрокортизона⁶.

Дабрафениб. В январе 2024 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих дабрафениб, информацией о риске развития периферической полинейропатии (сенсорной и моторной)⁷.

Дексаметазон. В январе 2024 г. PMDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих дексаметазон, информацией о риске развития синдрома лизиса опухоли. Были получены сообщения о развитии синдрома лизиса опухоли у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после применения дексаметазона⁸.

Деносумаб. В январе 2024 г. FDA провело оценку мер минимизации риска развития тяжелой гипокальциемии, в том числе с летальными исходами, после применения деносумаба

¹ PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/2748/2024). Adopted at the 8-11 January 2024 PRAC meeting. EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac-meeting_en.pdf

² Там же.

³ Revision of PRECAUTIONS Acetazolamide/Acetazolamide sodium. January 10, 2024. PMDA; 2024. <https://www.pmda.go.jp/files/000266128.pdf>

⁴ BENLYSTA (BLA-125370) (BELIMUMAB). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/09/2024 (SUPPL-82). FDA; 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=580>

⁵ BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE (NDA-216078) (BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/26/2024 (SUPPL-2). FDA; 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2921>

⁶ Revision of PRECAUTIONS Hydrocortisone sodium succinate (preparations not indicated for lymphoid tumours). Hydrocortisone sodium phosphate. January 10, 2024. PMDA; 2024. <https://www.pmda.go.jp/files/000266134.pdf>

⁷ PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/539397/2023). Adopted at the 27-30 November 2023 PRAC meeting. EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-november-2023-prac-meeting_en.pdf

⁸ Revision of PRECAUTIONS Dexamethasone palmitate. January 10, 2024. PMDA; 2024. <https://www.pmda.go.jp/files/000266133.pdf>

для лечения остеопороза, у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек, находящихся на диализе. FDA было принято решение поместить информацию о данном риске в виде особого предупреждения в черной рамке Boxed Warning на вторичную упаковку лекарственного препарата и в REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy). Медицинским работникам рекомендовано для снижения риска развития гипокальциемии при применении деносумаба у пациентов, находящихся на диализе, регулярно проводить мониторинг уровня кальция в крови и следить за тем, чтобы они своевременно получали препараты кальция и витамина D⁹.

Ибупрофен. В ноябре 2023 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих ибупрофен (для наружного применения), информацией о противопоказаниях для использования в течение последнего триместра беременности, а также рекомендации избегать применения в течение первого и второго триместров беременности кроме случаев, когда применение крайне необходимо. В этих случаях следует использовать минимальную эффективную дозу и минимальную продолжительность лечения. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих ибупрофен (для наружного применения), также дополнить информацией о рисках развития тяжелых кожных реакции (эритема мультиформная, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, острый генерализованный экзантематозный пустулез). Кроме того, инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих ибупрофен (для системного применения) дополнить информацией о следующих рисках: синдром Коуниса

и тяжелые кожные реакции, такие как эритема мультиформная, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (частота – очень редко), а также DRESS-синдром и острый генерализованный экзантематозный пустулез (частота – неизвестна)¹⁰.

Кортизон. В январе 2024 г. PMDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих кортизон, информацией о риске развития синдрома лизиса опухоли. Были получены сообщения о развитии синдрома лизиса опухоли у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после применения кортизона¹¹.

Нилотиниб. В феврале 2024 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих нилотиниб, информацией о риске развития остеонекроза¹².

Пирфенидон. В январе 2024 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих пирфенидон, информацией о риске развития DRESS-синдрома¹³.

Преднизолон. В январе 2024 г. PMDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих преднизолон, информацией о риске развития синдрома лизиса опухоли. Были получены сообщения о развитии синдрома лизиса опухоли у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после применения преднизолона¹⁴.

⁹ FDA adds Boxed Warning for increased risk of severe hypocalcemia in patients with advanced chronic kidney disease taking osteoporosis medicine Prolia (denosumab)/ Patients on dialysis or with mineral and bone disorder at highest risk. 01-19-2024 FDA Drug Safety Communication. FDA; 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-severe-hypocalcemia-patients-advanced-chronic-kidney-disease>

¹⁰ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 25-28 September 2023. 22 November 2023. EMA/PRAC/497911/2023. Human Medicines Division. EMA; 2024 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf

¹¹ Revision of PRECAUTIONS Cortisone acetate. January 10, 2024. PMDA; 2024. <https://www.pmda.go.jp/files/000266129.pdf>

¹² TASIGNA (NDA-022068) (NLOTINIB HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/08/2024 (SUPPL-41). FDA; 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=457>

¹³ PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/539397/2023). Adopted at the 27-30 November 2023 PRAC meeting. EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-november-2023-prac-meeting_en.pdf

¹⁴ Revision of PRECAUTIONS Prednisolone sodium phosphate. January 10, 2024. PMDA; 2024. <https://www.pmda.go.jp/files/000266135.pdf>

Траметиниб. В январе 2024 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих траметиниб, информацией о риске развития периферической полинейропатии (сенсорной и моторной)¹⁵.

Цефотаксим. В феврале 2024 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих цефотаксим, информацией о риске развития DRESS-синдрома¹⁶.

Информацию подготовила главный эксперт
Управления экспертизы безопасности лекарственных средств
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Шубникова Е.В.

¹⁵ PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/539397/2023). Adopted at the 27-30 November 2023 PRAC meeting. EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-november-2023-prac-meeting_en.pdf

¹⁶ PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/2748/2024). Adopted at the 8-11 January 2024 PRAC meeting. EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac-meeting_en.pdf



Система
управления
рисками



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004